

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

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

İxtisas: 2306.01 – Üzvi kimya

Elm sahəsi: Kimya

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş

DİSSERTASIYA

İddiaçı: _____ **Arzu Zabit qızı Sadıqova**

Elmi rəhbərlər: kimya elmlər doktoru, akademik
_____ **Abel Məmmədəli oğlu Məhərrəmov**

kimya elmlər doktoru, professor
_____ **Mələhət Müsrət qızı Qurbanova**

Bakı – 2024

MÜNDƏRİCAT

GİRİŞ	6
I FƏSİL. ƏDƏBİYYAT İCMALI.....	12
1.1. Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi	12
1.2. Metilenaktiv birləşmələr əsasında 4H-piran törəmələrinin sintezi.....	21
1.3. Metilenaktiv birləşmələr əsasında alınan ketohidrazonların və 4H-piran törəmələrinin tətbiq sahələri.....	50
II FƏSİL. NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ	56
2.1. Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi və tədqiqi.....	56
2.1.1. Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi	56
2.1.2. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) molekulyar dökinqi.....	62
2.1.3. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2- (2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) DFT-B3LYP tədqiqatı.....	72
2.1.4. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2- (2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) törəmələrinin Hirschfeld səth analizləri.....	75
2.1.5. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2- (2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) Enerji Çərçivəsinin təhlili	78
2.1.6. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2- (2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) ADMET araşdırması.....	82
2.1.7. 6-(2-(4-halogenəvəzlifenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4- diazepinlərin sintezi.....	84
2.1.8. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-(etan-1,2-dibis(azanililden))bis(5-(2-4-flüorfenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksanon } 2.5-hidratın (XII) sintezi və	

quruluşu	87
2.2. Metilenaktiv birləşmələr əsasında optiki aktiv 4H-piranların sintezi və tədqiqi	95
2.2.1. Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında optiki aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin (XII-XVI) sintezi.....	96
2.2.2. Optiki aktiv 2-amin- 4-aril-7,7- dimetil-5-okso- 5,6,7,8-tetrahidro- 4H-xromen-3-karbonitrillərin (XII-XVI) bioloji xassələrinin tədqiqi.....	102
2.2.3. Optiki aktiv etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) sintezi.....	107
2.2.4. Sintez olunan optiki aktiv etil-6-amin-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) antioksidant xassələrinin tədqiqi.....	110
2.2.5. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) sintezi və quruluşu.....	117
2.2.6. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) Hirşfeldanalizi.....	120
2.2.7. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) Kvant kimyəvi hesablamasının təhlili.....	124
2.2.8. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) molekulyar dokinqi.....	130
2.3. Sintez edilən bəzi birləşmələrin antimikrob xassələrinin tədqiqi.....	135
III FƏSİL.TƏCRÜBİ HİSSƏ	139
3.1. 2-(2-(4-halogenəvəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların (I-V) ümumi sintez üsulu.....	139
3.2. 2-(2-(4-feniləvəzli)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionların (VI-X) ümumi sintez üsulları.....	141
3.3. Allil 3-oksobutanat iştirakında diazolaşma reaksiyası (XI).....	143
3.4. 2-(2-(4-halogenəvəzlifenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların etilendiamin əsasında 6-(2-(4-halogenəvəzlifenil)hidrazon)-5,7-difenil-	

3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin sintezi (XII-XV).....	144
3.5. 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dionun etilendiamin əsasında (3Z, 3'Z)-3,3'-(etan-1,2-dibis(azanililden))bis(2-(2-4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksanonun (XVI) sintezi.....	146
3.6. Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında optiki aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin sintezi (XVII-XXI).....	146
3.7. Etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) ümumi sintez metodu.....	147
3.8. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) sintezi.....	149
NƏTİCƏ	151
İSTİFADƏ OLUNMUŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI.....	153
ƏLAVƏLƏR.....	180
İXTİSARLARIN VƏ ŞƏRTİ İŞARƏLƏRİN SİYAHISI	193

GİRİŞ

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

Metilenaktiv birləşmələr əsasında sintez olunan ketohidrazonlar və onların törəmələri bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər. Bu birləşmələrin metallarla kompleksləri son zamanlar tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir.

Tədqiqatlar göstərir ki, ketohidrazonlar və onların törəmələri reagentlər və lazer xelatlar olaraq geniş tətbiq sahələri tapmışlar. Bundan əlavə ketohidrazonlar əsasında alınan yeddiüzvlü heterotsiklik birləşmələr olan diazepinlər də farmakoloji xassələrinə görə geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər.

Diazepinlər və benzodiazepinlərin müxtəlif terapeutik tətbiq sahələri vardır. Diazepinlər ailəsinin çox üzvləri spazmlar əleyhinə, sakitləşdirici, antidepressant və gipnotik agent kimi geniş istifadə imkanına sahibdirlər. Benzodiazepin törəmələri akrilik liflər üçün boya kimi də istifadə olunur. Əlavə olaraq benzodiazepinlər triazolo-oksodiazolo-, oksazino- və furanbenzodiazepinlərin həlqəvi birləşmələrinin sintezi üçün qiymətli məhsul hesab olunur.

Son zamanlar çoxkomponentli domino reaksiyaları üzvi kimyada kifayət qədər diqqət çəkən və əhəmiyyətli üsullardan biridir. Bu da onların yaşıl kimyanın tələblərinə uyğun olması ilə əlaqədardır. Bu metodla sintez olunan polifunksional əvəzedicili 4H-piranlar bioloji və farmakoloji cəhətdən əhəmiyyətli heterotsiklik birləşmələr sinfidir. Tibbdə hipertoniya, astma, işemiya, spazmlı xəstəliklərin müalicəsində, antibakterial və antimikrob xassəli tərkibində 4H-piran qrupu saxlayan bir çox dərman maddələri istifadə olunmaqdadır. 4H-piran halqasına malik olan heterotsiklik birləşmələr həmçinin, Alzheimer və şizofreniya kimi xəstəliklərin müalicəsində, antidepressant, epilepsiya əleyhinə, sedativ xassəli preparatların tərkib hissəsinə daxil olan, faydalı xüsusiyyətlərə malik olan kimyəvi birləşmələrdir.

Tərkibində bir neçə funksional qrup saxlayan 4H-piranların sahib vacib xüsusiyyətləri nəzərə alaraq, üzvi sintezdə daha əlverişli üsulları tətbiq edərək istənilən hədəfə çatmaq üçün çoxlu sayda sintetik metodların olması təbiidir. Bu birləşmələrin tətbiq sahələrinin genişliyini nəzərə alaraq, enantioselektiv sintez əsasında onların optiki izomerlərinin sintezi aktual məsələlərdən biridir.

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

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

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Dissertasiya işinin əsas məqsədi müxtəlif aromatik halogenəvəzli aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyası əsasında halogenəvəzli ketohidrazonların sintezi, çevrilmələri, həmçinin xiral üzvi katalizatorlar iştirakında multikomponent kondensləşmə əsasında optiki aktiv 4H- piranların sintezi, alınan birləşmələrin quruluşunun RQA metodu ilə təsdiqi və tətbiq sahələrinin öyrənilməsi olmuşdur.

Bu məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı vəzifələr yerinə yetirilmişdir:

- Halogenəvəzli aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyasının tədqiqi və alınan birləşmələrin quruluşunun RQA metodu ilə təsdiqi;
- Sintez olunan halogenəvəzli ketohidrazonların etilendiaminlə reaksiyasının tədqiqi və alınan birləşmələrin quruluşunun RQA metodu ilə təsdiqi;
- Xiral üzvi katalizator kimi α -amin turşular iştirakında müxtəlif aromatik aldehidlərin, malonnitril və metilenaktiv birləşmələrlə multikomponent kondensləşmə reaksiyalarının tədqiqi;
- Sintez edilən optiki aktiv 4H- piranların xüsusi dönmə bucağının AUTOPOL III polyarimetrində təyin edilməsi;
- Sintez olunan birləşmələrin tətbiq sahələrinin araşdırılması

Tədqiqatın metodları. Tədqiqat işi BDU-nun “Zərif-üzvi sintez” ETL- də aparılmışdır.

^1H və ^{13}C NMR spektrləri BRUKER-400 (300 MHz ^1H və 75 MHz ^{13}C NMR) spektrometrlərində çəkilib. Nümunələr 4000-400 cm^{-1} infraqırmızı sahədə qeydə alınmışdır.

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

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

Bəzi birləşmələr molekulyar dokinq olunmuşdur. Bunu üçün həmin birləşmələrin enerji dəyərlərini, H rabitələrinin sayını Maestro-da (Şredinger 18-1, ABŞ) dokinq vəziyyətlərinin vizual olaraq incələnməsi aparılıb. Hər bir ligand üçün ən yaxşı dokinq strukturu seçmək üçün müxtəlif parametrlər tərtib edilmiş və Glide GScore proqramından, iGemDock, Autodock 4, Glide və Autodock vinada istifadə edilmişdir. Autodock 4 və Autodock vına dockinqi AMDock proqramının köməyi ilə həyata keçirmişdir.

Bu araşdırmada, ADMET tədqiqatı aparılmış və SwissADME-də proqramında dərinləndən öyrənilmişdir. Alınan bəzi birləşmələrin daxili elektron xassələri ilə kimyəvi reaktivlikləri (bioloji aktivlikləri) arasındakı əlaqəni aydınlaşdırmaq üçün B3LYP-dən istifadə edərək qaz fazasının sıxlığının funksional nəzəriyyəsi (DFT) tədqiqatı aparılmışdır.

Hirşfeld səth analizi Crystal Explorer 17.5 proqramının köməkliyi ilə həyata keçirilmişdir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar.

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

- Metilenaktiv birləşmələr əsasında sintez olunan bəzi ketohidrazon törəmələrinin və optiki aktiv 4H-piranların xassələrinin tədqiqi.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Halogenəvəzli aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə qarşılıqlı təsirindən müxtəlif ketohidrazonlar (ədəbiyyatdan məlum olan və yeni) sintez edilmiş və onların quruluşu rentgen quruluş analizi (RQA) metodu ilə təsdiq olunmuşdur.

Sintez olunan 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (VI) molekulyar dokinq, molekulyar dinamika və DFT vasitəsilə COX-2-yə (cyclooxygenase) qarşı bioloji aktivliyi araşdırılmış, Hirşfeld səth analizi, enerji çərçivəsi və ADMET tədqiqatı aparılmışdır. Molekulyar dokinq tədqiqatlarının nəticələrinə əsasən alınan maddələrin güclü anti-COX-2 inhibitor xassələrinə malik olduğu müəyyən edilmişdir.

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

Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında metilenaktiv birləşmələrin malononitril və müxtəlif aromatik aldehidlərlə çoxkomponentli kondensləşmə reaksiyaları əsasında optiki aktiv 4H-piran törəmələri sintez olunmuş, quruluşları RQA metodu və NMR spektroskopiyaya metodu ilə təsdiq olunmuş, xüsusi dönmə bucaqları AUTOPOL III polyarimetrində təyin edilmişdir. Optiki aktiv 4H- benzopiranlar asetilxolinesteraza (AChE), butirilxolinesteraza (BChE), β -qliksidaza fermentləri, həmçinin karbon anhidraz I, II izoenzimlərin inhibitoru kimi xassələri öyrənilmiş və onların antiepileptik, antidiabetik və antixoliergik potensiala və standart dərman vasitələri ilə müqayisədə daha yüksək təsirə malik ola bilər. Həmçinin optiki aktiv 4H-piranlar

yanacağa antioksidant kimi əlavə olunaraq tədqiq edilmiş və yüksək antioksidant xüsusiyyətləri aşkarlanmışdır.

İlk dəfə trixlorsirkə turşusu iştirakında benzaldehydin asetosirkə efiri və malononitril ilə multikomponent kondensləşmə reaksiyası tədqiq edilmiş və müəyyən edilmişdir ki, şəraitdən asılı olaraq kondensləşmə yeni bir istiqamətdə getmiş və bu zaman ədəbiyyatda məlum olmayan etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat (XXV) sintez olunmuşdur.

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

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

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

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

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

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

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

Aprobasiyası və tətbiqi. Dissertasiya mövzusu üzrə 22 elmi əsər çap olunmuşdur. Onlardan 14-ü məqalə (7-si impakt faktorlu, 1-i tək müəllifli), 8-i tezisdür.

Məqalələrin 7- si “Web of Science” və “Scopus” bazalarına daxil olan, Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının da tövsiyyə etdiyi yüksək impakt faktorlu (Archiv der pharmazie İF=4.3, Bioengineering İF=3.8, Applied Biochemistry and Biotechnology İF=3.1, Journal of Structural Chemistry İF=1.2, Russian Journal of Organic Chemistry İF=0.8, Applied Petrochemical Research İF=0.7, Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications İF=0.5) xarici jurnallarda çap edilmişdir. Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı beynəlxalq və respublika elmi konfranslarında məruzə və müzakirə edilmişdir.

- I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва, РУДН, 25–28 апреля 2016 г.
- “Kimyanın Aktual Problemləri” adlı X Respublika Elmi Konfransı, Bakı 2016.
- Akad. R.Əliyevanın 85-illik Yubleyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi Konfrans, Bakı, 2017.
- Международной научно- технической конференции «Нефтехимический синтез и катализ в сложный конденсированных системах», Баку, 2017.
- “Kimyanın Aktual Problemləri” XIII Beynəlxalq Elmi Konfransı, Bakı 2019.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı: Bakı Dövlət Universitetinin “Üzvi kimya” kafedrasının nəzdindəki Zərif üzvi sintez ETL yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi. Dissertasiya işi Giriş, 3 fəsil, Nəticə və İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısından ibarət olub, A4 formatında yazılmış 180 səhifəni əhatə edir. İşin əsas hissəsi (şəkil, sxem, cədvəl və 228 ədəbiyyat siyahısı istisna edilməklə) 172894 (o cümlədən, Giriş – 10789, I fəsil – 61925, II fəsil – 80121, III fəsil – 18066, Nəticə – 1993) işarədir. İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısına dissertasiyada istinad olunan 228 adda mənbə daxildir.

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

I FƏSİL

ƏDƏBİYYAT İCMALI

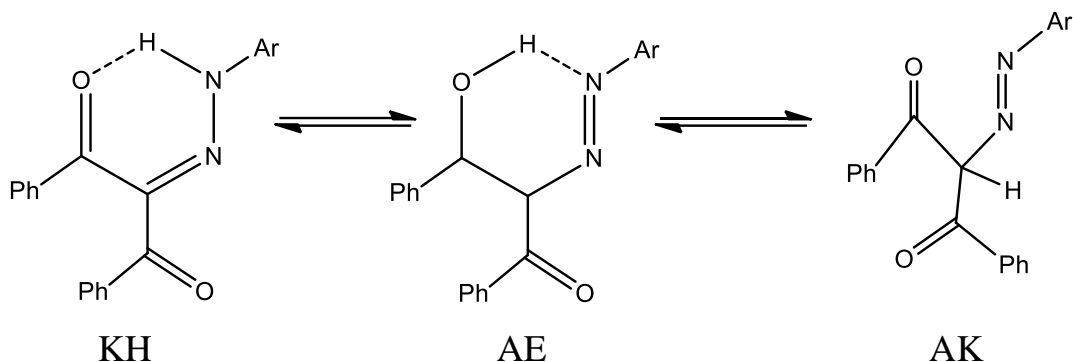
1.1. Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi

Məlumdur ki, β -diketonlar və onlar əsasında alınan komplekslər bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər [134, s. 35] [99, s. 477-482]. β -diketonların sintezinin və xaraktersitikasının çox böyük əhəmiyyəti var. Bu nöqteyi-nəzərdən bütün bu məlumatlar ümumiləşdirilir və aparılan tədqiqatlarla bioloji aktiv β -dikarbonil törəmələrdən β -diketonların daha mühüm və bioloji əhəmiyyətli törəmələri sintez olunur. Bu birləşmələrin əvəzolunmuş reagentləri və lazer xelatları [88, s. 5160-2], kimyəvi və fotokimyəvi katalizatorlarla [133, s. 1-25] alınmış bioloji aktiv törəmələri antioksidant, antivirus xassəli, iltihabi xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunur [102, s. 574-579], [97, s. 4153-4164]. β -diketonlar koordinasiya kimyasında liqandlar şəklində geniş istifadə olunur. Alınan həmin birləşmələr məhlullarda keto və enol tautomer formalarda mövcud olurlar. Enol formada mövcud olan birləşmələrdə hidrogen daha davamlıdır. Beləki, o altıüzvlü xelat halqalardakı metal kation ilə yerdəyişmə edə bilər.

Ketoiminlər enamion və ya enol imin tautomer formalarda tarazlıqda olurlar. Hər iki tarazlıq halı 2-fenazil əvəzedicili birləşmələrin piridində və xinolinlərin xloroformda həll olmuş məhlullarında mövcud olur. Fenazil əvəzedicili birləşmələrdəki güclü elektron-vermə xüsusiyyəti ketoimin formanın yaranmasını artırmağa səbəb olur (bu molekulda hidrogen əlaqə stabil olmur).

1,2-diketonların monohidrazonlarında həmçinin proton vermə də mümkündür. Onların molekullarında çoxlu sayda müxtəlif mərkəzlər vardır. Sxemdə onların müxtəlif tautomer formaları göstərilmişdir. Həmçinin bu birləşmələrin həndəsi izomerlərində molekul daxili hidrogen rabitələr stabil deyildir. Həmin birləşmələrin NMR və İQ spektrlərindən görünür ki, istifadə olunan həlledicidən asılı olaraq *s-trans*-KH forma daha stabildir və onlar benzil monofenilhidrazonun həlledicisində mövcud

olur (PhCOC(Ph)=NNHPh). Bəzi tipik kimyəvi dəyişikliklər diqqətə layiqdir $\delta(\text{NH}) = 7.9$ ppm, $\delta(^{15}\text{N}) = 8.2$ və 12.1 ppm (xloroformda həlledilmiş iki müxtəlif həndəsi izomerlər). Hidrogen rabitəsi həlledici ilə qarşılıqlı əlaqədə olaraq benzilmonofenilhidrazonun *s-trans* konfigurasiyasını əmələ gətirir. Fenil qruplar arasındakı sterik qarşılıqlı əlaqə hər bir birləşmədə özünü aparması ilə əlaqədardır. Nəticədə KH (ketohidrazon), AK (azoketon) və AE (azoenol) tautomer formalar əldə olunur.



Tədqiqatlar göstərir ki, məhlulda və kristal vəziyyətdə yalnız KH forma olur [101, s. 104-106]. Bu ^{15}N NMR spektroskopiya metodu ilə və “*ab initio*” hesablamalar (HF/ 3-21G) nəticəsində bu sübut olunmuşdur [173, s. 797-803], [2, s. 325-328]. Monofenilhidrazondan fərqli olaraq 2-arilhidrazon 1,2,3-trionların sis konfigurasiyası vardır. Sual meydana gəlir ki, bunu molekuldakı əlavə karbonil qrupu yoxsa fenilhidrazon əvəzedicilərinin tautomer effekti yaradır. Qarışıqda özündə 2-arilhidrazon 1,2,3-trion konfigurasiyası üstünlük təşkil edən birləşmələr daha çoxdur və bu birləşmələrdə proton ötürülməsi mövcuddur. Məhlulda iminohidrazonpropionitrillər və iminohidrazonpropionların tautomer tarazlığı maraqlıdır. Ketohidrazon molekulları özündə karbonil qrupu və azot atomları saxlayır. Bu da onu göstərir ki, ketohidrazonlarda molekul daxili hidrogen əlaqəsinin iştirakı vacibdir [66, s. 169-177].

Müxtəlif NMR reagentləri, lazer xelatları, ekstraksiya agentləri, bioloji aktiv kimyəvi və fotokimyəvi katalizatorlar iştirakında ketohidrazonlar sintez olunmuşdur. Həmin birləşmələr də şiş əleyhinə, anti-oksidant xassəli, iltihab əleyhinə, virus əleyhinə və aktiv immunomodulyator kimi tədqiqatlarda istifadə edilmişdir [209, s.

1839-1843].

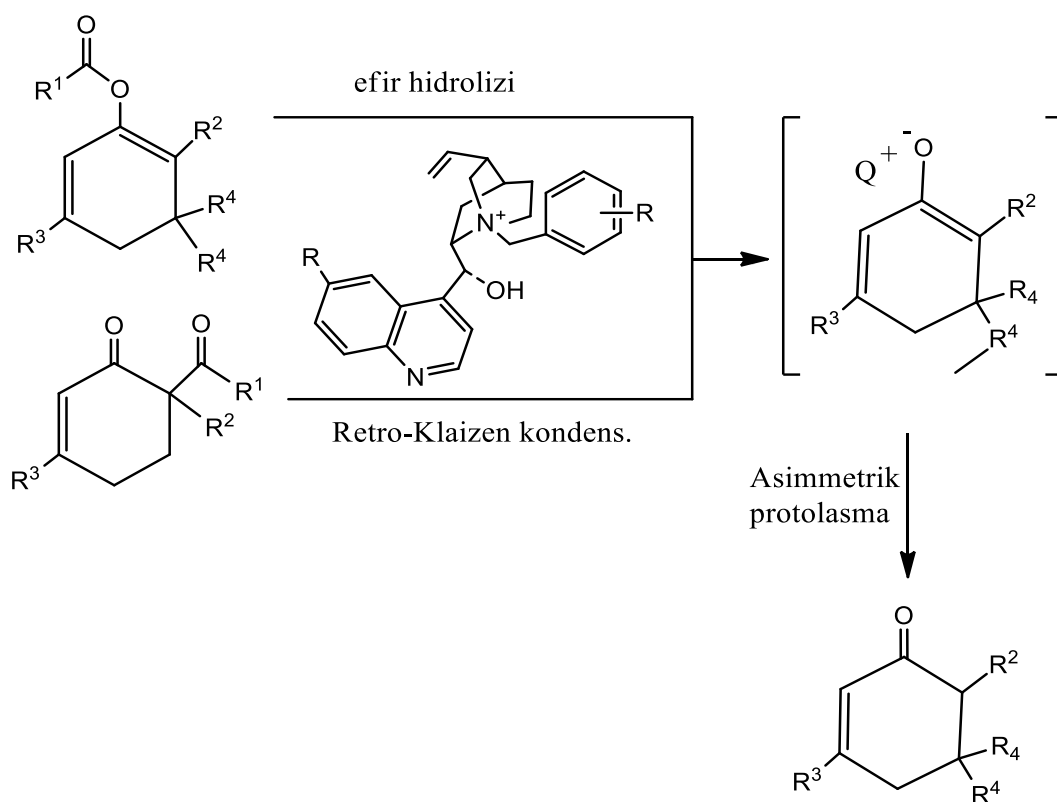
Ketoiminlər enaminon və ya enol imin tautomer formalarda olurlar. Bu tarazlıq xloroformda 2-fenazil əvəzedicili piridin və xinolinlərin əridilməsi ilə alınan birləşmələrdə mövcuddur. Beləki, birləşmənin fenazil qrupundakı qüvvətli elektron verən əvəzedicilər ketoimin formanı artırır.

1,2-diketonların monohidrazonlarında proton ötürülməsi də mümkündür. Molekullarında bir çox fərqli əsas mərkəzlər vardır. Bu sxemdə göstərilmişdir. Birləşmənin həndəsi izomerləri molekul daxili hidrogen rabitəsi ilə stabilləşməyib. NMR və İQ spektrlərdən aydın olur ki, istifadə olunan həlledicidən asılı olaraq *s-trans*-KH forma əsas və yalnız tək tautomer formada- benzil monofenilhidrazon formada əldə olunur, PhCOC(Ph) = NNHPh . Hidrogen rabitənin həlledici ilə qarşılıqlı əlaqəsi benzil monofenilhidrazonda *s-trans* konfigurasiyanın mövcudluğunu doğrulayır. Əlavə olaraq onu da demək olar ki, 2-arilhidrazon 1,2,3-trionlarda həlledicidən asılı olaraq nəinki KH (ketohidrazon) və AK (azoketon) forma, həmçinin azoenol tautomer forma da müşahidə olunur [139, s. 3859-3862].

Benzilmonofenil hidrazonun *s-trans* konfigurasiyası həlledici ilə hidrogen əlaqəsi ilə qarşılıqlı təsirdə olduğu hesab olunur. Onların R radikalları arasında sterik qarşılıqlı təsir bu vəziyyətin başqa nöqtəyi- nəzərdən izahıdır.

Tsiklik β -diketonlarla reaksiyada β -nitrostirolun heminal aktivliyi müəyyən olunmuşdur. Beləki, hem- benzol və hem- alkoksikarbonil nitroetanın tsiklik β -diketon, dihidrorezorsin və dimedonla birtərəfli reaksiyası ardıcıl Ad_s və S_N mərhələləri ilə gedir. Sonrakı mərhələdə denitrilləşmə ilə davam edir və funksional əvəzli heksahidrobenzofuranlar əmələ gətirir. İlkin nukleofil birləşmə məhsulları hem-asetilnitroetenlərin dihidrorezorsinlə reaksiyasından ayrılır. Sintez olunmuş birləşmənin quruluşu İQ, ^1H və ^{13}C NMR spektroskopiyası ilə, xüsusilə, heterokorrelyasiya (^1H - ^{13}C HMQC və ^1H - ^{13}C HMBC) metodları ilə təsdiq olunmuşdur [6, s. 1538-1546].

Xiral fazalararası katalizatorlar iştirakında tsiklik difenil efiri və β -diketonun hidrolitik enantioselektiv protonlaşması aşağıdakı reaksiya sxemində göstərilmişdir:

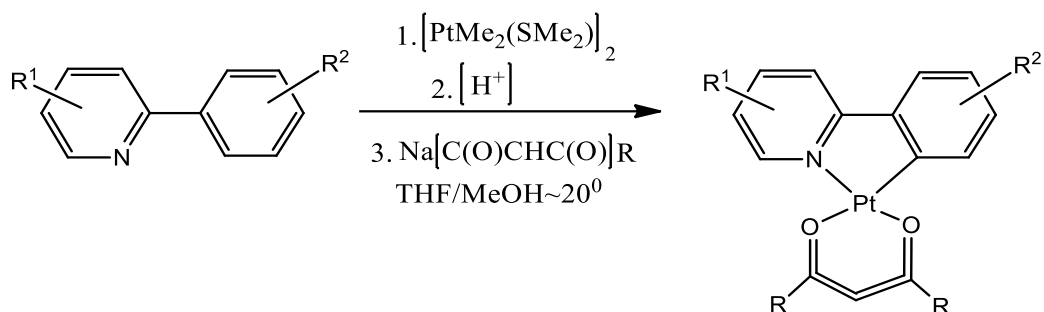


İlkin birləşmələrin protonlaşması [14, s.204] xiral katalizatorlar iştirakında baş verir. Belə reaksiya enantiokonvergent reto-Klayzen kondensləşməsinin ilkin mərhələsidir. Nəticədə optiki aktiv α , β - doymamış ketonlar əmələ gəlir, çıxım 96%-ə kimi olur, mümkün xiral mərkəzlər karbonil qrupları ilə qonşudurlar [3, s. 251-257], [220, s. 6178-6181].

β - diketonlarda keto-enol tautomerliyi problemi əsas məsələlədən biridir. Aparılmış nəzəri və eksperimental tədqiqatlar β - diketonlarda enol və ya keto formanın üstünlük təşkil etdiyi söyləməyə imkan verir. Aparılmış NBO- analizi (təbii rabitə orbitalları) göstərdi ki, β -əvəzolunmuş birləşmələrin keto-enol tarazlığına elektromənfi əvəzedici qruplar təsir göstərmirlər. Bu və ya digər tautomer formanın üstünlüyü əvəzedicilərdə bölünməmiş elektron cütlərinin olub-olmaması ilə əlaqəli olan xüsusi tip qarşılıqlı təsirlər ilə müəyyən olunur. Əvəzdicilər, hansı ki, onlar I qrupa (H, Me, Ph, t-Bu, CF₃) aid edilir ki, bu atomlarda bölünməmiş elektron cütü mövcud olmur, onlar bilavasitə C-O karkası ilə əlaqə yaradırlar. Belə əvəzdicilərin iştirakı enol halqasında π -rabitəsinin yerdəyişməsinə səbəb olur və molekul daxili güclü hidrogen rabitəsi yaranır. II qrup əvəzdicilərdə (F, Cl, NH₂, OMe) bir, iki və ya üç bölünməmiş

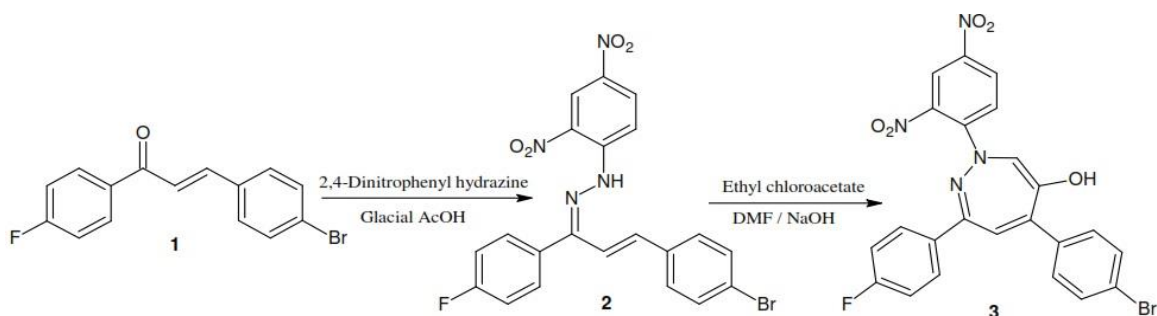
elektron cütü keto quruluşun stabilliyini təmin edir. Qeyri- simmetrik əvəzolunmuş β-diketonlar üçün energetik cəhətdən uyğun enol forma xarakterikdir [5, s. 208-213].

Tsiklometallik platin (II)- β-diketonatlar otaq temperaturunda effektiv və yüksək çıxımla birbaşa sintez olunmuşdur:



Kompleks 94% çıxımla əvəzolunmuş R^1 -2-($R^2C_6H_4$)-Pt və $Na[RC(O)CHC(O)R]$ birləşmələrindən birbaşa [91, s. 1700-1703] hidrogen peroksid ilə β-diketonlar əsasında körpülü 1,2,4,5- tetraoksanları sintez olunmuşdur [7, s. 178-179].

Tədqiqatları daha da genişləndirərək yeni 1,2- diazepin törəmələrinin sintezi və xarakteristikası araşdırılmışdır. Diazepin törəmələri böyük tibbi xassələrə malik, tərkibində 2 azot atomu saxlayan yeddiüzvlü heterotsiklik birləşmələrdir. Diazepinin seqmentində əvəzolunmuş qruplar onun farmakoloji aktivliyini daha da artırır. 1,2- diazepin törəmələrinin bəziləri epilepsyanın, bədxassəli şişin və sklerozun müalicəsində istifadə olunur. Diazepin törəmələrinin bioloji xassəli birləşmələrindən 4- brom- 4¹- flüorxalkonların müxtəlif törəmələri sintez edilmişdir. Aşağıdakı reaksiyada 3 birləşməsi bu üsulla alınmışdır [119, s. 7019-7027]:

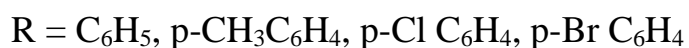
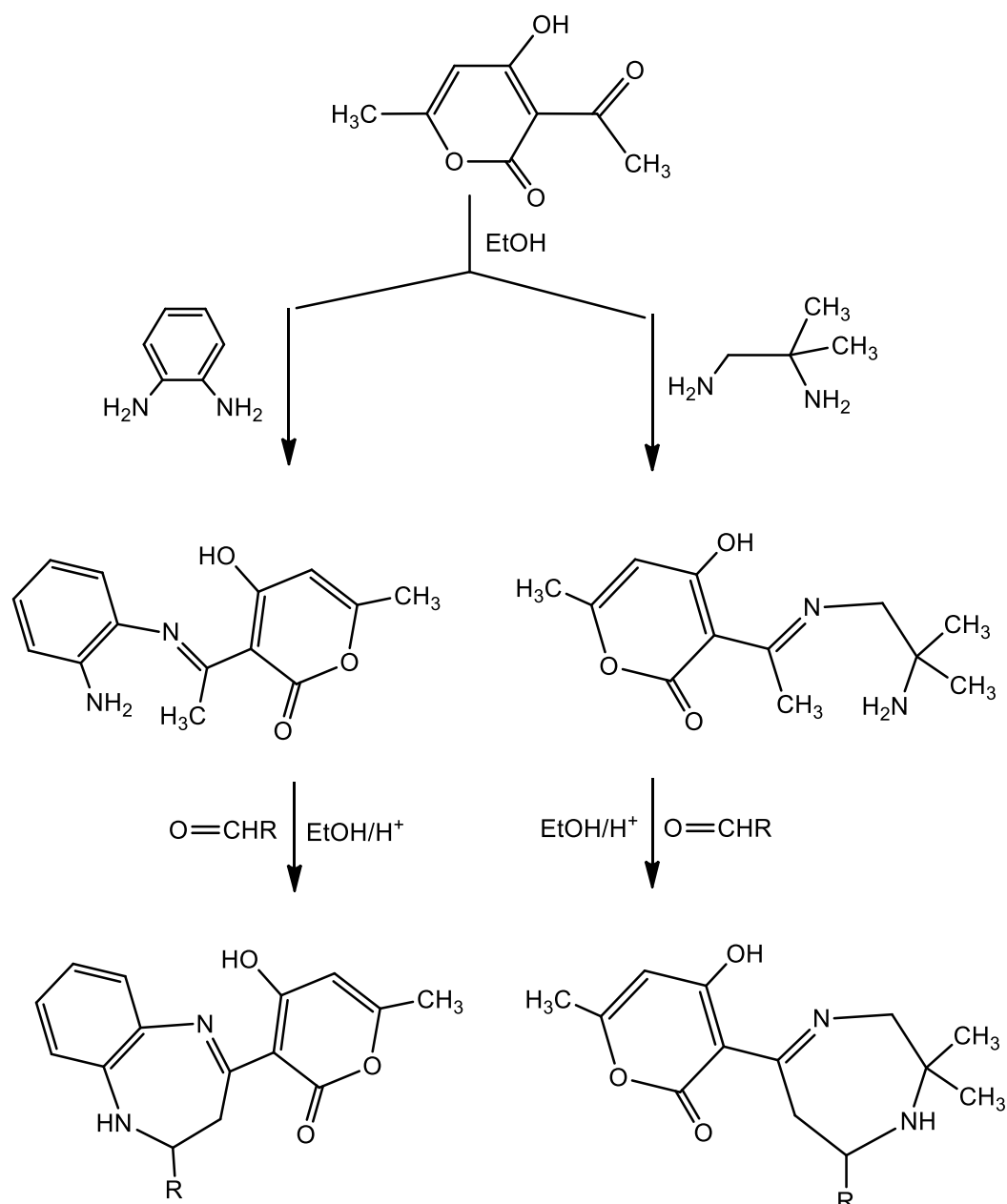


Diazepinlər və benzodiazepinlərin müxtəlif terapevtik tətbiq sahələri vardır.

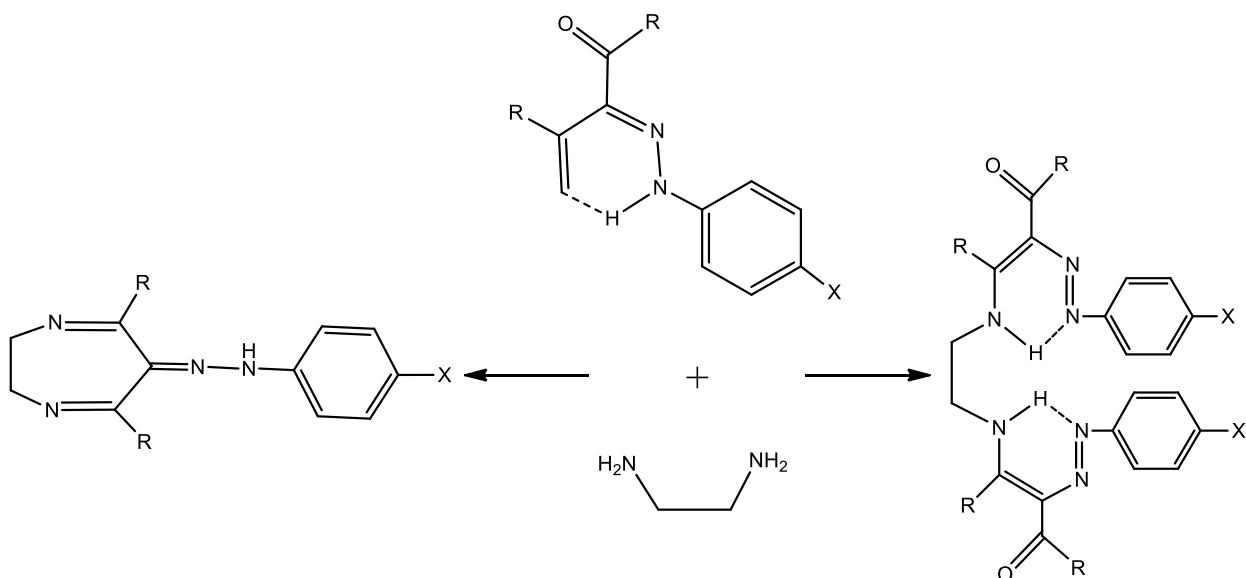
Diazepinlər ailəsinin çox üzvləri epilepsiya əleyhinə (antikonvulsant), sakitləşdirici, antidepressant və yuxugətirici (gipnotik agent) kimi geniş istifadə olunurlar. Benzodiazepin törəmələri akril tərkibli liflər üçün boya kimi də istifadə olunur. Əlavə olaraq benzodiazepinlər triazolo-, oksodiazolo-, oksazino- və furanbenzodiazepinlərin həlqəvi birləşmələrinin sintezində də qiymətli məhsul hesab olunur. Farmakoloji aktivliyinin və sənayedə tətbiqinin geniş olması səbəbi ilə sintetik üzvi kimyada benzodiazepinlər mühüm rol oynayır. Ancaq onların alınması çətin başa gəlir. Bu birləşmələrin alınmasının ümumi mərhələləri o– fenildiaminlər ilə karbonil birləşmələri arasında gedən reaksiyalara əsaslanır. Lakin ədəbiyyatdan məlum olan metodların çoxunda qiymətli katalizatorlardan istifadə, aşağı çıxımla məhsul alınması və reaksiyanın daha uzunmüddətli olması kimi çatışmazlıqlar kimyaçıları daha səmərəli və faydalı üsulların axtarışına məcbur etmişdir.

Son illərdə homogen və heterogen sistemlərdə katalizator kimi polioksometallardan istifadə üzvi sintezdə böyük maraq yaratdı, çünki onların oksidləşdiricilik və reduksiyaedicilik xassələri molekulyar və atom səviyyəsində nəzarətdə saxlanılır. Polioksometallardan istifadə həm iqtisadi baxımdan, həm də ətraf mühit baxımından kifayət qədər faydalıdır.

Polioksometalların müxtəlif sinifləri arasında Keggin– heteropolyar turşu tip katalizatorları da vardır ki, üzvi sintezdə mühüm rola malikdir. Onlar ətraf mühitdə çirkləndirici və aşındırıcı xüsusiyyətə malik olan maye tip katalizatorlarla müqayisədə daha səmərəlidir. Eyni zamanda onların güclü Brensted turşuları və güclü reduksiyaedicilərinin çox funksional xassələrə malik xüsusiyyətləri vardır. Beləki, bu tip katalizatorlar təkrar emal vasitəsilə yenidən istifadə edilə bilər. Burada 1,4– diazepinlərin CF_3COOH və Keggin tipli HPA katalizatorlarının hər ikisinin iştirakı ilə enaminonların sintezi haqqında məlumat verilib. 1,5– benzodiazepinlər də, həmçinin, yenidən HPA katalizatorunun iştirakında alınma bilər [165, s. 92-99].



Arilhidrazonlar natrium asetat iştirakında müəyyən diazonium duzları ilə 2,4-pentandion və 1,3-difenil-1,3-propandionun birgə qarışığından sintez olunmuşdur. İQ və ¹H NMR spektroskopiyası ilə ətraflı araşdırmalar aparılmış, bu birləşmələrin enol formasında olduğu məlum olmuşdur. Onlar arilhidrazon kimi mövcud olurlar.



R= CH₃, C₆H₅;

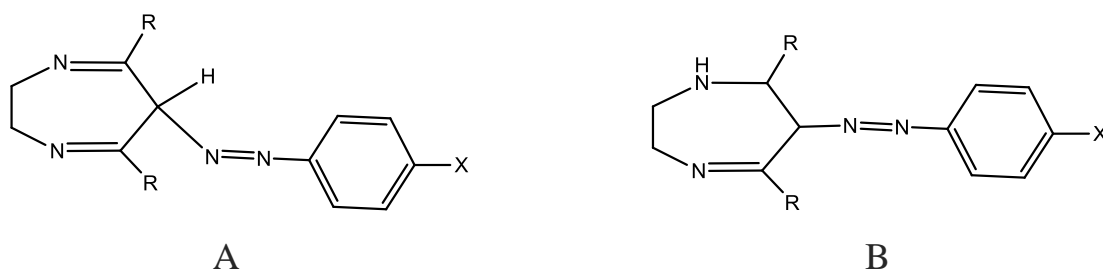
X= H, NO₂, Cl, Br, J

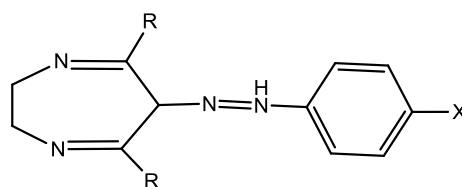
Bu tədqiqatlar 2,3,4-pentantrionun 3-arilhidrazonlarının və 1,3-difenil-1,2,3-propantrionların 2-arilhidrazonlarının arasında gedən reaksiyalarda birləşmələrin iki funksional qrupunun reaksiya qabiliyyətləri arasında fərqi aşkara çıxardı. 2,3,4-pentantrionun 3-arilhidrazonlarının reaksiya qarışığında 1,2-diaminotan ilə 2,3-dihidroazepinlərin 6-arilazo törəmələrini və ya 4,9-dimetil-5,8-diazo-3,9-dodekain-2,11-dionların diarilazo törəmələrini əmələ gətirir. 1,3-difenil-1,2,3-propantrionların 2-arilhidrazonlarının reaksiyasında isə yalnız diazepinlər əmələ gəlir. Müşahidə olunmuşdur ki, 2,3,4-pentantrionun 3-arilhidrazonları p-toluen-sulfat turşusunun iştirakında qaynayan etanol və ya qaynayan benzəndə reaksiyaya girir. Halbuki, 1,3-difenil 1,2,3-propantrionların 2-arilhidrazonları ilə reaksiyası etanolda hətta adi otaq temperaturunda belə baş verir. 2,3,4-pentantrionun 3-arilhidrazonlarının başlıca olaraq diazepin sistemi formalaşdıran stexiometrik reaksiyası baş verir. Bu zaman arilazo qrupundakı X əvəzləyicisinin təsirini müşahidə olunur. X=H,Cl,Br olduqda 1,2-diaminotan ilə arilhidrazonlar 1:1 molyar nisbətdə reaksiyaya daxil olurlar, X=J, NO₂ olduqda isə bu nisbət 2:1 olur. β-diketonların arilazo törəmələrinin hər 2 tipində reaksiyanın çıxımı və məhsulları nəzərdən keçirilib. Aydın olmuşdur ki, arilazo qrupunda p-vəziyyətdə əvəzedicilərin güclü təsiri mövcuddur. Diazepin formada elektroakseptor qruplar elektrodonor qruplarla qarşılaşdıqda uyğunluq təşkil edirlər.

Belə olan halda dihidroazepinlərin müəyyən törəmələrini sintez etmək mümkün olmur. Əldə olunan dihidroazepinlərin narıncı rəngdən tünd qırmızıya kimi müxtəlif rəngə çalan intensiv rəngi olur və onlar çox stabildirlər. Onlar asanlıqla turşularla qarşılıqlı təsirdə olaraq hər hansı stabil duzlar əmələ gətirmirlər. 6-əvəzli diazepinlərin sintezində hətta böyük çətinliklər yaranır. Beləki, 6-vəziyyətindəki fenilazo qrupunu 2,3-dihidro-5,7-dimetil-1,4-diazepinlə qarşılıqlı təsiri cəhdi uğursuz oldu. Bu səbəbdən də 2,3,4-pentantrionun 3-arilhidrazonları 6-arildiazepinlərin qeyri stabil törəmələrinin parçalanma məhsulu kimi ayrılır. 1,3-difenil-1,2,3-propantrionların arilhidrazonlarının 1,2-diaminetanla reaksiyasına əsasən dihidrodiazepin sisteminin böyük reaksiya qabiliyyətli olduğu müşahidə edilmişdir. 2,4-pentandion ilə reaksiyası fərqli olduğu müşahidə olunur və onun arilazo törəmələri mövcud olmur.

Sterik faktorlara əsasən karbonil qruplarının fenil qrupları iştirakında reaksiyası bu cür fərqi izah etməyə imkan verir. β -diketonların arilazo törəmələrinin reaksiya qabiliyyətinin artması belə bir faktorla izah oluna bilər ki, arilhidrazonlar keto formada mövcud olsunlar, lakin 1,3-difenil-1,3-propantrion enol formada və 2,4-pentandion keto- enol tarazlığında mövcud olur.

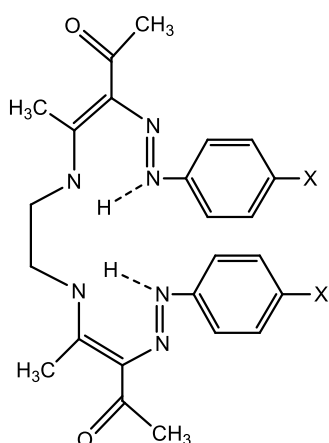
Kütlə spektroskopiyası, İQ və ^1H NMR üsulları ilə sintez olunmuş dihidroazepinlərin A quruluşundan fərqli olaraq B və C tautomer formalarda mövcud olduğu təsdiqlənmişdir. Sonuncu quruluşu İQ spektroskopiya analizi əsasında NH qrupları üçün xarakterik $3235\text{-}3180\text{cm}^{-1}$ aralığında görüldü. Nəticə etibarlı ilə B və C tautomer formalarından hansının birmənalı olaraq üstünlük təşkil etdiyini demək mümkün deyil. Bu vəziyyətlərdə yüksək sürətli proton yerdəyişməsi sayəsində nə metil qrupunun protonu (A quruluşu), nə də NH qrupunun protonu (B və C quruluşu) spektrdə müşahidə olunmur.



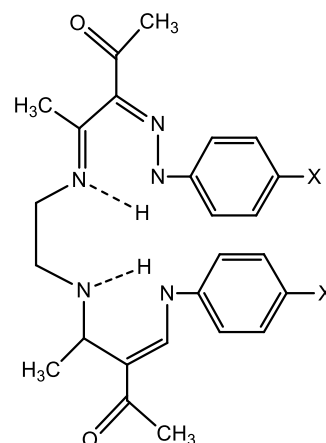


C

Bu birləşmələr 2,3,4-pentantrionun 3-arilhidrazonlarının 1,2-diaminetanla reaksiyasından sintez olunurlar. Reaksiya 2:1 molyar nisbətində diketonla diamin arasında qaynar etanol mühitində gedir. Arilazo əvəzləyicisinin reaksiyanın sürətinə və çıxımına təsiri müşahidə olunmur. 1,3-difenil-1,3-propandiona görə 2 eyni olmayan birləşmə əmələ gəlir. İQ və ^1H NMR spektroskopiyası 3 tipli birləşmələrin birmənalı olaraq quruluşunu göstərə bilmir, lakin bir neçə spektrial xüsusiyyətlərini daha əlverişli hal kimi D və E tautomerlərini göstərməyə imkan verir [58, s. 601-605] [159, s. 2349-2364].



D



E

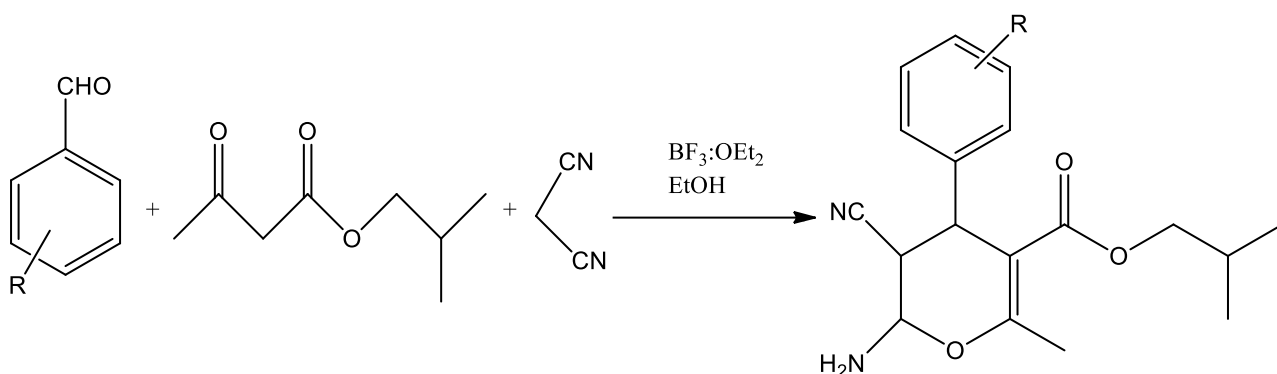
1.2. Metilenaktiv birləşmələr əsasında 4H-piran törəmələrinin sintezi

Ekoloji zərərsiz və təmiz sintetik metodlar bu gün üzvi sintez sahəsinin əsas məqsədlərindən biridir [77, s. 338]. Çoxmərhləli reaksiyalar adətən əhəmiyyətli itkilərə səbəb olur. Reaksiyaların hər mərhələlərində bahalı həlledicilərin istifadəsi ciddi təhlükələr yaradır. Beləki, çoxkomponentli domino reaksiyalar ekoloji və bioloji sintez baxımından faydalı bir üsula çevrilmişdir. Bu da onun iqtisadi cəhətdən və yaşıl kimya tələblərinə uyğun olması ilə əlaqədardır [52, s. 3168-3210], [63, s. 463-472], [40, s. 1095-1108], [122, s. 68-82].

Heterotsiklik birləşmələr təbiətdə geniş yayılmış və həyat üçün olduqca əhəmiyyətlidir. Oksigenəvəzli heterotsiklik birləşmələr kimyəvi baxımdan çox əlverişlidirlər. Bu onların bioloji aktiv xüsusiyyəti və farmakologiyası baxımından əhəmiyyətini artırmış olur [24, s. 5107]. Bioloji aktiv maddələrin hazırlanması kimyəvi proseslərin inkişafına səbəb olur və nəticədə kimyaçılar üçün yeni problemlər ortaya çıxmağa başlayır. Məlumdur ki, üzvi birləşmələrin əksəriyyəti, ətirilər, kosmetik vasitələr, dərman preparatları, vitaminlər, pestisidlər, bəzi qida maddələri xiral molekullardan təşkil olunmuşdur. Bu tip birləşmələrin xüsusi xassələrə malik olması onların molekullarının xirallığı ilə birbaşa əlaqəlidir. Kimyaçılar adətən xiral molekulları sağ və sol əl qaydası ilə müəyyən etmişlər. Maddələrin bioloji, fizioloji və digər xassələrə malik olmasına təsir edən əsas faktorlardan biri asimmetriya, başqa sözlə desək xirallıq anlayışıdır. Xirallıq dedikdə üçölçülü sistemin əsas hissəsi başa düşülür. Xiral obyektlər, üst-üstə düşməyən güzgüdə biri-digərinin əksi olan iki obyektədir ki, bu obyektləri enantiomerlər adlandırırlar. Enantiomerlərin fiziki və kimyəvi xassələri eyni və ya fərqli ola bilər. Sintetik kimyada enantiotəmiz birləşmələrin sintezi üzvi sintezin vacib məsələlərindən biridir. Dərman preparatlarının 60%-dən çoxunun xiral olması asimmetrik sintezin zəruriliyini təsdiqləyir. Son illərdə sürətlə inkişaf edən asimmetrik sintez olduqca diqqət mərkəzindədir. Hətta asimmetrik sintez sahəsində aparılan tədqiqat işi 2001-ci ildə Nobel mükafatına layiq görülmüşdür [188, s. 225-241].

Kimyəvi proseslərdə əhəmiyyətli inkişafa səbəb təhlükəsizlik, maddə itkisini azaltmaq və enerji itkisinin qarşısını almaqdır [11, s. 2195-2196]. Çoxmərhələli reaksiyalar bu proseslərdə əsas rol oynayır. Məlumdur ki, maye faza və duz fazası [41, s. 255-270] kimyada davamlı olaraq heterotsiklik komplekslərin yaranmasında istifadə olunur. Heterotsiklik birləşmələr əsasında piranların fərqli quruluşu və potensial olaraq dəyişikliyə malik olması onların əhəmiyyətini daha da artırır. Piranların çoxmərhələli bir neçə sintezi üsulu ilə çevrilmələri artıq qeydə alınmışdır. Bu çevrilmələri həyata keçirmək üçün CTACl [26, s. 1395-1398], maya [164, s. 5817-5819], L-prolin [124, s. 231-237], NaBr [51, s. 8625-8627], fenilbor turşusu [206, s.

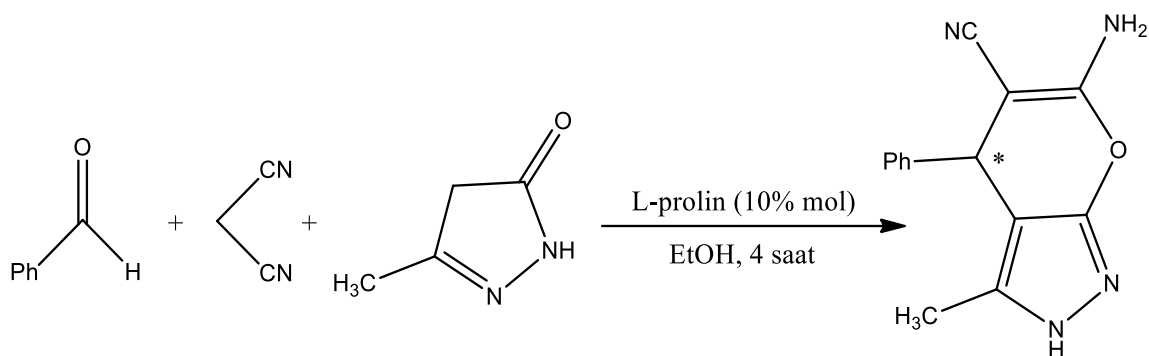
159-168], piperidin [12, s. 386-392], KF- montmorillonit [44, s. 169-173], Ru [200, s. 2189-2194], imidazole [79, s. 6202-6205], NiCl₂ [227, s. 7426-7430], nano- ZnO [160, s. 4636-41], [33, s. 4687-4691] S-prolin [10, s. 3299-3303], SiO₂ NPs [27, s. 1878-1881], DMAP [106, s. 5327-5332] və NEt₃ [181, s. 5345-5348] kimi müxtəlif katalizatorlar istifadə olunmuşdur. Baxmayaraq ki, yaşıl kimyada bir neçə metod tətbiq olunur, ancaq yenə də aşağı çıxım, hallogenli həlledicilər kimi müəyyən çatışmazlıqlar yaranır. Müxtəlif quruluşlu izobutil 6-amin-4-aril-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatların sintezinin axtarıları zamanı yeni sintez üsuluna ehtiyac olduğu müəyyən edilmişdir. Burada katalizator olaraq BF₃:OEt₂-dan istifadə edərək 2-izobutil 6-amin-4-aril-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatlar sintez olunmuşdur [112, s. 257-266].



Bioloji və farmakoloji xüsusiyyətlərinə görə vacib olan polifunksional piran əvəzedicilərinin heterostiklik birləşmələr sinfi də böyük əhəmiyyətə malikdir [135, s. 369-385], [156, s. 2137-2140]. Homogen əsaslı katalizatorlar iştirakında aktiv metal reagentinin arildenmalononitrilə əlavə olunması geniş şəkildə bu maddələrin sintezində istifadə olunur [75, s. 789-793], [125, s. 4431-4437], [25, s. 1078-1089]. Yaşıl kimya laboratoriyasının tələblərinə cavab verən üçün bu cür əvəzolunmalarda [17, s. 6619-6620], [19, s. 909-915] homogen katalizatorlar [143, s. 529-534], [16, s. 185-193] heterogen katalizatorla [198, s. 1995-1999], [150, s. 1539-1542], [146, s. 164-169], [78, s. 124-129] əvəz olunmuşdur. Əvəzolunmaların bioloji əhəmiyyətinin artması piranların enantiomerlərini [23, s. 2730-2733], [208, s. 2637-2639] və digər faydalı birləşmələrini [73, s. 2111-2120] sintez etməyə marağı artırmışdır. Belə ki, bu tip əvəzolunmalarda üzvi katalizatorların [113, s. 3805-3809] metal və ya nanohissəcikli katalizatorlarla [28, s. 1878-1881], [138, s. 4795-4797], [56, s. 4300-

4312] əvəz olunması çoxkomponentli reaksiyalarda böyük əhəmiyyətə malikdir.

Heterotsiklik birləşmələrin sintezi zamanı L-proлиндən istifadə edərək yüksək enantiotəmiz maddələr əldə olunmuş və bu nəticələr bir-birinə yaxın katalizatorlar iştirakında da sintez edilmişdir [136, s. 3228-3231], [144, s. 1797-1802], [87, s. 92-97], [157, s. 9350-9356], [191, s. 125], [167, s. 1323-1327]. Son zamanlarda, Muramulla L- prolinin Modulyar dizaynı üzvi katalizatorlar (MDO) və həlledici kimi dixlorometan götürərək xiral pıran pırazollarının sintezini həyata keçirmişdi [145, s. 3905-3908].

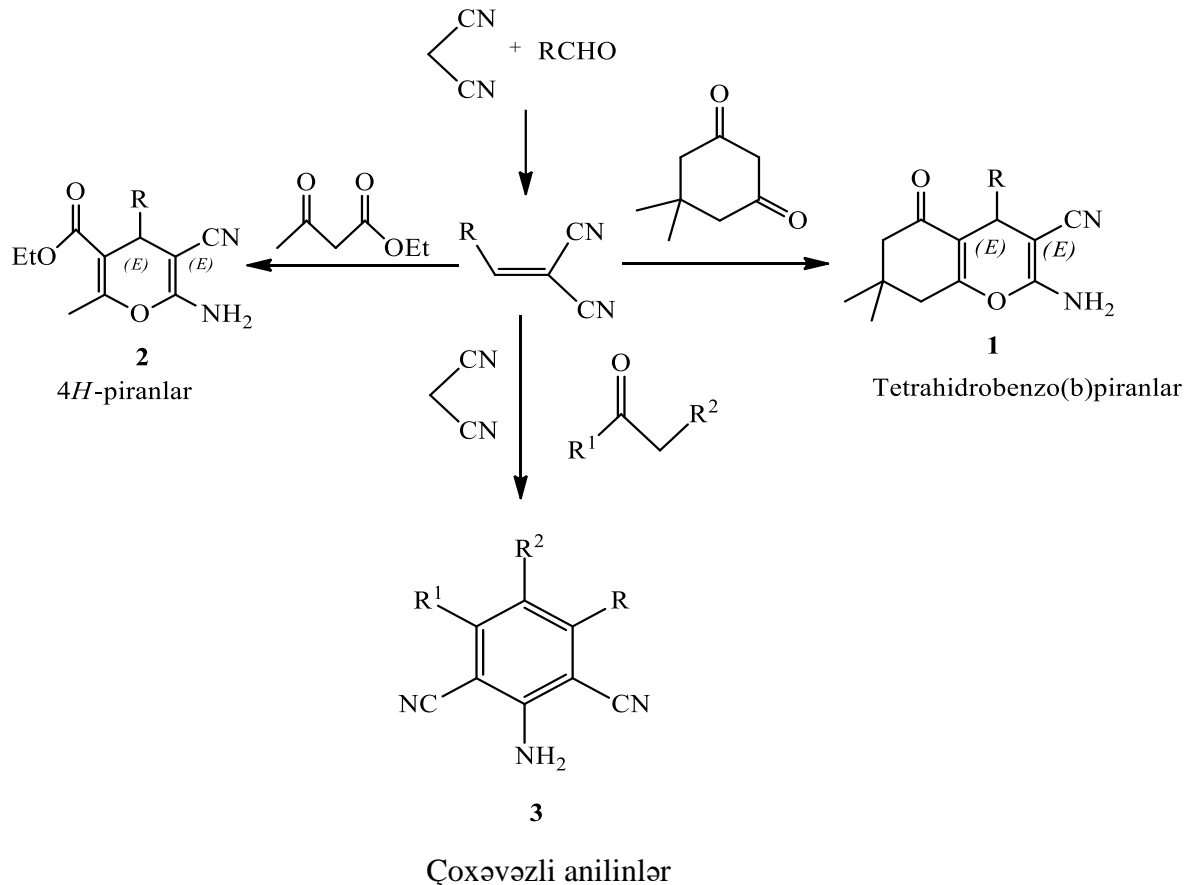


Müxtəlif həlledicilər və katalizator olaraq D,L-prolin götürərək aldehidlərin, malononitrilin və dimedonun birgə reaksiyası aparılmış və 2-amin-3-sian-4-aril-7,7-dimetil-5,6,7,8 tetrahidrobenzo [b] pıranlar da sintez olunmuşdur [73, s. 2111-2120]. Çoxkomponentli reaksiya əsasında katalizator kimi L-prolin götürərək etil propiolat, aldehidlər və malononitrildən istifadə edərək müxtəlif pıranların sintezi həyata keçirilmişdir.

Birmərhələli, çoxkomponentli 4H-pıranların sintezində bioloji, farmakoloji və optiki aktiv maddələrin, çox mülayim, neytral və təkrar istifadə olunan nanohissəcikli katalizatorlardan da istifadə olunur. 4H-pıran törəmələrinin sintezi aldehidlər, malononitril və 5,5-dimetil-1,3-tsikloheksandion və ya etilasetoasetatın üçkomponentli reaksiyasına əsaslanır. Reaksiya otaq temperaturunda etanolda aparılmışdır [27, s. 1878-1881]. Alternativ olaraq, çoxəvəzli anilinlərin aldehid, keton və 2 ekvivalent malononitrilin etanolda sintezi həyata keçirilmişdir.

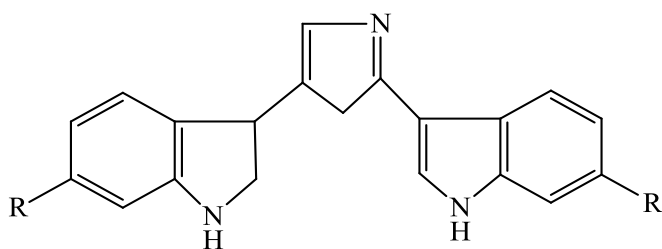
Son illərdə çoxkomponentli reaksiyalar üzvi [207, s. 115-122], kombinatorial [217, s. 366-374] və tibbi kimyanın yaşıl kimya [151, s. 1471-1499] ilə əlaqəli

olduğunu sübut etmişdir. Çoxkomponentli reaksiyalar çox sürətlə təbiətdə, atom iqtisadiyyatında və digər fərqli reaksiyalarda hədəf məhsulların alınmasında istifadə olunur [59, s. 124-127], [31, s. 2037-2040], [29, s. 6959-6962]. Digər reaksiya parametrləri ilə yanaşı, katalizatorun təbiəti məhsulun selektivliyini və ümumi tətbiqetmənin müəyyənləşdirilməsində əhəmiyyətli rol oynayır. Beləliklə, çoxkomponentli reaksiyalar üçün ucuz, yumşaq, təkrar istifadə oluna bilən ümumi katalizatorların inkişafı maraqlıdır. Son dövrlərdə, digər əlavə məhsullar meydana gəlmədən yüksək çıxımlı əvəzlənmiş piridin törəmələrinin alınması, çoxkomponentli reaksiyalarda SiO₂ NP-lərinin istifadəsi mükəmməl nəticələr vermişdir [30, s. 4316-4321]. SiO₂ NP-lərindən istifadə edilməsindəki üstünlükləri bunlardır: reaksiya otaq temperaturunda və ucuz materiallardan istifadə etməklə sintez olunmuşdur [169, s. 2835-2840]. Yuxarıda göstərilən xüsusiyyətlərdən əlavə, SiO₂ NP-lərinin yüksək reaktivlik və mükəmməl seçiciliyini praktiki əhəmiyyətli bioloji, farmakoloji və optiki aktiv xüsusiyyətli məhsulların alınmasına imkan yaradan çoxkomponentli reaksiyaları kəşf etməyə imkan yaratdı [147, s. 1-8].

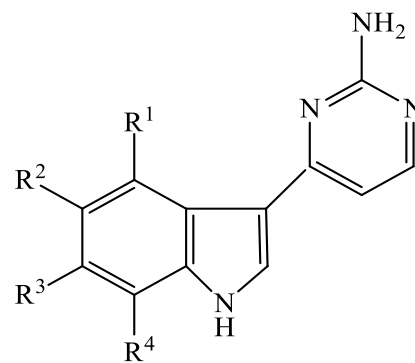


Əvvəlcə 4H-piran törəmələrinin sintezini araşdırdıq . Üzvi molekularda bu hissələrin olması spazmolitik, diuretik, laxtalanma əleyhinə, xərçəng əleyhinə və anti-anafilaktik xüsusiyyətlərini, geniş bioloji və farmakoloji əhəmiyyətini artırır. Ayrıca Alzheimer xəstəliyi, amyotrofik lateral skleroz, huntington xəstəliyi və Parkinson xəstəliyi də daxil olmaqla, neyrodegenerativ xəstəliklərin müalicəsi üçün faydalıdırlar [34, s. 517-520]. Bundan əlavə 4H-piranlar fotoaktiv materiallar kimi əhəmiyyətlidir və müxtəlif təbii məhsullarda mövcuddurlar. Bu birləşmələrin sintezi üçün məlum olan metodlardan bir çoxu təhlükəli üzvi həlledicilərin, uzun reaksiya müddətinin, zəhərli amin əsaslı katalizatorların istifadəsi və ümumi tətbiqin olmaması ilə bağlıdır; xüsusən 6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karbosil turşunun etil efirinin sintezi nadir hallarda ələ alınmışdır. Beləliklə, 4H-piran törəmələrinin birmərhələli sintezi üçün mülayim, neytral və yenidən istifadə edilə bilən bir katalizatorun inkişafı hələ də tədqiqatçılar üçün cəlbədiçi məqamdır [123, s. 4565-4571].

Üç pozisiyasında heterotsiklik halqalarla əvəz edilmiş indollar xüsusilə xərçəng əleyhinə, şiş əleyhinə, hipoxlisemik, iltihab əleyhinə, analgetik və antipiretik aktivliyə malik geniş çeşidli farmakoloji və bioloji aktiv maddələr şəklində yayılmışdır [166, s. 3832-3841]. Məsələn, nortopsentins A-C P388 hüceyrələrinə qarşı *in vitro* sitotoksiklik nümayiş etdirir [92, s. 4304-4307]; Meridianinlər A-E sitotoksikliyi göstərərək mürəkkəb şiş hüceyrə xəttləri və bir neçə proteini kinazaya qarşı güclü maneə yaratmaq xüsusiyyətinə malikdir [98, s. 1149-1154], [72, s. 1703-1707]. Beləliklə, indol törəmələrinin sintetik üsulları və quruluşu son illərdə olduqca diqqət çəkir. 4H-piranların laxtalanma əleyhinə, xərçəng əleyhinə, antioksidant, spazmolitik, diuretik və anti-anafilaktik fəaliyyətlər kimi müxtəlif bioloji xüsusiyyətlər göstərən çoxsaylı törəmələri üzvi və dərman kimyasında xüsusi əhəmiyyətə malikdir. 2-amin-4H-piran törəmələrinin çoxu fotoaktiv materiallar, kosmetika və piqmentlər kimi istifadə olunur. Bütün bu maraqlı tətbiq sahələrinə uyğun müvafiq 4H-piran törəmələrinin alınmasına yönəlmiş sintetik tərkibli və effektiv funksionallaşdırılmış strategiyaya malik tədqiqatlar aparılmışdır.



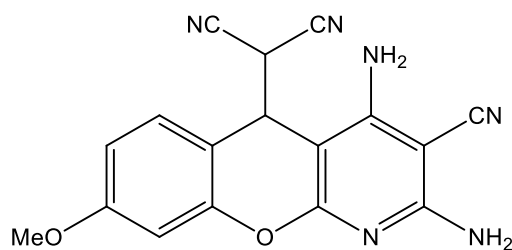
Nortopsentins A-C



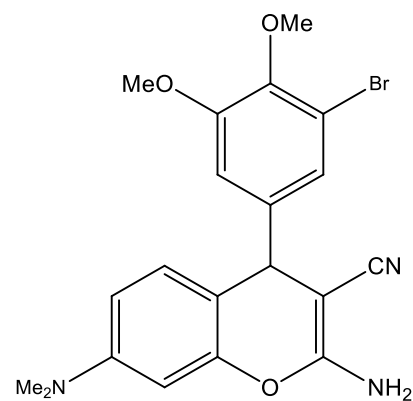
Meridianins A-E

Çoxkomponentli reaksiyalardan alınan bioloji aktiv birləşmələr dərman firmaları üçün güclü vasitədir. Son on il ərzində yüksək səviyyəli atom iqtisadiyyatı, icrasının asanlıığı baxımından və kompleks molekulların alınması çoxkomponentli reaksiyaların inkişafında geniş üstünlüklərə şərait yaratmışdır. Bundan əlavə, ultrasəs radiyası son 30 il ərzində üzvi sintezdə təmiz və faydalı bir üsul olaraq qəbul edilmişdir. Ənənəvi metodlarla müqayisədə bu prosedur daha rahatdır. Hal-hazırda, ultrasəs şüalanma şəraitində yüksək çıxımda, daha qısa reaksiya müddətində və ya daha yüngül şəraitdə çoxlu sayda üzvi reaksiyalar həyata keçirilir. İndollar və 4H-piranların güclü və müxtəlif bioloji aktivliyi, bir molekulun içində iki və ya daha çox müxtəlif heterosiklik halqaların olması biosidal profilini olduqca gücləndirir. Çoxkomponentli sintezdə və indol törəmələrinin sintezində işlərimizin davam etdirilməsinə maraq yaradır. Burada, indol-3-il əvəzli piran törəmələrinin sintezi asan, effektiv, birmərhələli şəkildə alınması atom-iqtisadiyyatı və üçkomponentli ultrasəs şüalanma ilə əlaqəli məlumatları daha da genişləndirir.

Bir benzol həlqəsinin bir heterotsiklik piran həlqəsinə birləşməsindən əmələ gələn politsiklik üzvi birləşmələr vardır ki, bunları da xromenlər adlandırırlar. Xromen benzopiran sinifinin təbii yolla meydana gələn birləşmələrinə aiddir və bioloji xüsusiyyətlərinin (spazmolitik, diuretik, antikoagulyant, antixərçəng və antianafilaktik) geniş diapazonuna malikdirlər [48, s. 1074-1085]. Belə müxtəlif bioloji xüsusiyyətlərə görə xromen törəmələri müasir dərman kimyası və kombinatorial kimyada [195, s. 456-462] araşdırmalar üçün çox vacibdir. Xüsusilə, 2-amin-4H-xromen-3-karbonitrillər [21, s. 1587-1590] bunlara aiddir:



MK-2 inhibitor



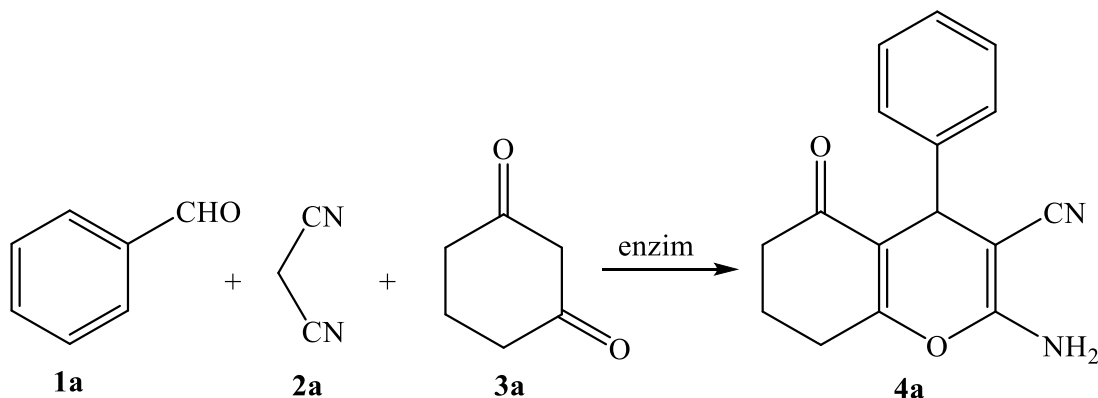
anti-xərçəng terapevtik

Malononitril, üzvi dəyişikliklərdə faydalı bir sintetik tikinti blokudur, üzvi sintezdə nukleofil kimi geniş şəkildə istifadə edilir. 2-amin-4H-xromen-3-karbonitrilin birmərhələli sintezi enantioselektiv şəkildə həyata keçirilmişdir [152, s. 102-109]. Bu birləşmə xromenin enantioselektiv kaskad reaksiyasında özünü həm nukleofil, həm də elektrofil komponent kimi aparır. Bu metodologiya bir sıra funksionallaşdırılmış qruplara malik olan xromen törəmələri almağa imkan verir.

Bildiyimiz kimi tetrahidroxromenlər, benzopiranların mühüm bir sinifidir və bir çox təbii məhsullarda rast gəlinən törəmələridir [28, s. 129-131]. Törəmələri spazmolitik, antixərçəng, antibakterial, antianafilaktik və anti-HIV fəaliyyəti kimi bioloji xüsusiyyətlərə malikdir [122, s. 68-82]. Bu birləşmələr insanda iltihab əleyhinə xəstəliklərin TNF-a vasitəçiliyi ilə, Alzheimer xəstəliyi, amyotrofik lateral skleroz, Hantinqton və Parkinson xəstəliyi kimi bir çox xəstəliklərin müalicəsində unikal farmakoloji xüsusiyyətlər göstərir. [62, s. 865-868]. Bundan başqa, funksionallaşdırılmış ikitərəfli xromenlər dərman maddələri kimyasında perspektivli sintetik birləşmələrin sintezində mühüm rol oynayır [187, s. 213-217]. Məsələn, 2-amin-4H-benzopiranın nitril qruplu törəmələri psoriatik artrit, revmatizm və xərçəng xəstəliyinin müalicəsində tətbiq edilir [90, s. 33]. Tetrahidrobenzopiran törəmələrinin sintezində çoxsaylı üsullar hazırlanmışdır [48, s. 1074-1085]. Lakin bu üsulların həyata keçirilməsi üçün hələ də uzun reaksiya müddəti, yüksək reaksiya temperaturu, zəhərli üzvi həlledicilərdən istifadə edilməsi və s. kimi mənfi cəhətlər var. Reaksiyada enzimin katalizator kimi istifadə edilməsi haqqında ədəbiyyatda elə də geniş bir məlumat yoxdur. Enzimin mühüm bioloji aktivliyi və son dövrdə sintezdə istifadəsi digər

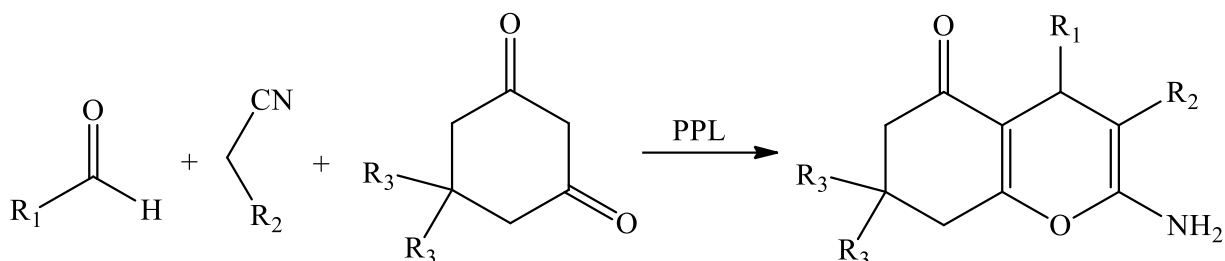
məhsullarla müqayisədə daha asan və daha təmiz olan perspektivli bioloji analoqlarının tətbiqini artırır [140, s. 3750-4]. Son zamanlarda biokatalitik sahədə tədqiqatlar kimyaçıların və biokimya mütəxəssislərinin əhəmiyyətli dərəcədə diqqətini çəkir. "Kəskinlik" termini enzimin əsas xüsusiyyəti olan fizioloji aktivliyinə əlavə olaraq istifadə edilir. Enzimin kəskinliyi fermentlərin təbii təkamülünü nəzərdə tutur və enzimatik sintezin üzvi kimyada yeni imkanlarını ifadə edir [103, s. 288-292]. Son illərdə müəyyən fermentlərin reaksiyalarda əhəmiyyətli xüsusiyyətlərinə daha çox rast gəlirik. Beləki, bir çox fermentlər aldol reaksiyası, Mixael əlavə reaksiyası, Dils-Alder reaksiyası, Knoevenagel reaksiyası, Mannix reaksiyası və Hans tipli reaksiyalarda müxtəlif transformasiyalar əmələ gətirir [106, s. 498-508].

Fermentlər yenidən istifadə edilə bilən katalizator kimi Knoevenagel reaksiyalarında, kondensasiya və eterifikasiya reaksiyalarında [129, s. 124-128], Mannix reaksiyasında və spirooxindol törəmələrinin sintezi reaksiyalarında [37, s. 725-748] istifadə olunur. Lakin mürəkkəb reaksiyaları katalizə edə bilən təbii fermentlər çox azdır və ancaq bir neçə ferment çoxsaylı dönüşümlərdə istifadə olunur [64, s. 3691-3697]. Bundan əlavə, sulu mühitdə kimyəvi reaksiyanın quruluşu daha çox diqqət cəlb edir. Burada son illərdə suyun iştirakı ilə effektiv və rahat lipaza (PPL) ilə katalizə edilmiş [39, s. 695-707] birmərhələli tetrahidroksromen törəmələrinin sintezi aparılmışdır. Bunun üçün üzvi sintezdə fermentlərin tətbiqi genişləndirilir. Tetrahidroksromen törəmələrinin birmərhələli sintezi üçün ən uyğun fermenti tapmaq üçün benzaldehyd 1a, malononitril 2a və tsikloheksan-1,3-dionun 3a (model substratlar kimi, uyğun olaraq 1 mmol) reaksiyası sınaqdan keçirilmişdir. Reaksiya mühiti kimi EtOH istifadə olunmuşdur:

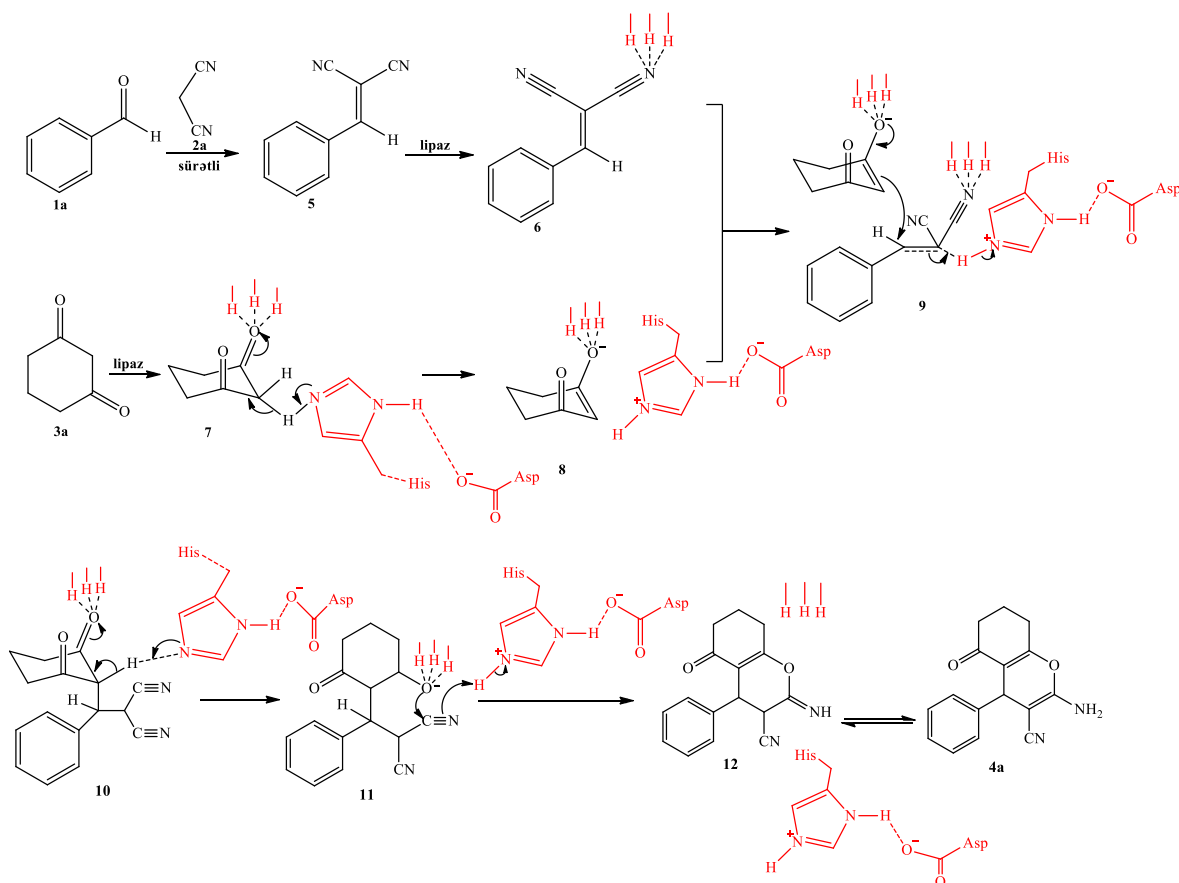


Katalizator olaraq heç bir ferment əlavə edilmədikdə yalnız bir məhsulun izinə rast gəlirik. Bir neçə ferment bu reaksiya üçün aşkar olunan katalitik aktivlik nümayiş etdirir. Məsələn, α -amilaza, tripsin, amino lipaza A, amino lipaza M kimi fermentlər istifadə edilmişdir. Xüsusilə, mədəaltı vəzi lipaza (MVL) fermenti əhəmiyyətli bir katalitik göstəriciyə malikdir. Reaksiyalar albumin ilə inkubasiya olunduqda heç bir məhsul qeydə alınmır. Bütün nəticələr göstərir ki, üçüncülü quruluş və MVL-nin spesifik konformasiyası xromen törəmələrinin birmərhələli sintezində müvəffəqiyyətlə əldə olunur. Müxtəlif üzvi həlledicilərdə katalizator kimi MVL-dən istifadə edərək bir sıra reaksiyalar həyata keçirilmişdir. Nəticələr həlledicinin MVL-in katalitik fəaliyyətinə təsirinin böyük olduğunu göstərir. Test edilmiş həlledicilər arasında - DMSO, CH_3CN , EtOH, aseton, THF, CH_2Cl_2 , toluol, heksan və su vardır. EtOH ən yüksək məhsul çıxımı (86%) göstərir. Bu həlledicinin protonunun təbiətinə aid edilə bilər. Məsələn, EtOH digər həlledicilərlə müqayisədə reaksiyanı sürətləndirir. Bununla birlikdə, saf su daha az məhsul alınmasına gətirib çıxarır, bu substratların təmiz suda həll edilməməsi ilə izah oluna bilər. Enzimin çevikliyində su mühüm rol oynayır. Beləki araşdırmaların nəticələri göstərir ki, su ümumiyyətlə fermentlərin aktivliyinin artmasına səbəb olur. Reaksiyanın şərtlərini optimallaşdırmaq üçün xüsusi etanol/su nisbətində müəyyən təcrübələr aparılmış və EtOH/su arasında ən yaxşı nisbət 4:1 olduğu müəyyən olunmuşdur. Məhsul çıxımı kifayət qədər yüksəkdir (96%). Suyun miqdarı 20%-i keçdikdən sonra, tetrahidroxromen məhsulunun çıxımı kəskin şəkildə azalır, bu substratların həll olunmaması ilə izah olunur. Bunlar aydın şəkildə göstərir ki, bu qarışıq-biokataliz reaksiyasında su çox vacibdir. Enzimin aktivliyini artırmaq üçün temperatur, katalizatorun konsentrasiyası və reaksiya müddəti kimi digər amillərin də təsiri araşdırılmışdır. Nəticələr göstərir ki, MVL 30 mq miqdarda 5 ml həlledicidə bir saat ərzində 35°C temperaturda istifadə olunduqda istənilən məhsul çıxımı 96% qədər arta bilər. Bu yeni kataliz metodunun əhatə dairəsini araşdırmaq üçün müxtəlif aromatik və ya alifatik aldehidlər, 1,3-dikarbonil birləşmələri, malononitril və ya sian sirkə efiri substrat olaraq istifadə edilir. Nəticələrə əsasən demək olar ki, müvafiq birləşmələrin hamısı mükəmməl məhsul çıxımı ilə əldə edilir. Amma sian sirkə

efiri ilə aparılan reaksiya malononitril ilə həyata keçirilən reaksiya ilə müqayisədə aşağı məhsul çıxımı nümayiş etdirir, bu siansirkə efinin aşağı reaktivliyi ilə bağlıdır. Reaksiyanın enantiosektivliyini ölçmək üçün bir çox substrat və şərtlərin olmasına baxmayaraq bu reaksiyadan əldə edilən məhsullarda optik fəaliyyəti müşahidə olunmur və bu istiqamətdə əlavə tədqiqatlara ehtiyac duyulur.

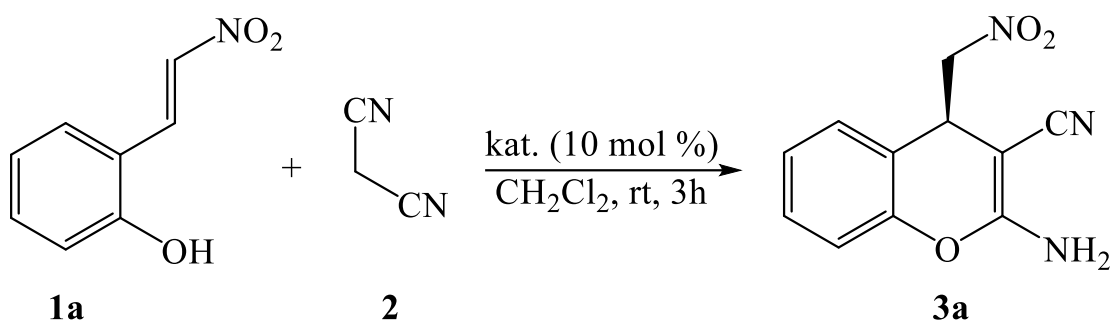


Tetrahydroxromenin sintezi reaksiyasında katalizator kimi MVL istifadə edildikdə digər fermentlərlə müqayisədə daha yüksək reaksiya nisbəti müşahidə olunur. Lipaza katalizatorunun iştirakı ilə [207, s. 115-122] karbon-karbon əlaqəsinin formalaşmasının geniş istifadə edilən mexanizminə əsaslanaraq tetrahydroxromen törəmələrinin sintezi üçün yeni mexanizm təklif edilir:



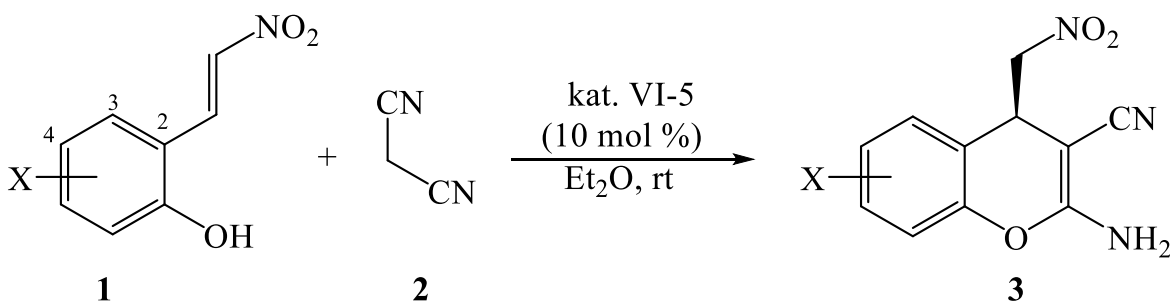
İlk mərhələdə, 1a və 2a Knaevenagel kondensasiyası ilə birləşmə 5-i formalaşdırır. 1,3-dikarbonil tərkibi lipaza fermenti tərəfindən əvvəlcədən aktivləşdirilir. Bir proton köçürülərək aralıq birləşmə 7 və 8-ə çevrilir. İkinci mərhələdə, lipaza fermentinin təsirindən əvvəlcədən aktivləşmiş aralıq məhsul olan 6 birləşməsi 8-in hücumuna məruz qalır, Mixael əlavə reaksiyası ilə yeni C-C əlaqəsi yaranır və sonra 10 birləşmə əldə edilir. Üçüncü mərhələdə, enolizasiya olunaraq sian qrupu əlavə olunduqdan sonra aralıq birləşmə 12 formalaşır. 4a izomerləşmə yolu ilə əldə edilir.

Tədqiqatlara əsasən demək olar ki, Takemoto katalizatoru [103, s. 2209-2219] bifunksional indan katalizatorlarına nisbətən istənilən məhsulda daha yaxşı enantioselektiv xüsusiyyət göstərir. Nəticəyə görə tiourea əsaslı üzvi katalizatorlarının tədqiqatı daha da dərinləşdirilir. Tiourea və amin qrupunun arasındakı diedral bucaq əmələ gətirir. Butil qrupu ilə katalizator enantioselektivlik göstərir :



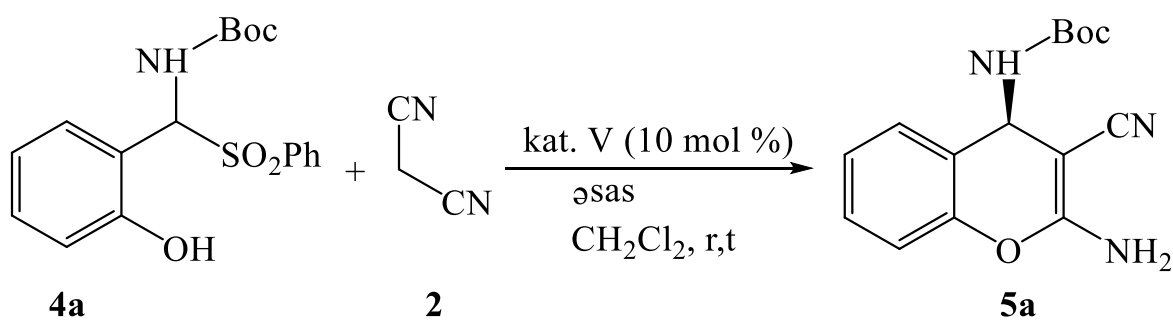
Optimallaşdırma katalizator, həlledici və temperatur iştirakında aparılır.

Deyilənləri əsas götürərək xromen dietil efirində adi otaq temperaturunda 3 saatda əldə edilir. Temperaturun azalması enantioselektivliyin artırılmasında heç bir təsir göstərmir (69%). Kaskad reaksiyasının ümumiliyi əvvəlcədən müəyyən olunmuş reaksiya şərtlərinə əsaslanaraq müxtəlif (E)-2-(2-nitrovinil) fenollardan istifadə edərək tədqiqat aparıldı:



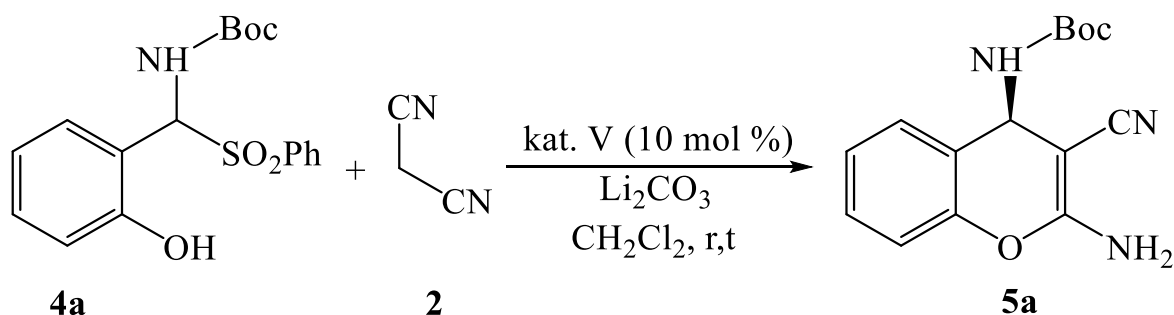
Qeyd etməliyik ki, əlavə nitro qrupun iştirakında aşağı enantiosektivlik substrat və katalizator arasında hidrogen əlaqəsinə təsiri ilə əlaqələndirilir. Nəticədə son məhsulun enantiosektivliyi azalır (59%). Digər tərəfdən, elektron akseptoru və elektron donoru olan əvəzedicilər xüsusi enantiosektivlik göstərir (70-76%). Maddələrin tam olaraq konfigurasiyası mürəkkəb 3 birləşməsinin kristalının X-ray quruluş analiz metodu ilə təyin edilir. Malononitril əvvəlcə hidrogen rabitəsi vasitəsilə (E)-2-(2-nitrovinil) fenolla (1a) stereonəzarət üsulu ilə katalizatora bağlanır. Hidroksil qrupunun deprotonlaşması nəticəsində sian qrupu oksigenin təsirinə məruz qalır və aralıq birləşmə meydana gəlir. Nəticədə, tautomerləşmə katalizatorun sərbəst qalması ilə lazım olan məhsulu verir. Regenerasiya edilən katalizator digər proseslərdə istifadə oluna bilər.

Bu istiqamətdə müxtəlifliyi daha da yüksəltmək üçün digər araşdırmalarda müxtəlif başlanğıc materiallardan istifadə olunmuşdur. Tədqiqatlar göstərir ki, bir N-Boc a-amido sulfonun [214, s. 7124-7129] malononitril ilə reaksiyası oxşar birləşməni almaqla daxil olur. Reaksiyanın asimmetrik katalitik imkanları da öyrənilmişdir. Yuxarıda göstərilən katalizatorların iştirakında tret-butyl(2-hidroksifenil) (fenilsulfonil) metilkarbammat (4a) malononitril (2) ilə reaksiyaya daxil olur. İndan amin-tioreaa katalizatoru yenidən enantiosektivlik göstərir (77%). Optimallaşdırma apararaq bərk və ya sulu əsaslardan istifadə edərək N-Boc imin alınmışdır:

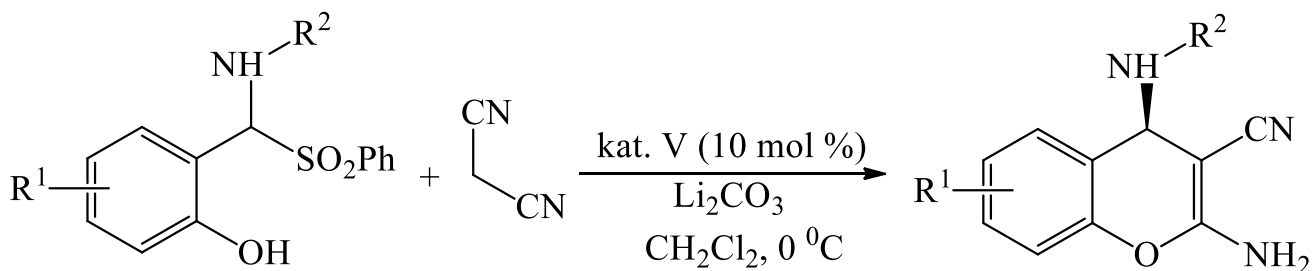


İstənilən məhsulun çıxımını K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH ya da KOH kimi güclü sulu əsaslar artırır, lakin selektivlik nəticələrinə heç bir təsir etmir. Bərk Na_2CO_3 -ın (susuz halda) istifadəsi selektivlik dəyərini azaldır (52%). Nisbətən zəif əsas Li_2CO_3 reaksiyanın gedişini yaxşılaşdırır və selektivlik dəyərini saxlayır (88% məhsuldarlıq, 77% selektivlik). Reaksiyanın gedişini $NaHCO_3$ -ın istifadəsi nisbətən zəiflədir.

Nəticələr göstərir ki, sulu Li_2CO_3 seçməklə standart reaksiya parametrlərini daha da optimallaşdırmaq olar. Bunun üçün həlledici və reaksiya temperaturu da araşdırılmışdı.

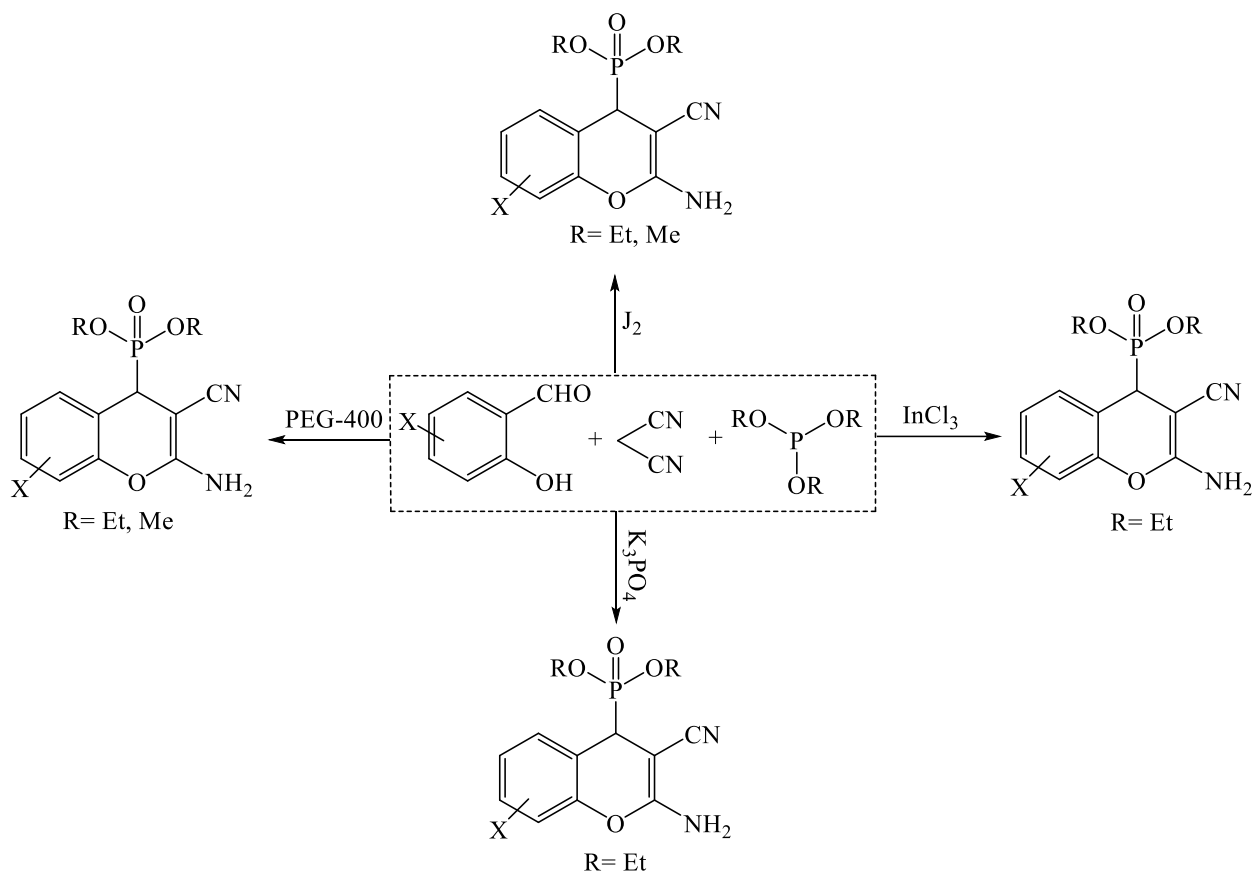


Əvvəlcə həlledici otaq temperaturunda istifadə edilir. Ümumiyyətlə, polyarlığı az olan həlledici otaq temperaturunda enantiosektivliyi yüksəldir. (71–78%). Daha yüksək polyarlığa malik olan həlledicilərdə nisbətən aşağı enantiosektivlik göstərən substratlar və katalizatorlar arasında qarşılıqlı hidrogen əlaqələrinin potensial pozulması müşahidə olunur (7,3%). Nəhayət, CH_2Cl_2 reaksiya üçün ən yaxşı nəticələri verir. Reaksiyanı daha yaxşı optimallaşdırmaq üçün reaksiya temperaturu və Li_2CO_3 -in konsentrasiyası dəyişdirilir. Nəticələrə əsasən demək olar ki, enantiosektivlik 0°C dərəcədə və konsentrasiya 0.05 M olduqda daha da artdığı müşahidə olunur (94% çıxım, 88% selektivlik). Optimallaşdırılmış reaksiya şəraitində, kaskad prosesinin ümumiliyi müxtəlif aromatik N-karbamil α -imino etil qluksilatlarından istifadə edərək araşdırılır. Aromatik N-karbamil α -imino etil qluksilatlar bu transformasiyada tətbiq oluna bilən həm elektron-akseptoru (82-87% çıxım, 83-85% selektivlik), həm də elektron donoru olan əvəzedicilərə (81-89% çıxım, 74-89% selektivlik) malikdirlər; arən reaksiyanın enantiosektivliyinə məhdud təsir göstərir.

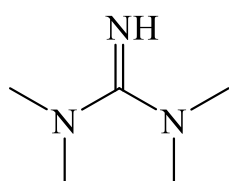


Beləliklə, üzvi transformasiyanın assimetrik sintezində malononitrildən həm nukleofil kimi, həm də elektrofil kimi istifadə edərək 2-amin-4H-xromen-3-karbonitrilləri almaq olur. Bu üsuldən istifadə edərək bir sıra funksionallaşdırılmış qruplara malik olan piran törəmələri sintez edilmişdir.

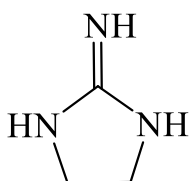
Bioloji xüsusiyyətləri yüksək olan üzvi dərman vasitələrinin daha sadə və ekoloji cəhətdən səmərəli sintezi üsullarının inkişafı sintetik kimyanın ən vacib məsələlərindəndir. Reaksiyaların heç bir həlledicinin iştirakı olmadan (dar şərtlərdə) aparılması yaşıl kimyada əhəmiyyətli bir tədqiqat sahəsidir [18, s. 2699-2702]. Digər tərəfdən bir mərhələli reaksiyalarda müxtəlif dəyişikliklərin alınması daha yüksəkdir və bu yaşıl kimyanın məqsədlərinə tam uyğun gəlir. Bir mərhələli reaksiyalarda üç və ya daha çox reagent aralığı birləşməsinin kənarlaşdırılmaması şərti ilə yeni bir mürəkkəb birləşmənin alınması reaksiyası artıq çox komponentli reaksiya adlanır [135, s. 369-385]. İki və ya daha çox C-C, C-P, C-N, ya da C-S əlaqələrini bir mərhələdə almaq imkanı böyük marağa səbəb olur. Dərman kimyasında fosfor birləşmələri bioloji xüsusiyyətlərinə görə əhəmiyyətli rola malikdir. Üzvi sintezdə fosfonatlar mühüm aralığı birləşmələridir və enzim inhibitorları, metabolik problemlər [168, s. 854-858], peptid mimetikası [104, s. 2858-2864], antibiotik və farmakoloji agentlər kimi geniş istifadə edilir. Sintetik kimyada fosfonatların sintezinin hazırlanmasında və reaksiyalarda C-P əlaqələrinin araşdırılması çox vacib məsələlərdəndir. Kabaçnik-Fild, Maykls-Arbuzov, Maykls-Beker və fosfo-Maykl reaksiyalarında C-P əlaqələri geniş şəkildə tədqiq edilib [55, s. 579-585]. 2-amin-3-sian-4H-xromen-4-il fosfonatların sintezində bir çox üsullar vardır ki, fosfo-Maykl əlavə reaksiyasında daha ətraflı öyrənilib. Bu reaksiyada dimetilamin [105, s. 5327-5332], etilendiamindiasetat, I_2 , K_3PO_4 , b-tsiklodekstrin, $InCl_3$, PEG [45, s. 5138-5175.] və 2-hidroksietilamonium asetat (HEAA) kimi katalizatorlar iştirak edir:



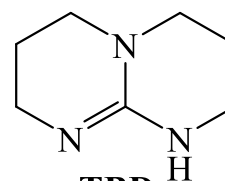
Bu üsulların müsbət cəhətləri olduğu kimi müəyyə çatışmazlıqları da var. Beləki, bu reaksiyalara daha çox vaxt, reagent və ya katalizator tələbi, zəhərli həlledicilərdən istifadə, aşağı faizdə çıxım və uzun müddət tələb edən iş prosesi tələb edir. Bütün bunları əsas götürərək deyə bilərik ki, 2-amin-3-sian-4H-xromen-4-il fosfonatların sintezində ətraf mühitə davamlı daha alternativ prosedurlara ehtiyac var. Kimyaçılara 150 ildən artıq məlumdur ki, qvanidin birləşmələri çox yaxşı üzvi əsaslardır. Son zamanlarda üzvi katalizdə xüsusi olaraq qvanidin böyük diqqətə səbəb olmuşdur [50, s. 473-494.]. Qvanidin üzvi katalizatorları quruluş baxımından bir qvanidin qrupunun ya açıq zəncir, ya da tsiklik şəkildə daxil edilməsinə əsaslanır (mono və ya bitsiklik). Şəkildə qvanidinün üzvi katalizatorlarının ümumi quruluşları göstərilib. 1,1,3,3-tetrametilqvanidin (TMG)- tipik açıq zəncirli qvanidinün, izimidazolidin-2-imin (İMİ)-monosiklik qvanidinün və 1,5,7-triazabitsiklo [4.4.0] dek-5-en (TBD)- bitsiklik qvanidinün ümumi quruluşlarıdır:



TMG

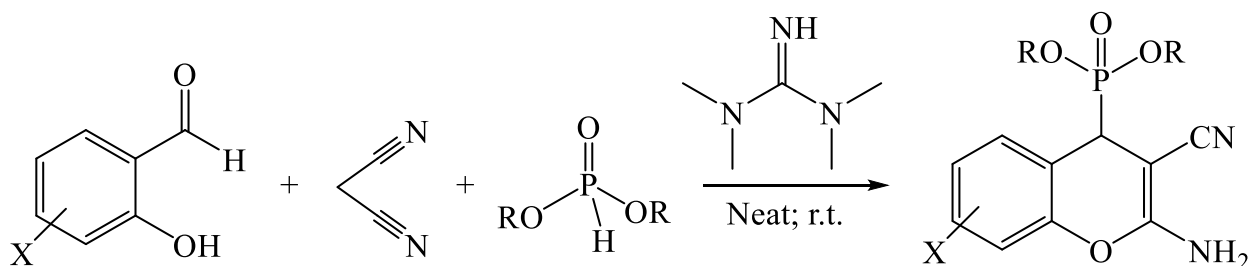


IMI



TBD

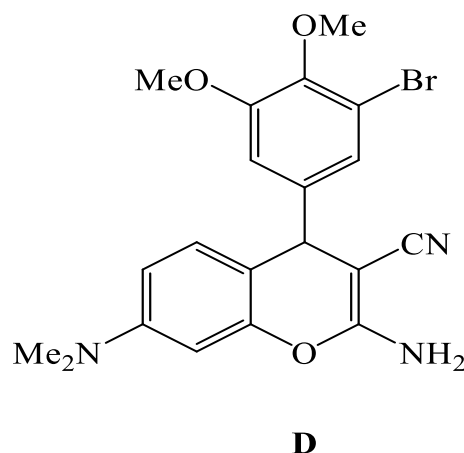
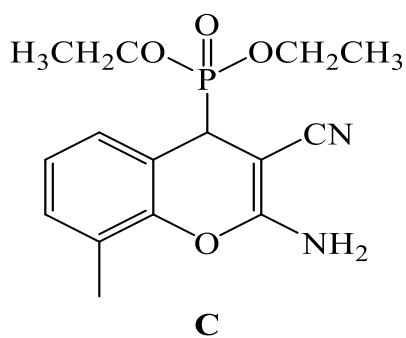
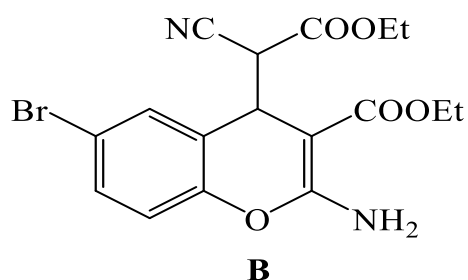
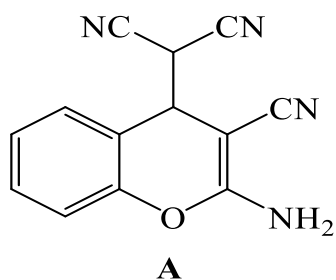
TMG-nin iştirakı ilə 2-amin-3-sian-4H-xromen-4-il fosfonatlar sintez olunur. Birmərhələli gedən bu sintez adi otaq temperaturunda salisilaldehydin (SA), malononitrilin (MN), dialkilfosfitin (DAF) və difenilfosfitin (DFF) reaksiyasına əsaslanır:



Çoxkomponentli reaksiyaları aparmağa adətən yüksək temperatur, çoxlu miqdarda katalizator və reaksiyaya sərf olunan zaman daha uzun olur. SA, MN, DAF-ın (hər biri 1 mmol) birmərhələli üçkomponentli reaksiyası otaq temperaturunda müxtəlif növ katalizatorların iştirakında və həlledici kimi etanoldan istifadə edilərək aparılır. Reaksiya otaq temperaturunda 3-4 saat müddətində $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$, H_2SO_4 və triflüoroasetik turşusu (10 mol%) kimi birləşmələrin iştirakı ilə həyata keçirilir. Bu şəraitdə metal duzları olan $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ və $\text{Y}(\text{CF}_3\text{OOC})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ iştirakında heç bir məhsul əldə edilmir. Demək olar ki, İK, 90% çıxımla ayrılır. İK polimer əsaslı katalizator olan Amberlist-15 və PEG- SO_3H iştirakında 75% və 65% çıxımla əldə edilir.

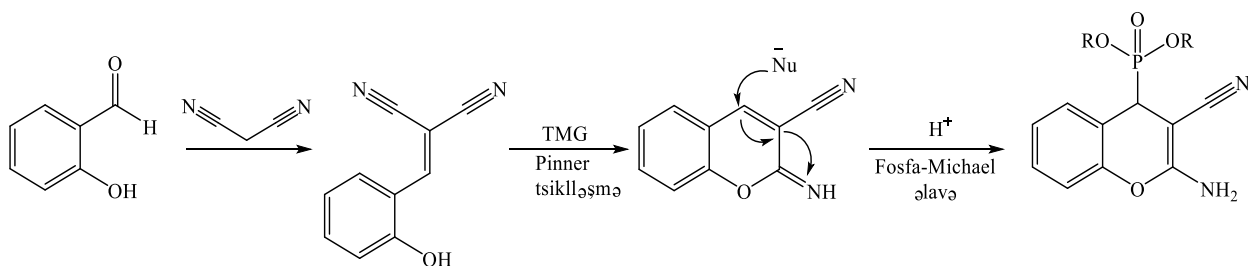
Üçkomponentli birmərhələli bu reaksiya nəhayət 3.5 mmol TMG və hidrogen əlaqəsinin donoru və akseptoru kimi uyğun Lyuis əsasının iştirakında aparılır. Reaksiya əvvəlcə etanolda TMG katalizatoru iştirakında gedir. 2-amin-3-sian-4H-xromen-4-ilfosfonatın 85% çıxımla alınmasına baxmayaraq reaksiyanın gedişinə daha çox vaxt (3-4 saat) tələb olunur. Reaksiyan yenidən TMG katalizatorunun iştirakında təmiz şəraitdə aparılır və 96% çıxım əldə olunur. Reaksiyanın gedişinə 30 dəqiqə vaxt

sərf olunur. Məlum olur ki, TMG əsası Lyuis turşularından, Bronsted əsaslarından, metal duzlarından və heterogen turşulardan daha çox üstünlüyə malikdir. TMG-nin uyğun konsentrasiyasını müəyyən etmək üçün katalizatorlar müxtəlif miqdarlarda götürülür: 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 və 4.0 mmol. Məhsulun çıxımı müvafiq olaraq 78%, 83%, 90%, 96% və 96% nəticə verir. Məlum olur ki, katalizatorun miqdarı 3.5 dən 4.0 mmola qədər artırılrsa belə məhsulun çıxımı 96%-da sabitləşir. Deməli, katalizatorun 3.5 mmol miqdarı reaksiyanın uyğun optimal nəticəsi və yüksək məhsul çıxımı üçün kifayətdir. Beləliklə, bu metodologiyaya əsasən 3.5 mmol TMG iştirakında MN müxtəlif əvəzlənmiş SA-i və DAF-larla reaksiyası təmiz şəraitdə aparılmışdır. Fosfonatlar 3-metil SA ilə reaksiyalar zamanı yüksək çıxımla alınır (80-86%). Bu reaksiyalar 30 dəqiqə ərzində tamamlanır. 2-amin-3-sian-4H-xromen-4-ilfosfonatlar digər bütün hallarda daha az müddətdə yüksək çıxımla əldə olunmuşdur. Reaksiyalarda DMF-nin əvəzinə DFF, DBF və DEF- dən də istifadə edilərək aparılmışdır. Bütün hallarda yüksək məhsul çıxımı müşahidə edilir. Bu nöqteyi nəzərdən 2-amin-4-xromenlərin sintezinə maraq daha da artır:



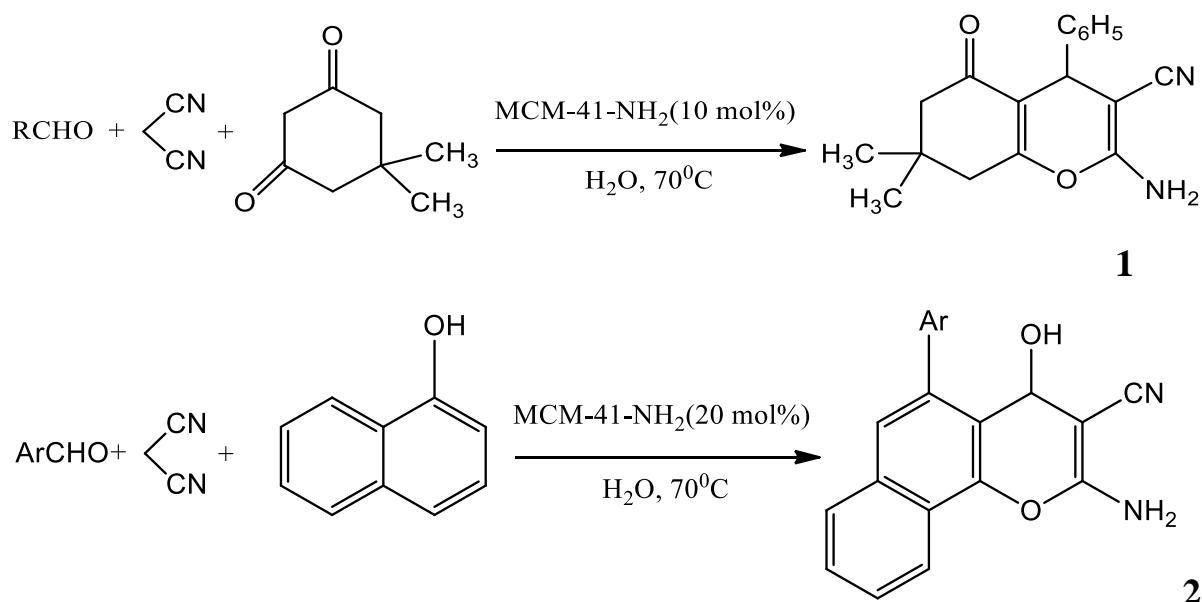
2-Amin-4H-xromenlər piqmentlər, kosmetika [91, s. 579-585.] və bioloji cəhətdən parçalana bilən aqrokimyəvi maddələr, birləşmiş xromenlər antixərçəng, pestisidal birləşmələr kimi geniş şəkildə istifadə olunur [183, s. 1165-1174]. Bütün

hallarda məhsulların çıxımı yüksək olmuş və tək diastereoizomer halında alınmışdır. MN-in SA ilə eyni şəraitdə reaksiyasından yüksək çıxıma və diastereoselektivliyə malik 2-amin-4H-benzopiran törəməsi alındı. Reaksiyalar otaq temperaturunda aparılmış və aromatik halqadakı əvəzedicinin təbiəti və elektronun ölçüsü də reaksiyaya təsir etdiyi məlum olmuşdur. Nitro və ya xlorid qrupları kimi əvəzedicilərdə elektron çatışmazlığı olduğundan reaksiya az bir müddətində yüksək çıxımla alınır. Bunu əksinə, əvəzedicisiz və elektronla zəngin SA-larda reaksiyanın müddəti artır ki, elektron çatışmazlığı olan qruplarla müqayisə etdikdə daha az çıxım olduğunu müşahidə edirik. Knoevenagel-kondensasiyası ilə TMG iştirakında SA və MN-in reaksiyasında 2-(2-hidroksibenziliden) malononitril; yeni hidroksi sian olefin iminokumarini almaq üçün bir intramolekulyar Pinner reaksiyasına daxil olur. Nəticədə fosfa-Maykl DAF-1 əlavə etməklə sintezi yekunlaşdırır:



Son zamanlar 4H-xromen (və ya 4H-benzo [b] piranlar) və onların törəmələri diuretik, antikoagulyant, antixərçəng və antianafilaktik maddə kimi faydalı bioloji və farmakoloji xüsusiyyətlərinə görə böyük marağa səbəb olur. Bundan başqa, poli-əvəzedicili 4H-xromenlər də bir sıra təbii məhsul quruluşlarını əmələ gətirir. Beləliklə, bu törəmələrin sintezi üzvi kimyaçılar üçün çox vacibdir. 4H-benzo [b] piranların sintezində sirkə turşusu və ya dimetilformamid (DMF) kimi üzvi həlledicilərdən istifadə olunur. Son vaxtlar, reagent kimi setiltrimetilammonium xlorid, əsas alüminium və nano ölçülü maqnezium oksidi suda 2-aminxromenlərin sintezi üçün istifadə edirlər [113, s. 3805-3809]. Lakin bildirilən metodların əksəriyyəti uzun müddətli reaksiya, stexiometrik miqdarda reagentlər və zəhərli həlledicilər tələb edir, orta səviyyədə məhsul çıxımı nümayiş etdirir. MCM-41, nano ölçülü kanal diametri ilə yüksək məsaməliyi olan bir materialdır (1.5-10 nm). Turşu silanol qrupları və yüksək səth sahəsi vardır. Səth xüsusiyyətləri kimyəvi funksionalizasiya ilə asanlıqla uyğunlaşdırıla bilər. Məsələn, MCM-41 katalizatorunun 3-aminpropiltrioksilan

(APTES) ilə aminləşdirilməsi [194, s. 322-331] NH₂ qruplarının turşuluq xüsusiyyətlərinin əsasi xüsusiyyətlərə keçməsinə səbəb olur və buna görə də MCM-41-i əsasi katalizator kimi istifadə etmə imkanı yaradır [49, s. 224]. Qeyd etmək lazımdır ki, bu suya davamlı [186, s. 2730-2733] amin funksionallaşdırılmış MCM-41 katalizatorunun əsas səthinə nisbətən reaktivləri daha asanlıqla öz səthinə cəlb edir [32, s. 56–63]. Ətraf mühitə xas olan həlledicilərin istifadəsi güclü bir yaşıl kimya texnologiyasıdır. Sulu mühitdə çirklənmənin azaldılması, aşağı qiyməti və emal prosesində sadəlik kimi sənaye üçün də, ətraf mühit üçün də faydalı olan üstünlükləri var. Bundan əlavə, təmiz həlledicilərin heterogen və təkrar istifadə edilə bilən katalizatorlarla birlikdə istifadə edilməsi çox güclüdür. 2-amin-5,6-dihidropirimidin-4(3H) törəmələrinin sintezində aminləşdirilmiş MCM-41 katalizator kimi istifadə edilir. Heterosiklik birləşmələrin sintezində əvəzlənmiş 2-amin-tetrahidro-4H-xromen və 2-amin-4H-benzo[H]xromen törəmələrinin yenidən istifadəsi olduqca əlverişlidir. Ekoloji cəhətdən səmərəli bir üsul kimi katalitik miqdarda aminofosfatlaşdırılmış MCM-41-in istifadəsi də sulu mühitdə üçkomponentli sintezi həyata keçirməyə şərait yaradır:

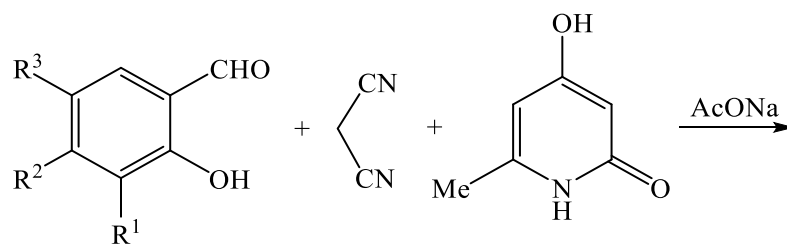


MCM-41 daha əvvəl bildirilən prosedura görə sintez edilir və APTES ilə funksionallaşdırılır [212, s. 1104-1114].

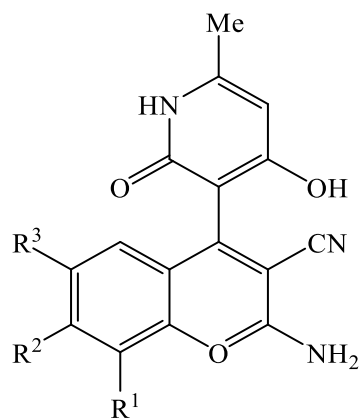
Son zamanlarda domino reaksiyalar [47, s. 1347-1350] atom və mərhələli reaksiyaların qənaətinə imkan yaradan “ideal” sintez prosesi kimi qiymətləndirilir. Bu

çoxnövəli kompleks üzvi molekulların sadə asiklik quruluşlarında çoxsaylı əlaqələrin olduğu sintez prosesinə əsaslanır. Yaşıl kimyanın şərtlərinə əsaslanaraq domino reaksiyasını həyata keçirmək üçün ideal sintez üsulunun həlledicisiz aparılmasıdır, çünki həlledici iştirakında aparılan mexaniki-kimyəvi proseslərlə müqayisədə elastiklik və yüksək dərəcə seçicilik, eləcə də qısa reaksiya müddəti kimi üstünlüklərə malikdir. Ona görə də domino reaksiyaları özündə “yaşıl kimyanın” üstünlüklərini birləşdirdiyinə görə son 10 illikdə tədqiqatçıların daha böyük marağına səbəb olmuşdur. Eyni zamanda funksional üzvi və hibrid molekulyar sistemlərin dizaynı genişləndirilir. Bu yeni texnologiyaların və yeni funksional materialların inkişafında yüksək prioritet sayılır [20, s. 365-374]. “Dərmanların quruluşları” konsepsiyası dərman dizaynının inkişafında aparıcı prinsiplərə çevrilir. Adətən belə birləşmələr sərt heterodairəvi sistemdən ibarət olur və qoyulan hədəf təyin edilmiş əlavə funksiyaların yaxşılaşdırılması istiqamətində müəyyənləşir. Piran halqası həm təbii, həm də sintetik, həm də farmakoloji cəhətdən aktiv olan birləşmələrdə əsas quruluş elementi kimi bilinir [84, s. 11-22]. Müxtəlif cür xromen sistemləri içərisində 2-amin-4H-xromenlər daha da faydalıdır, çünki hepatit, ürək-damar pozğunluğu, Alzheimer xəstəliyini [214, s. 7124-7129], yüksək təzyiq və arteroskleroz kimi xəstəliklərin müalicəsində istifadə edilir. Nitril qruplu 2-amin-4H-xromen törəmələrindən iltihablı xəstəliklərin və xərçəng xəstəliklərinin müalicəsində [113, s. 3805-3809] tətbiq olunur. 4-hidroksi-6-metilpiridin-2(1H) də böyük maraq çəkən birləşmələrdəndir. Bu birləşmə təbii pirimidin nukleosidinin bir hissəsidir. O RNT-yə və biomembran sintezinə, çoxalma modulyasiyasına, qalaktoz metabolizminə, periferik və mərkəzi sinir sistemlərinin fəaliyyətinə və bədənin istiliyinin tənzimlənməsinə aid olan birləşmənin sırasına aiddir. Beləliklə, farmakoloji cəhətdən aktiv 2-amin-4H-xromen sistemlərinin bioaktiv 4-hidroksi-6-metilpiridin-2(1H) ilə olan kombinasiyaları inkişaf etdirilərək artırılır.

Salisilaldehydlərin (1a-g), malonitrilin və 4-hidroksi-6-metilpiridin-2 (1H)-in yeni 2-amin-4-(4-hidroksi-6-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-il-4H-xromen-3-karbonitrillərə (2a-g) çox komponentli birləşmə reaksiyası aşağıdakı sxemdə göstərilmişdir.



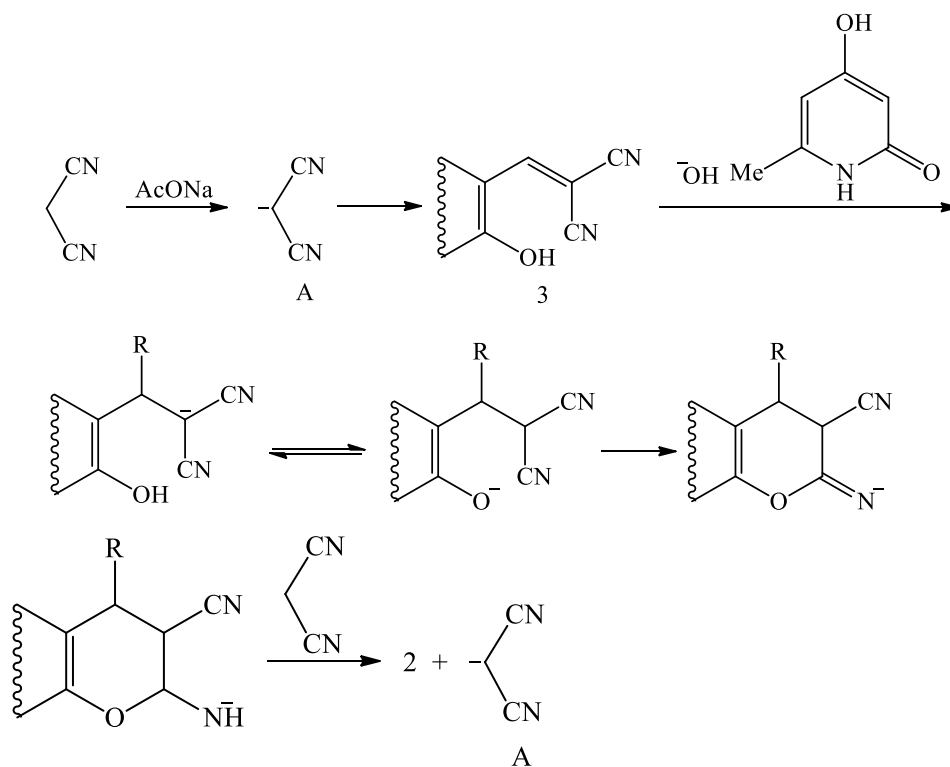
1a-g

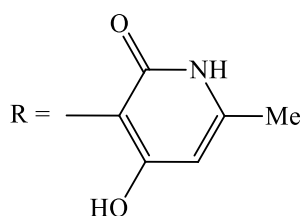


2a-g

- a** $R^1=R^2=R^3=H$
- b** $R^1=OMe, R^2=R^3=H$
- c** $R^1=OEt, R^2=R^3=H$
- d** $R^1=R^3=H, R^2=NEt_2$
- e** $R^1=R^2=H, R^3=OMe$
- f** $R^1=R^2=H, R^3=Cl$
- g** $R^1=R^2=H, R^3=Br$

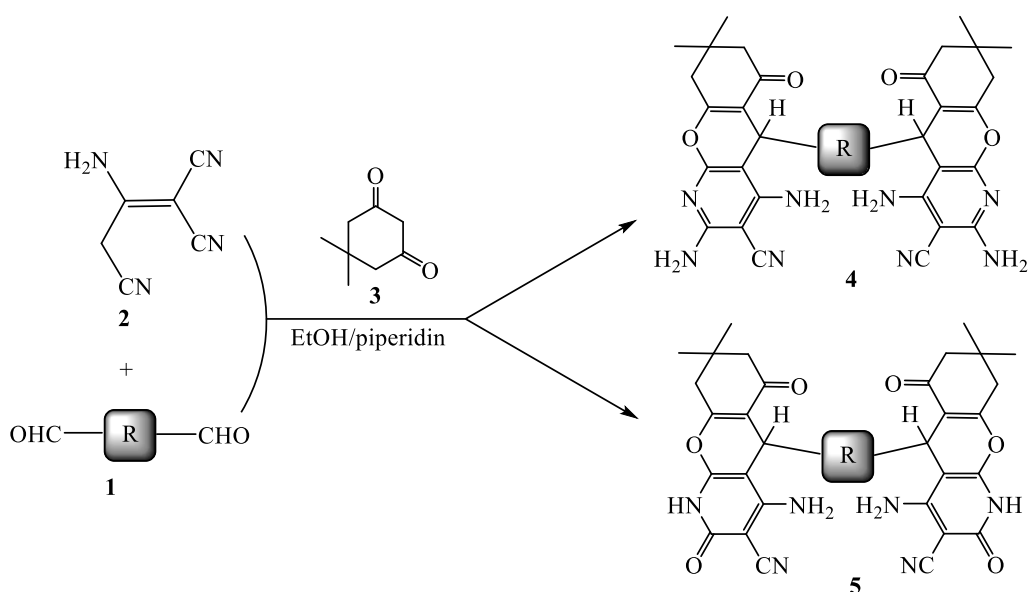
“Həlledicili” prosesdə birmərhələli reaksiyalarla sintez edilmiş yeni 2-amin-4-(4-hidroksi-6-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-il)-4H-xromen-3-karbonitrillər alınması prosesi “ideal sintez”-ə çox yaxındır [202, s. 32-38]. 2b strukturu 1H , ^{13}C , ^{15}N -spektroskopiyası ilə təsdiqlənir. Yuxarıdakı 2-amin-4H-xromenin salisilaldehidlərdən və malononitrildən, həmçinin salisil-aldehidlərdən və sianasetatlardan kaskad reaksiyasının nəticələri nəzərə alınaraq növbəti mexanizm sxemində göstərilmişdir:





Metod üzvi sintezin müasir tələblərinə cavab verir (“yaşıl kimya”nın prinsipləri və yüksək atom qənaəti) və bütün bunlar çoxkomponentli “həllədiçi” reaksiyalarının ekoloji və iqtisadi faydaları ilə birləşdirilir. Bu üstünlüklər ekoloji və müxtəliflik nöqteyi-nəzərdən çox qiymətlidir.

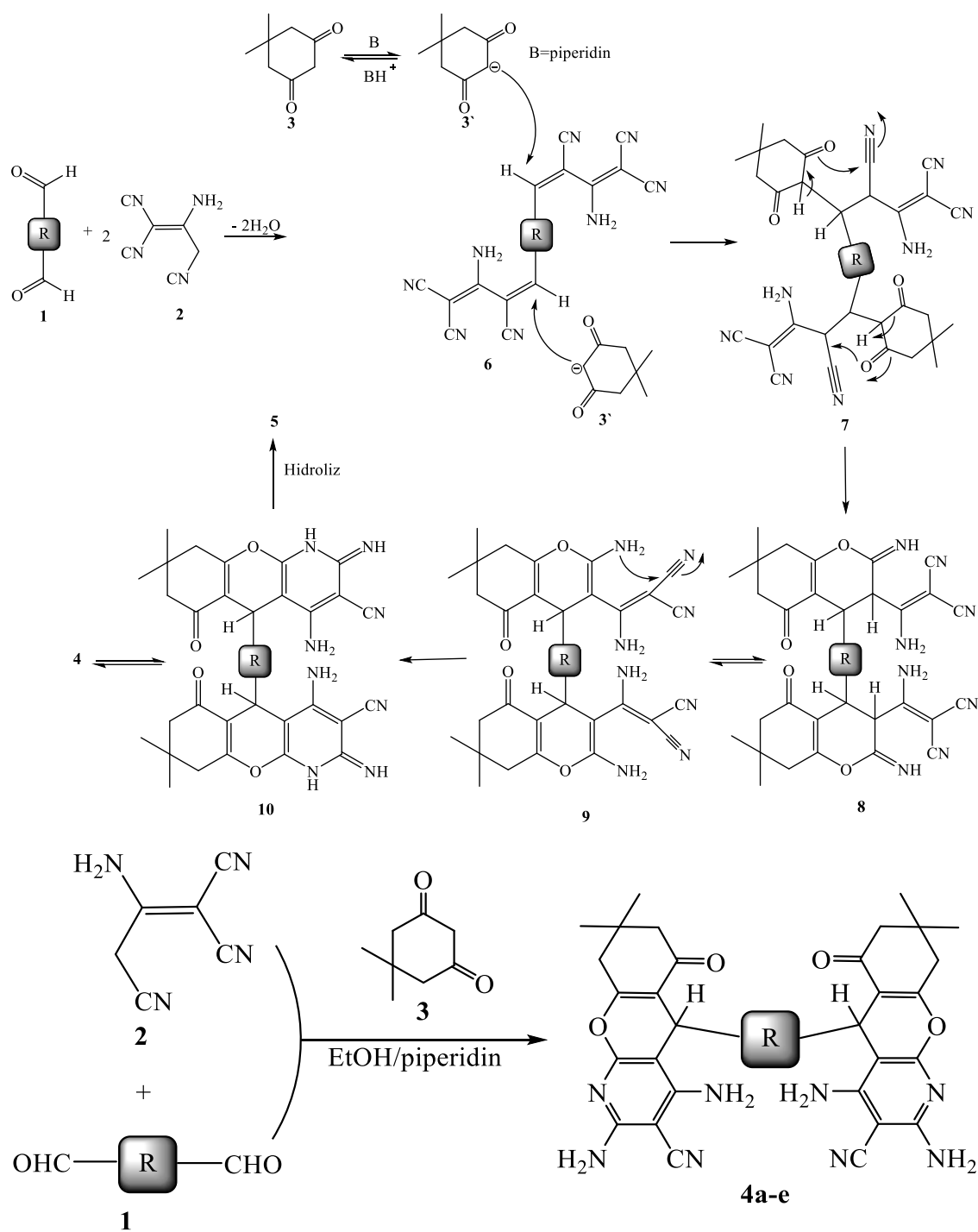
Tetrahidro-4H-xromen törəmələri göstərdikləri təsirə görə geniş antibakterial, antifungal, antioksidant, yerli anesteziya, xərçəng əleyhinə, antiallerjenik, mərkəzi sinir sisteminin fəaliyyəti və alzheimer xəstəliyinin müalicəsində geniş farmakoloji xüsusiyyətlərə malikdirlər. Digər tərəfdən funksionallaşdırılmış xromenin [2,3-b] piridin kimi törəmələri vardır ki, çoxsaylı dəniz mənşəli məhsullarda mövcuddur və iltihab əleyhinə, allergiya əleyhinə xassələrinə görə geniş bioloji imkanlara sahibdirlər. Bu maddələr eyni zamanda bronxial astmanın müalicəsində də istifadə edilə bilər. Bis-heterosiklik birləşmələri müxtəlif dərmanlarda antimikrobial və antixərçəng kimi farmasevtik imkanlar sərgiləyir. Beləliklə, funksionallaşdırılmış xromen [2,3-b] piridin bis-heterotsiklik formada hazırlanması önəmlidir, çünki bu yeni, daha aktiv dərmanların aşkarlanması ilə nəticələnir. C-C əlaqələsinin formalaşdırılmasına əsasən bis-heterotsikllərin sintezində [9, s. 601-610] Mixael reaksiyasından istifadə edərək yeni bis-xromen [2,3-b] piridin törəmələri seriyası alınır.



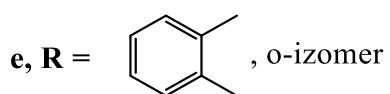
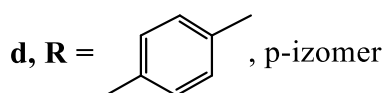
Uyğun bis-aldehidin **1**, 2-aminpropen-1,1,3-trikarbonitrilin **2** və dimedonun **3** çoxkomponentli reaksiyasından müxtəlif katalizatorlar və həlledicilərin katalitik miqdarda iştirakında mürəkkəb **4** birləşməsi sintez edilmişdir. Aşağıdakı kimi bunlar ümumiləşdirilmişdir:

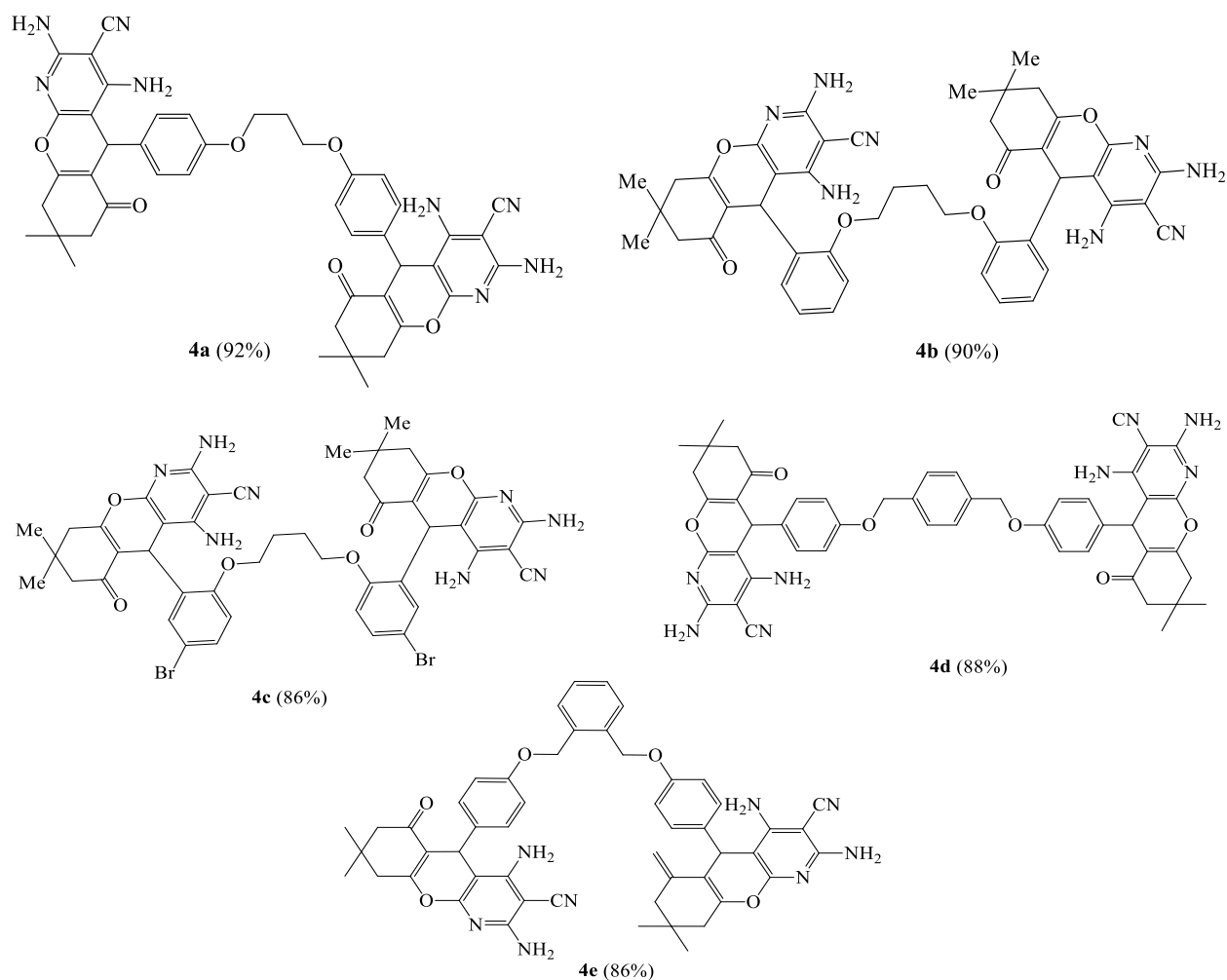
	Katalizator	Həlledici	4-ün çıxımı (%)
1	Etanol	Trietilamin	88
2	Etanol	Piperidin	92
3	Etanol	Sitozin	87
4	i-PrOH	Trietilamin	88
5	i-PrOH	Piperidin	86
6	i-PrOH	Sitozin	84
7	Dioksan	Trietilamin	85
8	Dioksan	Piperidin	86
9	Dioksan	Sitozin	87

Yuxarıda verilənlərdən aydın olur ki, bütün hallarda faizlə ifadə olunan çıxımlarda heç bir xüsusi fərq müşahidə edilmir, bununla yanaşı, həlledici kimi etanol və katalizator olaraq piperidinin istifadəsi reaksiyanın ən yaxşı nəticələridir. Reaksiya nəticəsində 1M bis-aldehid törəmələrinin **1** 2M 2-aminpropen-1,1,3-trikarbonitril ilə **2** Knoevenagel kondensasiyasından bis-4-aril-2-amin-butan-1,3-dien-1,1,3-trikarbonitril törəmələrinin **6** əvvəlcədən alınacağı nəzərdə tutulur. Birləşmə **6** bir Mixael akseptoru, dimedon **3** isə Mixael donoru sayılır. Növbəti addımda piperidinin iştirakı ilə 1 M bis-arilidin **6** ilə 2 M dimedon **3**-ün Mixael reaksiyası aparılır və əlavə birləşmə alınır **7**. Aralıq birləşmə **7** hidroksil qrupu daxil olan intramolekulyar tsiklizasiyaya məruz qalır və birləşmə **8**-i formalaşdırır. Mürəkkəb **8** izomerləşməsi amin və sian qrupları daxil olan intramolekulyar tsiklizasiya ilə izlənilir. Birləşmə **10** sonra 4-də tautomerləşdirilmiş və ya 5-də hidroliz edilmişdir. Oxşar şəraitlərdə, aldehidlərin 1a-e, malonnitril dimerin **2** və dimedonun **3** üçkomponentli reaksiyası aparılmış, alifatik və aromatik nüvələrə efir əlaqəsi ilə bağlı olan **4a-e** bis (2,4-diamin-tetrahidro-5-xromen [2,3-b] piridin-3-karbonitril)-in formalaşmasına gətirib çıxarmışdır.

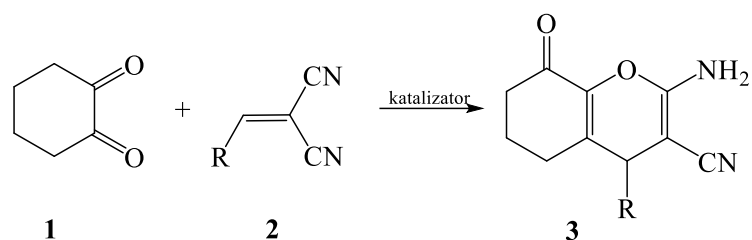


- 1a, R = $-(\text{CH}_2)_3-$, p-izomer
 b, R = $-(\text{CH}_2)_4-$, o-izomer
 c, R = $-(\text{CH}_2)_4-$, o-izomer, p-Br

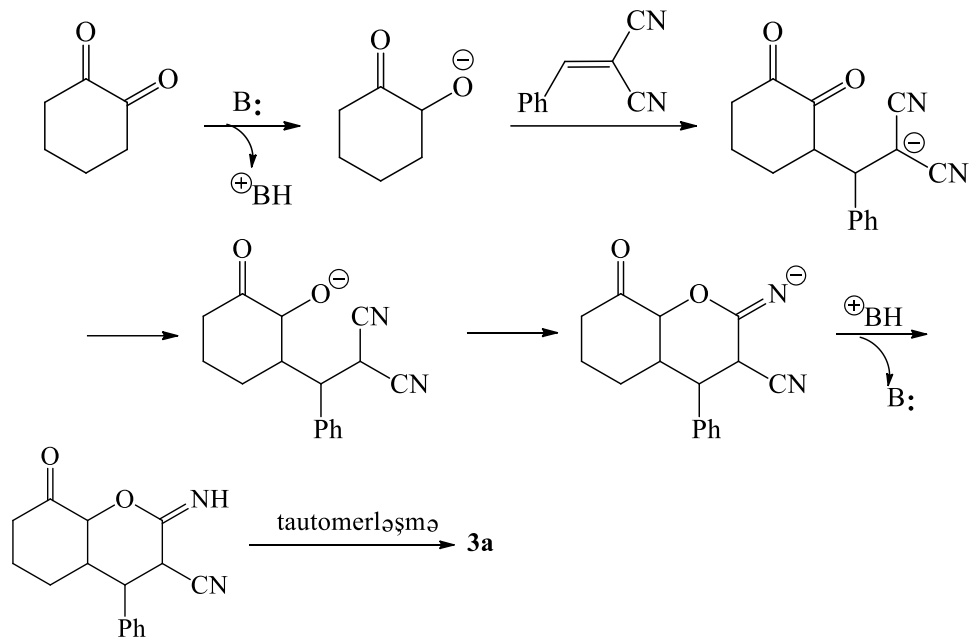




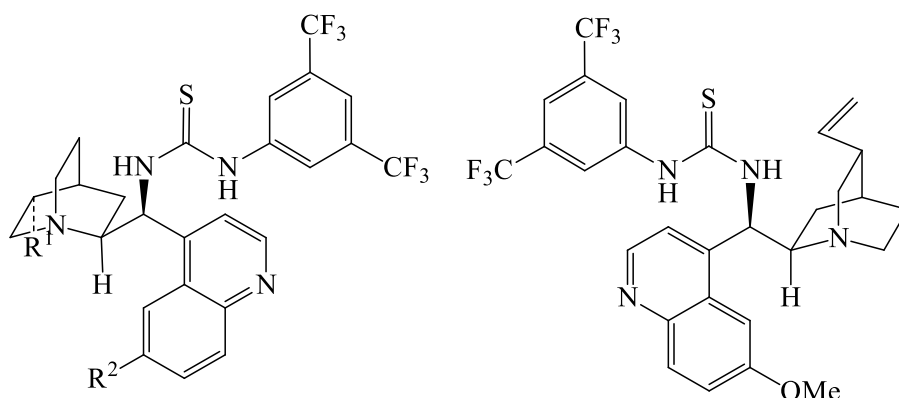
1,3-dikarbonil birləşmələri və benzilidenmalonnitrillər arasında uyğun bir əsasın iştirakı ilə tsikilləşmə reaksiyası aparılmış və 2-amin-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-benzopirran-3-karbonitril alınmışdır ki, bu birləşmənin bioloji xassələri diqqət çəkmişdir. Lakin, onların 8-okso analoqlarının sintezi hələki həyata keçirilməyib, baxmayaraq ki, bu tip birləşmələr eukariot orqanizmlərin ömrünü dəyişə bilər. 2-amin-8-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin ilk ümumi və enantiosektiv sintezi benzilidenmalonnitrillər və tsikloheksan-1,2-dion arasında Mixael əlavə-tsiklləşməsi reaksiyası vasitəsi ilə həyata keçirilmişdir. Tsikloheksan-1,2-dion (1) və benzilidenmalonnitril (2) təklif olunan Mixael reaksiyası üçün ilkin materiallar kimi qəbul olunmuşdur. Replingin reaksiyası bir çox üzvi və qeyri-üzvi katalizatorlar vasitəsi ilə tədqiq edilmişdir. 10 mol% DABCO otaq temperaturunda toluolda və katalizator iştirakında reaksiya 27 saat müddətində 3a aparılmış, məhsul 75% çıxımla alınmışdır.



Repingin nəticələrindən fərqli olaraq [224, 1800146], bitsiklik məhsulların alınmaması müşahidə olundu. 3a-nın formalaşması Mixael əlavə-enollaşma-tsiklləşmə-tautomerləşmə reaksiyası vasitəsi ilə reallaşa bilər:



DBU, Et₃N və K₂CO₃ də bu reaksiyanın katalizatorlarıdır. Reaksiyada ən yaxşı həlledici kimi toluen, CH₂Cl₂ və THF götürülsə də, EtOAc, aseton və EtOH isə bu reaksiya üçün daha zəif həlledici sayılmışdır. Nəticələrə əsasən ən yüksək məhsuldarlıq (45-73%) para-vəziyyətdə əvəzlənmiş elektron-akseptor qrupu olan benzilidenmalonnitrillər vasitəsi ilə əldə edilmişdir. Meta- vəziyyətdə və ya elektron verən bir qrupu olan benzilidenmalonnitrillər də yaxşı nəticələr vermişdir. Reaksiya zamanı xiral Lyuis əsaslı üzvi katalizatorlardan istifadə edərək məhsulun 4-vəziyyətində bir stereogen mərkəz yarandığını müəyyənləşdirilmişdir. Bu reaksiyada asimmetrik vəziyyət diqqət çəkmişdir.

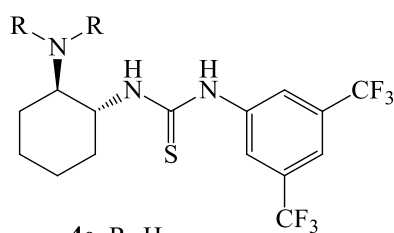


4a R¹ = -CH=CH₂; R²=OMe

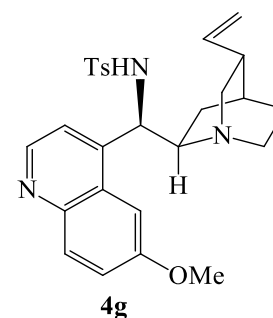
4b R¹ = -CH₂CH₃; R²=OMe

4c R¹ = -CH=CH₂; R²=H

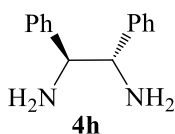
4d



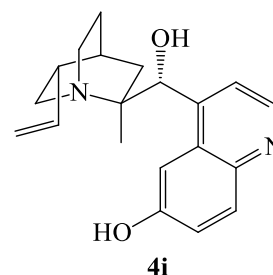
4e R=H
4f R=Me



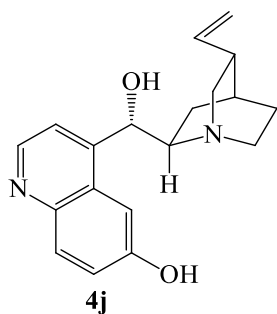
4g



4h



4i

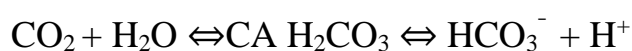


4j

Çoxkomponentli domino reaksiyaları üzvi kimyanın və üzvi sintezin faydalı bir sahəsi olaraq yaşıl kimyanın tələblərinə uyğundur [63, s. 463-472], [207, s. 115-122]. Bu baxımdan sintez olunan 4H-polimer əvəzedicilər (benzo- γ -piranlar) bioloji və farmakoloji baxımdan əhəmiyyətli heterosiklik birləşmələr sinfidir [136, s. 3228-3231], [156, s. 2137-2140], [218, s. 1843-1850]. Tibb sahəsində [36, s. 411-422], aqrokimya, kosmetika və piqment sənayesi sahəsində funksional 4H-xromen törəmələrinin rolu artır [135, s. 903-907]. Hipertoniya, astma, işemiya kimi xəstəliklərin müalicəsində tərkibində 4H-piran qrupları olan bir çox dərmanlardan

istifadə edilir [192, s. 821-823]. Bu birləşmələrin tibbdə uğurlu tətbiqini nəzərə alaraq, onların optiki izomerlərinin sintezi enantioselektiv reaksiyalarda ən aktual məsələlərdən sayılır.

Karbon anhidraz (CA) fermentləri, karbon dioksid (CO₂) və bikarbonatın (HCO₃⁻) qarşılıqlı çevrilməsi üçün katalizator kimi metalloenzimlərdən istifadə olunmuşdur [93, s. 2159–2164], [155, s. 4259-4262]. Reaksiya katalizator olmadan da baş verə bilər. Fizioloji pH səviyyəsində reaksiya bikarbonat və CO₂-nin iştirak etdiyi metabolitik ehtiyacları ödəmək üçün olduqca yavaşdır. Beləliklə, hazırda yeddi növ CA ailəsinin qeydə alınmasının səbəbi budur: α-, β-, δ-, η-, ζ-, γ- və θ CA. Yeddi növün hamısı metalloenzimlərdir və aktiv bölgədə Cd²⁺ və ya Zn²⁺ ionları mövcuddur [13, s. 1379-1385], [15, s. 2925-2931]. Adətən, Cd²⁺ və ya Zn²⁺ dördüncü liqandın su molekulu olması ilə tetrahedral koordinasiya olunur. Üç amin turşusu qalığı vardır ki, bu da kadmium/sink OH⁻ nukleofil növlərini sinez etmək üçün H⁺ itirə bilər [82, s. 3537-3543]. Bir çox orqanizmlərdə olan bu enzimlər CO₂ və pH təyini/homeostazı ilə əlaqəli mühüm fizioloji mexanizmlərdə iştirak edir. Buna tənəffüs, qlükoneogenez, biosintetik reaksiyalar (məsələn, ureagenez və lipogenez); və CO₂/bikarbonatın daşınması; müxtəlif orqanlarda/toxumalarda elektrolit ifrazı; kalsifikasiya; sümük əriməsi; şiş törəməsi və bir çox başqa patoloji və ya fizioloji proseslər aiddir [76, s. 75–82], [35, s. 640-650].



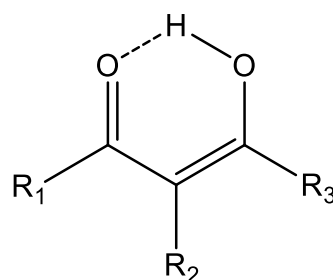
Tanıma qabiliyyəti, hisslər və düşüncə vasitəsilə bilik və ya zehni fəaliyyət və dərkətmə prosesidir [226, s. 119-126]. Tanıma qabiliyyətinin azalması adətən Parkinson xəstəliyi (PD), Alzheimer xəstəliyi (AD), şizofreniya, depressiya, travmatik beyin zədəsi və s. müxtəlif neyrodegenerativ zəifliklərdə özünü göstərir [153, s. 906-915], [224, 1800146]. Azaldılmış tanıma istiqamətində terapeutik mexanizmlər iki əsas məqsədə yönəldilmişdir: β-amiloid zülallarının yığılması və neyron hüceyrələrində zülallarını yox edən xolinergik neyroötürücünün azalması [57, s. 141-145], [163, s. 712-721]. Asetilxolin (ACh) yaddaş və öyrənmə ilə əlaqəli bir neyroötürücü kimi terapeutik yanaşmalarda diqqətə alınır. Beləki, onlar MSS-də xolinergik neyroötürücülərdə çatışmazlıqların aradan qaldırılmasında mühüm rola

malikdir [223, s. 7976-7982]. Asetilxolinefirlər (AChE) fermenti ACh-nin hidrolitik parçalanmasında iştirak edən serin hidrolazalar ailəsinin əsas fermentlərindən biridir və öyrənmə və yaddaşa aid olan ACh səviyyələrini azaldır [81, s. 541-549].

Hiperqlisemiya faktoruna nəzarət etmək vacibdir, çünki bu, mühüm ağırlaşmalara səbəb ola bilər. Hiperqlisemiya normal diapazon daxilində sabit qan şəkəri səviyyələrini saxlamaqla idarə edə bilər [80, s. 741-746]. Buna müxtəlif dərmanlar, idman və pəhriz kimi bir neçə faktorlar səbəb ola bilər. Hiperqlisemiyanı idarə etmək üçün həyat tərzinə müxtəlif dərmanlar və dəyişikliklər müəyyən edilmişdir. Narahatlığı idarə edən mexanizmlərindən biri α -qlikozidaza və α -amilaza kimi karbohidrat fermentlərinin əngəllənməsidir. Bu əsas fermentlərin əngəllənməsi həzm zamanı şəkərin daha yavaş udulması ilə nəticələnir [203, s. 857-863].

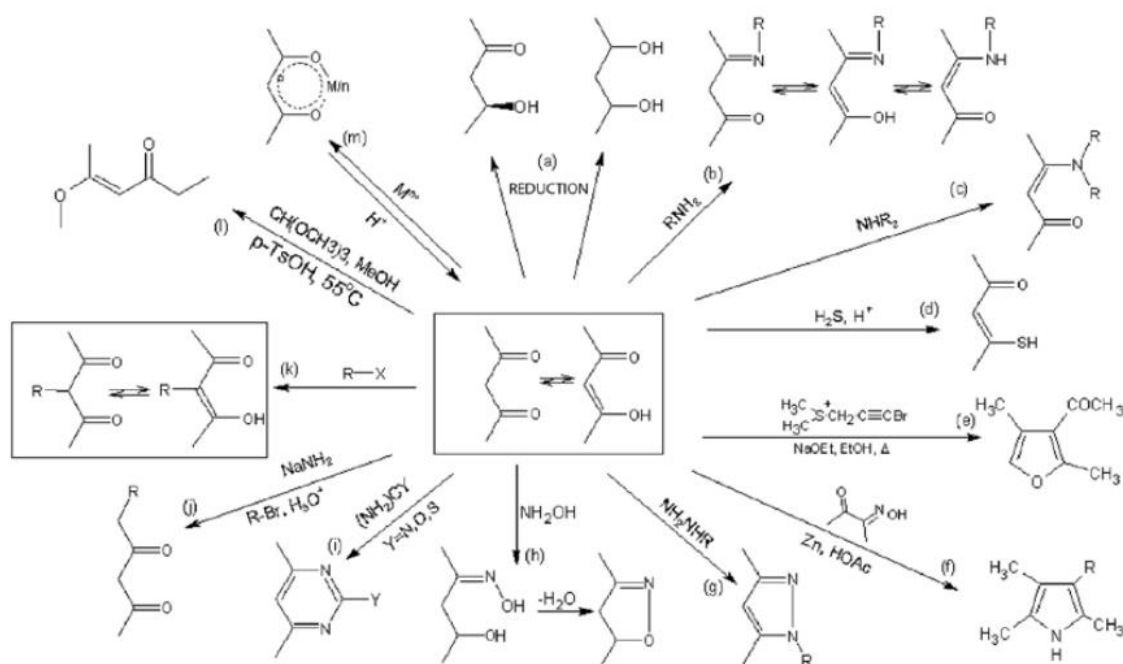
1.3. Metilenaktiv birləşmələr əsasında alınan hidrazonların və 4H-piran törəmələrinin tətbiq sahələri

β -diketonların ən sadə və bir o qədər də tam öyrənilməmiş nümayəndələrindən biri pentan-2,4-diondur (çox vaxt asetilaseton kimi adlandırılır). Onun quruluşundan asılı olaraq müxtəlif özünəməxsus xassələri göstərir və ən mühüm xüsusiyyəti keto-enol tautomerliyinin olmasıdır, məhlulda keto və enol formalarının iştirakı ilə tarazlıqda olur. β -diketonlarda enol formada 6 üzvlü həlqəvi quruluş əmələ gəldiyindən tarazlıq enol formaya tərəf istiqamətlənmiş olur. Keto-enol tarazlığına bir sıra mühüm faktorlar təsir göstərir: bunlara polyar həlledici və quruluşa daxil olan əvəzedici qrupların xassələrindən və iştirakından asılı olan xüsusiyyətləri göstərə bilərik. Enol formasında belə birləşmələr bir çox metalları əhatə edərək stabil quruluşlu komplekslər əmələ gətirirlər.



İki karbonil qrupunun iştirakına görə β -diketonlar bir çox kimyəvi sintezdə dəyərli (qiymətli) substratdır. Onlar ketoiminlərin, tioketonların və müxtəlif heterotsiklik birləşmələrin alınması üçün istifadə oluna bilər. β -diketonlarda metilen qrupunun modifikasiyaları, hansı ki, əvəzedici qruplarda yerləşirlər, onlar reaksiyada iştirak edən birləşmənin aktivliyinə, adətən, təsir göstərmirlər. Buna görə də yeni əvəzedici qrupların daxil edilməsi ilə doymamış əlaqələrin polimerləşməsi yolu ilə birləşmənin tətbiq sahəsini artırmaq mümkündür.

β -diketonların istifadəsinin mümkün olduğu sahələr aşağıdakı sxemdə göstərilmişdir:



β -diketonlar və onların kompleksləri bu xassələrinə görə həm elmin, həm də sənayenin müxtəlif sahələrində istifadə olunur. Bu birləşmələr daha çox polimer texnologiyasında polimerləşmə katalizində (metal komplekslər), homogen və heterogen katalizdə substrat kimi və polimerlərin xassələrinin dəyişməsinə səbəb olan substrat kimi istifadə olunur (UB şüalanma və s.). β -diketon kompleksləri (xüsusilə keçid elementlərinin metalları) həm də olefin oksidləşmə, epoksidləşmə və ya oliqomerləşmə kimi reaksiyalarda katalizator kimi istifadə olunur.

Onlar, həmçinin, səhiyyədə geniş istifadə olunur, həm farmakoloji məhsulların, həm də dərin UB şüaların zərərli təsirlərindən qoruyan kosmetik əlavələrin sintezində istifadə olunur. Bundan əlavə onlar havanın çirklənməsi üzrə monitorinqlər zamanı

nümunə konsentrat kimi əhəmiyyətli kimyəvi analizlərdə və qaz xromatoqrafiyasında stasionar faza kimi istifadə olunur. β -diketonların əmələ gətirdiyi komplekslərin xassələrinə görə onları ətraf mühitin çirklənməsinin qarşısını almaq üçün kanalizasiyalarda metal xelati kimi də istifadə olunur.

Belə geniş tədqiqat və tətbiq sahəsinə görə β -diketon Texnologiya və Həyat Elmi Universitetindəki Koordinasion Kimya Şöbəsində aparılmış tədqiqatlar əsasında uzun illər araşdırılmışdır; yeni 3-əvəzlidiketon törəmələrinin saflaşdırılması və səmərəli alınma metoduna görə onların tədqiqatı və tətbiq sahələri əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır [219, s. 273-282].

β -diketonlar və onların birləşmələri metalların bir sıra fotometrik və ekstrasion-fotometrik təyininə tətbiq olunur. Buna görə də dibenzoilmetan əsasında yeni üzvi reagentlərin sintezi analitik tədqiqatlar aparmağa imkan verir.

β -diketonların sintezi və xaraktəritikasının çox böyük əhəmiyyəti var. Bu nöqtəyi- nəzərdən aparılan tədqiqatlarla bioloji aktiv β -dikarbonil törəmələrdən β -diketonların sintezi aparılmış və çoxlu sayda spektral və bioloji əhəmiyyətli törəmələrini əldə olunmuşdur. Sərbəst liqandların antimikrob xassələri test edilmişdi. Onlar qram + (*Pseudomonus Aeurogenosa*) və qram- (*E.Coli*) bakteriyalarına qarşı fəallıq göstərmişdi. Bu liqandlar eyni zamanda göbələk əleyhinə də təsir göstərir. Bu *Aspergillus* və *Trichoderma* göbələkləri üzərində sınaqdan keçirildi.

β -diketonlar və 2,2¹-bipiridin $\text{Eu}(3+)$, $\text{Tb}(3+)$ və $\text{Sm}(3+)$ ilə sintezi və flüorosent xassəsi öyrənilmişdir. $\text{RE}(\text{PPP})_3$ Dipy kompleksinin sintezi və xaraktəritikası: harada ki, $\text{RE}=\text{Sm}^{3+}$, Eu^{3+} , Tb^{3+} , $\text{PPP}=1$ -fenil-3(n=feniletılfenil) - 1,1- propandion; Dipy= 2,2¹-bipiridin. Otaq temperaturunda və UB-şüaların təsiri ilə bu komplekslər mərkəzi ion emissiyasına xaraktərik reaksiya göstərir. Ən intensiv flüorosensiya Eu^{3+} - kompleksində müşahidə olunur.

Karbazol-2-il β -diketonun iştirakı ilə yeni iridium kompleksi sintez olunmuşdur. $\text{BPPBI}=2$ -(bifenil-4-il)-1-fenil-1H-benzoimidazol və $2\text{-TFDBC}=1$ -(9-etil-9H-karbazol-2-il) 4,4,4-triflüorbutan-1,3-dion sintez edilmiş və ¹H NMR element analizi üsulları ilə xaraktərizə olunmuş $(\text{BPPBI})_2\text{Ir}(2\text{-TFDBC})$ kompleksidir. Alınan kompleksin dixlor metanda fotolüminissent spektri əldə olunmuşdur [128, s. 572-576].

Heksa- parametilkarboksifenoksitsiklo-trifosfazen əsasında β -diketonların sintezi aparılmışdır. Heksaxlorciklotrifosfazen və metilparaben əsasında heksa-parametilkarboksifenoksitsiklo- trifosfazen sintez olunmuşdur ki, bu birləşmənin də natrium amid iştirakında aseton ilə sonrakı emalından müvafiq β - diketon əmələ gəlir [8, s. 114-117].

Fülorlaşmış benzoheterotsiklik β - diketonların sintezi və lüminessent spektral xüsusiyyətləri və onların metallarla kompleksləri öyrənilmişdir. Ekoloji və tibbi-bioloji məsələlərin həlli zamanı fülorlaşmış heterotsiklik β -diketon birləşmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir. Eyni zamanda bu birləşmənin lüminessent spektrinin xüsusiyyətləri öyrənilmiş və onların yer üzərində nadir tapılmış elementlərin ionları ilə əmələ gətirdikləri kompleksləri immunoflüorossent analiz üçün reagent hesab olunur.

Son zamanlarda çoxkomponentli reaksiyalar effektiv sintetik metodologiya əsasında bioloji aktiv birləşmələrin sintezinə və həmin birləşmələrin elastikliyinə, yüksək atom qənaətinə, yüksək məhsul çıxımına, eləcə də vaxt və enerjinin qənaət etmə imkanına görə kombinatorial və tibbi kimyada böyük diqqət çəkmişdir. Ən sadə təsvirində çoxkomponentli bir reaksiya üç və ya daha çox maddəni bir reaksiya ilə birləşdirməyi, aralıq reaksiyaya ehtiyac olmadan istənilən məhsulu almağı nəzərdə tutur [103, s. 288-292].

Piranlar və 4H-xromenlər daha çox məlum olan sintetik heterotsiklik birləşmələrdəndir və onlar son dövrdə kimyaçıların diqqətini cəlb etmişdir. Bu onların bioloji və farmakoloji imkanlarının geniş diapazonu ilə bağlıdır. Bunlara anti-allergik, spazmolitik, diuretik, antixərçəng və antianafilaktik xassələri daxildir [71, s. 105-108], [201, s. 119-126], [205, s. 423-427], [213, s. 1344], [74, s. 1375-1384]. Onlar həmçinin kosmetika, piqmentlər, aqrokimyəvi maddələr, eləcə də fotoaktiv materiallarda istifadə olunur [22, s. 3069-3072].

Geniş bioloji və farmaseptik imkanlarına görə tədqiqatçılar tərəfindən onların sintezi üçün fərqli üsullar işlənmişdir. Müxtəlif katalizatorların iştirakı ilə α -siannitrillərin etil asetoasetat və ya 5,5-dimetil-1,3-tsikloheksandion ilə müntəzəm iki komponentli kondensasiyası və ya üç komponentdən ibarət aldehidlərin və malonnitrilin etilasetoasetat ya da 5,5-dimetil-1,3-tsikloheksandion ilə kondensasiyası

aparılmışdır. Üçkomponentli kondensasiya metodologiyası üstünlüyə sahibdir: sintetik addımların sayının azaldılmasına və çox hallarda zərərli olan doymamış nitrillərin əvvəlcədən hazırlanmasının aradan qaldırılmasına imkan verir [110, s. 745-752]. Bir neçə katalizator və prosedurlar üçkomponentli kondensasiyada istifadə edilir [85, s. 1202–1204], [70, s. 1413-1418], [111, s. 689-695], [222, s. 379-413], [69, s. 4141-4164], [185, s. 9170–9780], [148, s. 559-568], [74, s. 1375-1384], məsələn, 4-(dimetilamin)piridin (DMAP) , tetrabutylamonium flüorid (TBAF) , piperidin/SDS, Mg/La qarışıq metal oksidləri, n-propil-4-aza-1-azoniabitsiklo [2.2.2] oktan xlorid (SB-DABCO), diammonium hidrogen fosfat, tetrametilquanidin/1-butyl-3-metilimidazolium tetraflüorborat (TMG / [bmim] [BF₄]) , Cu (II) oksimetasilikat, N-metilimidazol və 1-metil-3-(2-aminoetil) imidazolium heksaflüorfosfat ([2-ilm] [PF₆]). Bundan əlavə bu sinifin birləşmələrinin katalizatorsuz 80°C-də qliserolda hazırlanma üsulu da mövcuddur. Bütün bunlara baxmayaraq, bu üsulların çoxunun mənfi cəhətləri də müşahidə edilir: məhsulun az çıxımı, uzun reaksiya müddəti, sərt reaksiya şəraiti, uçucu və alişa bilən üzvi həlledicilərin istifadəsi, yüksək reaksiya temperaturu və yorucu iş prosedurları. Bu maneələri aradan qaldırmaq və yeni ekoloji cəhətdən səmərəli üsullar inkişaf etdirilir [156, s. 2137-2140]. Bildiririk ki, susuz piperazin tetrahidro-4H-xromenləri həlledicisiz ətraf mühitin temperaturunda üçkomponentli kondensasiya şəraitində hazırlanması üçün effektiv bir üzvi katalizatorudur.

Funksionallaşdırılmış 4H-xromenlər və pıranlar spazmolitik, diuretik, antikoagulyant, antixərçəng, antianafilaktik fəaliyyətlər və s. faydalı bioloji xüsusiyyətlərinin geniş diapazonu ilə əlaqədar daima diqqət mərkəzindədirlər [171, s. 699–3702]. Xromen törəmələri arasında nitril funksiyasına malik olan 2-amin-4H-xromenləri tibbdə revmatizm, sədəf və xərçəng müalicəsində [68, s. 439-448] tətbiq etmə imkanlarına görə tibb sahəsində çalışan kimyaçıların sevimli birləşmələridir, xüsusən də sian qrupa malik olan 2-amin-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen törəmələri. Bu maraqlı onların insanın neyro degenerativ pozğunluqlarının müalicəsində potensial tətbiqindən və onların əhəmiyyətli antibakterial xüsusiyyətlərindən yaranır [92, s. 523-526]. Çox komponentli reaksiya strategiyasına həm elm, həm də sənaye

tərəfindən böyük diqqət ayrılır, çünki ənənəvi mərhələli sintez üzərində üstünlüklərə malikdir: xərclərin azaldılması və əməliyyatların sadəliyi.

Son zamanlarda 2-amin-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril sistemlərinin çoxkomponentli reaksiyası vasitəsilə sintezi haqqında bir neçə hesabatlarla və qeydlərə rast gəlinir [53, s. 17-89]. Misal olaraq, Buminatan bildirir ki, Mixael əlavə tsiklizasiya reaksiyası vasitəsi ilə strukturu müxtəlif olan tsikloheksan-1,3-dionun, dietil asetilen dikarboksilatın və malonnitrilin müxtəlif üzvi əsaslarda həlledicisiz şəraitdə üç komponentli reaksiyası həyata keçirilmişdir. Bütün çoxkomponentli reaksiyalarda müxtəlif növ katalitik şərtlər altında 1,3-diketonlar, aktiv metilen nitrilləri və aldehidlər, izatinlər və ya asetilen dikarboksilatların sintezində çoxkomponentli kondensasiyası tətbiq edilir.

Flüor atomunun üzvi birləşmələrə daxil edilməsi orijinal bioloji xüsusiyyətlərin genişləndirilməsi və ya dəyişdirilməsi üçün əsas istiqamətlərdən biridir [172, s. 3067-3071], bununla belə, bildiyimiz kimi, ən mükəmməl flüoralkilləşdirilmiş 2-amin-3-sian-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromenin hazırlığına dair dietil 1,1-(diflüor-3,3-disian-2-triflüormetilallil)fosfonat və ya etil 3,3-disian-2-[(dietoksifosforil) diflüormetil]akrilatın 1,3-tsikloheksandion ilə kondensasiyasını əhatə edən yalnız bir nəticə vardır.

Beləliklə, bu yüksək dəyərli heterosiklik birləşmələrin alınması üçün daha çox metodların inkişaf etdirilməsinə ehtiyac vardır. Son zamanlarda salisilaldehidi törəmələrinin flüorin blokları metil 2-perflüoralkinatlar ilə Et_3N reaksiyası vasitəsi ilə otaq temperaturunda 4H-xromenlərin səmərəli və yüksək selektiv sintezi təqdim edilmişdir. Həmçinin, 2-amin-3-sian-5-okso-4-perfloralkil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromenlərin sintezi 1,3-diketonlar, aktiv metilen birləşmələri və metil 2-perflüoralkinatların MeNH_2 katalitik miqdarının iştirakı ilə üçkomponentli reaksiyası həyata keçirilir [114, s. 3093-3097].

II FƏSİL

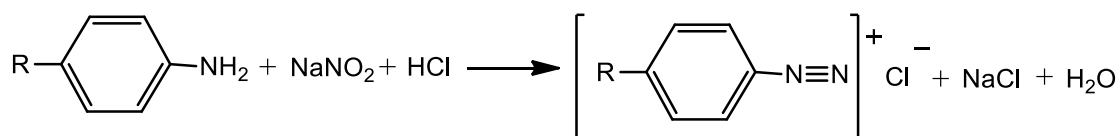
NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

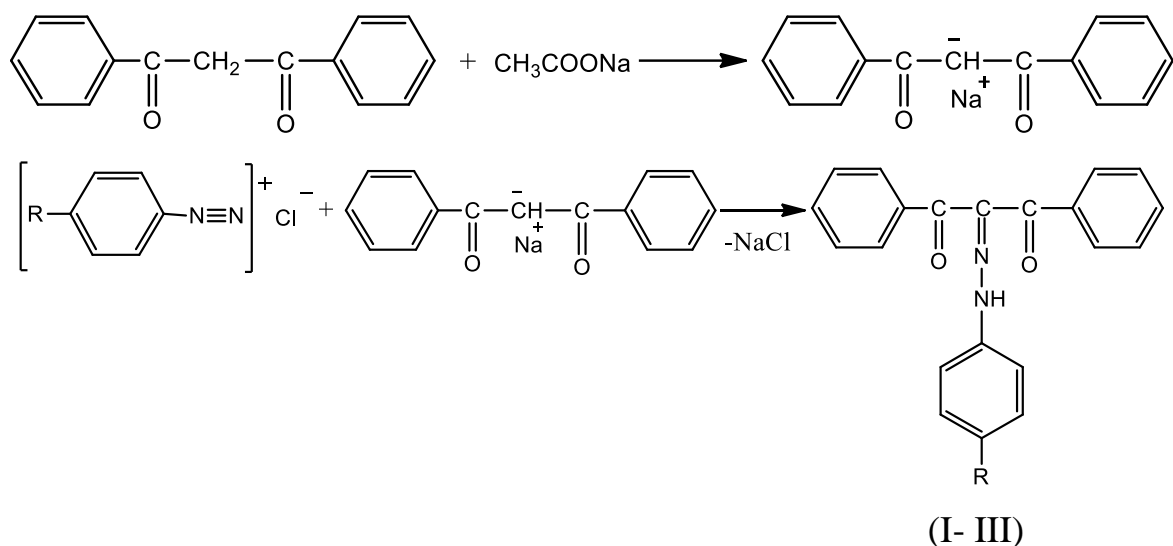
2.1. Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi və tətbiqi

Məlumdur ki, β -diketonlar və onlar əsasında alınan komplekslər bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər. Həmçinin bu birləşmələr bir sıra metalların fotometrik təyininə istifadə olunurlar. Tədqiqatlar nəticəsində məlum olmuşdur ki, bu birləşmələrin əvəzolunmuş törəmələri reagentlər və lazer xelatlar kimi tətbiq olunurlar. Kimyəvi və fotokimyəvi katalizatorlarla alınmış bioloji aktiv törəmələri isə antioksidant, antivirus xassəli, iltihabi xəstəliklərin müalicəsində mühüm rol oynayır. Yuxarıda deyilənləri nəzərə alaraq β -diketonlar və onların törəmələrinin sintezi aktual bir məsələ kimi qarşıya qoyulmuşdur [2, s. 325-328].

2.1.1. Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi

Riszard Qavinecki və həmmüəllifləri tərəfindən 2001-ci ildə aparılan tədqiqatlar bir sıra ketohidrazonların sintezi və quruluşuna həsr edilmişdir [173, s. 797-803]. Biz də bu tədqiqat işinin davamı olaraq tərkibində F, Br və J saxlayan ketohidrazonları sintez etmişik və aldığımız nəticələr ədəbiyyatda olan məlumatlarla eynidir [173, s. 797-803]. İşin məqsədi müxtəlif halogen saxlayan aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyasını tədqiq etmək və alınan birləşmələrin quruluşunu öyrənməkdir. Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, müxtəlif halogenəvzli aromatik aminlərin dibenzoilmetanla reaksiyasından 2-(2-(4-halogenəvzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionlar [2, s. 12-15] alınır:



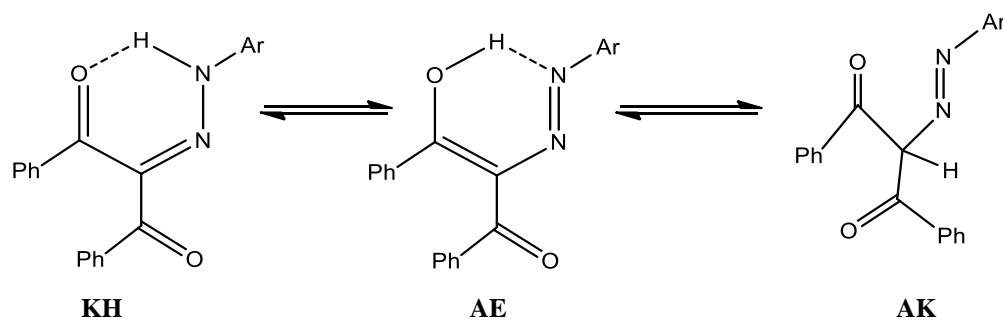


R= -F(I), -Br(II), -J(III)

Sxem 2.1.1.1. 2-(2-(4-halogenövəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların (I- III) alınması

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

Məhlulda 2-(2-(4-halogenövəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionlar üçün tautomer formalarının olması nəzəri cəhətdən mümkündür, yəni, onlar ketahidrazon (KH), azoketon (AK) və azoenol (AE) tautomer formalarda mövcud ola bilərlər.



Sxem 2.1.1.2. 2-(2-(4-halogenövəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların tautomer formaları

Ədəbiyyat materiallarını analiz edərkən belə qənaətə gəlmək olar ki, tədqiq olunan birləşmələr məhlulda əsasən ketohidrazon (KH) formada mövcuddurlar. ¹⁵N NMR spektroskopiya metodu ilə və “*ab initio*” hesablamalar (HF/ 3-21G) nəticəsində bu sübut olunmuşdur [173, s, 797-803]. Ədəbiyyat məlumatlarından fərqli olaraq bizim tərəfimizdən sintez olunan 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionun

(I) quruluşu “Bruker APEX II CCD” difraktomerində tədqiq edilmişdir ($T = 100$ K, λMoK_α - şüalanma, qrafit monoxramator, φ - və ω -skaner olunma, $2\theta_{\max} = 56^\circ$). Reaksiyanın gedişinə və alınan maddələrin təmizliyinə NTX ilə (*Sorbil*) nəzarət olunmuşdur.

Buradan belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion (I) üçün həm məhlulda, həmçinin kristal halında ketohidrazon forma (KH) daha stabildir.

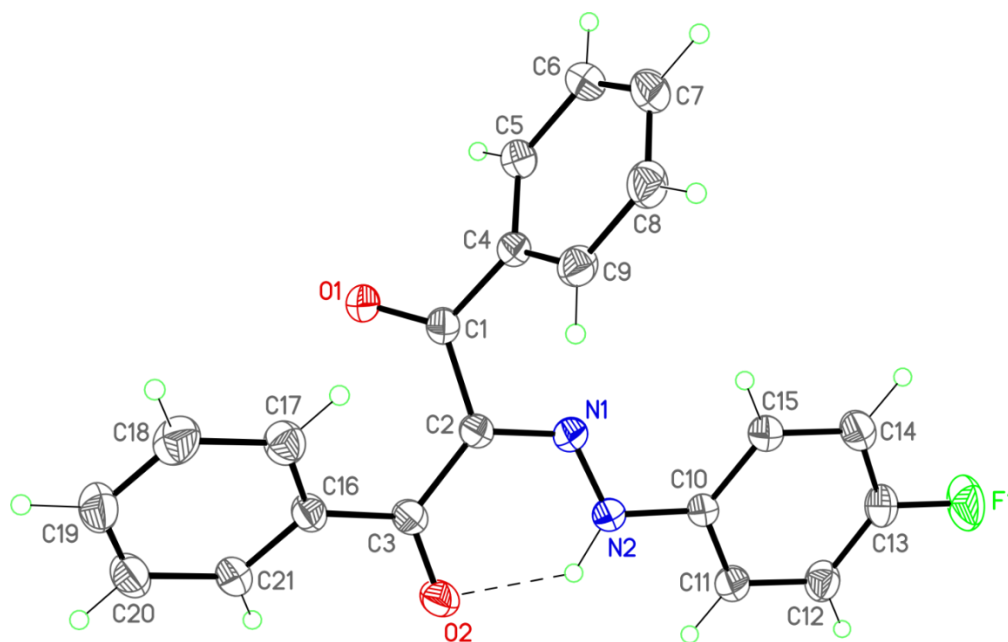
Triklinik quruluşa malik 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion (I) Kembric Kristalloqrafiya Mərkəzində depozit olunmuşdur (CCDC 1468118).

Cədvəl 2.1.1.1

2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionun (I) parametrləri

İdentifikasiya kodu	A_A
Empirik formul	C ₄₂ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₄
Molekul kütləsi	692.70
Temperatur	296(2) K
Dalğa uzunluğu	0.71073 Å
Kristal sistem	Triklinik
Fəza qrupu	P-1
Qəfəs bucaqları	a = 8.384(7) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 24.42(2) Å $\beta = 99.94(3)^\circ$ c = 8.676(8) Å $\gamma = 90^\circ$
Həcm	1750(3) Å ³
Z	2
Sıxlıq	1.315 Mg/m ³
Udma əmsalı	0.093 mm ⁻¹
F(000)	720
Kristalın ölçüləri	0.330 x 0.260 x 0.220 mm ³
Məlumatların toplanması üçün teta sırası	0.834 to 33.343°.
İndeks sıraları	-12 ≤ h ≤ 12, -37 ≤ k ≤ 37, -13 ≤ l ≤ 13
Toplanan reflekslər	42354
Sərbəst reflekslər	13319 [R(int) = 0.1341]
Tetaya dözümsüzlük = 25.242°	99.8 %
Dəqiqləşdirmə üsulu	F ² -də tam matrisin ən kiçik kvadratı
Məlumat/məhdudlaşdırma/ parametrlər	13319 / 0 / 476
F ² -də ən yaxşı uyğunluq	1.228
R-in son göstəriciləri [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.2131, wR ₂ = 0.4882
R indeksləri (bütün məlumatlar)	R ₁ = 0.3908, wR ₂ = 0.5871
Sönmə əmsalı	0.000(4)
Ən böyük diffraksiya piki və dəliyi	0.636 and -0.452 e.Å ⁻³

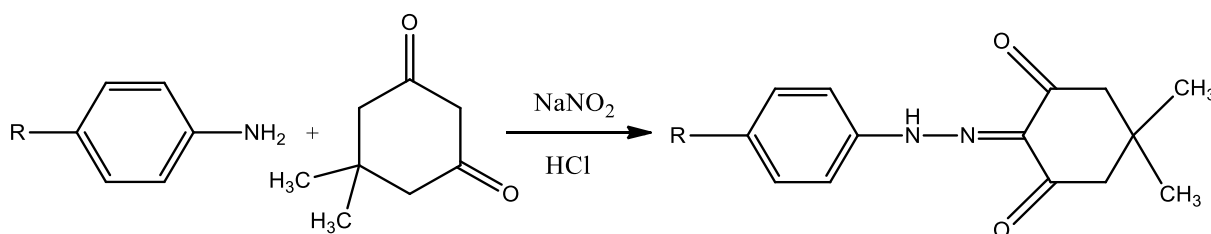
RQA vasitəsi ilə tədqiq olunan (I) birləşməsinin (CCDC 1468118) molekulyar quruluşu aşağıdakı kimidir:



Şəkil 2.1.1.1. 2-(2-(4-Flüorfenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionun (I) molekulyar quruluşu

Morsi A. El-Apaseri tərəfindən aparılan tədqiqatlarda metilenaktiv birləşmə olaraq 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-diondan da istifadə olunmuşdur [142, s. 695-699]. Bu tədqiqatları nəzərə alaraq bizim tərəfimizdən müxtəlif aromatik aminlərin 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionla (dimedon) reaksiyası aparılmışdır. Nəticədə ədəbiyyatda məlum olmayan 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion sintez olunmuş və maddənin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir.

Sintez etdiyimiz 5,5-dimetil-2-(fenilhidrazon)tsikloheksan-1,3-dionun fiziki-kimyəvi xarakteristikası ədəbiyyatla üst-üstə düşmüşdür [142, s. 695-699].

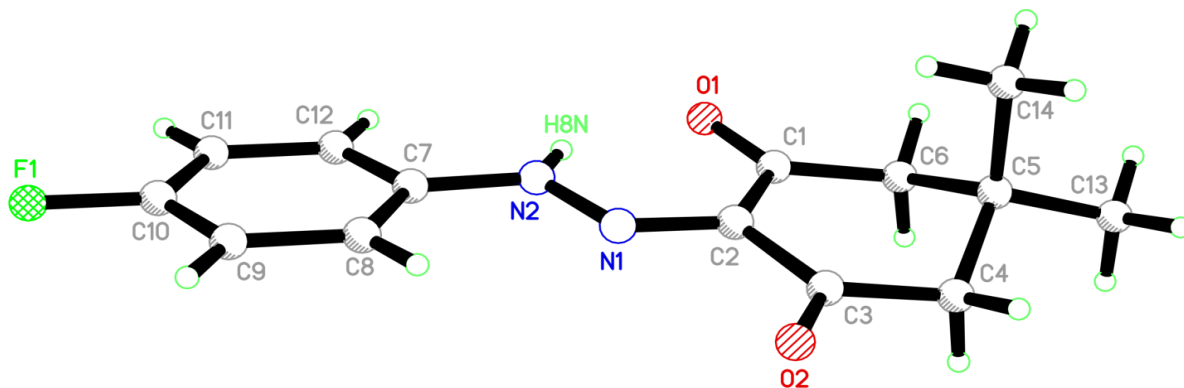


R= H(IV), F(V).

(IV-V)

Sxem 2.1.1.3. 5,5-dimetil-2-(2-fenilhidrazon)tsikloheksan-1,3-dionların alınması

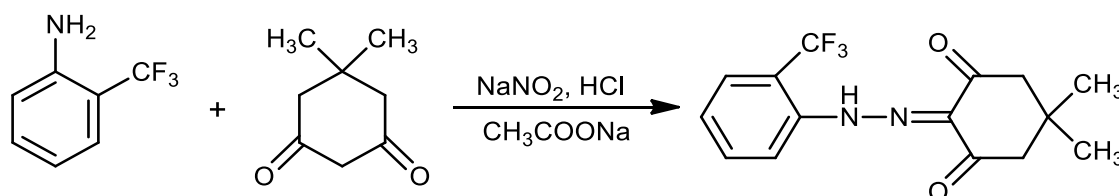
Sintez olunan birləşmələr stabildir, ağ və tünd sarı rəngdə kristallar şəklindədir. Bu birləşmələrin quruluşları və hansı tautomer formada olması RQA vasitəsi ilə müəyyən olunmuşdur. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun quruluşu (V) aşağıdakı kimidir.



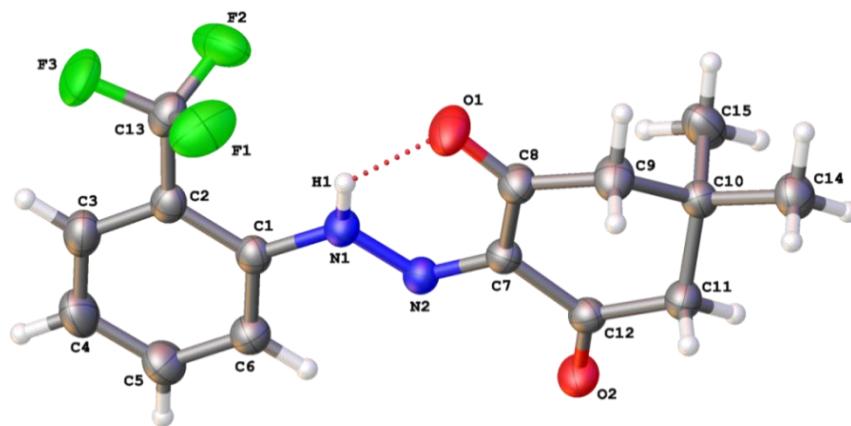
Şəkil 2.1.1.2. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (V) molekulyar quruluşu

Triklinik quruluşa malik 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) Kembric Kristalloqrafiya Mərkəzində depozit olunmuşdur (CCDC 1475293). Maddə kristal şəkildə azoenol və azoketo formada deyil, ketohidrazon formada mövcuddur. Birləşmənin qəfəs bucaqları $a=5.993(2)\text{Å}$, $b=10.446(4)\text{Å}$, $c=10.731(4)\text{Å}$, $\alpha=97.765(8)^\circ$, $\beta=102.860(8)^\circ$, $\gamma=98.925(8)^\circ$, fəza qrupu P-1, Z=2; $V=637.0(4)\text{Å}^3$, $D_x=1.368\text{ Mg/m}^3$, $\mu=0.102\text{ mm}^{-1}$. Kristalın ölçüləri $0.330 \times 0.260 \times 0.220\text{ mm}^3$.

Bu istiqamətdə tədqiqatları davam etdirərək reaksiya 2-(triflüormetil)anilinlə də aparılmışdır. Nəticədə ədəbiyyatda məlum olmayan 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (VI) alınmışdır.



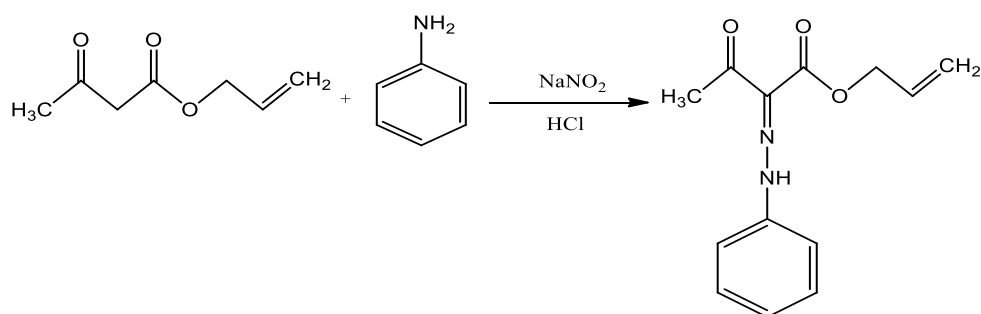
Sxem 2.1.1.4. 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) alınması



Şəkil 2.1.1.3. 2- (2- (2-triflüormetilfenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dionun (VI) molekulyar quruluşu

Maddənin kristalı ($C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$, $M_r = 312.29$), $a=15.5610(12)$, $b=6.1069(5)$, $c= 1472.8(2)\text{Å}$, $V= 1472.8(2)\text{Å}^3$, $Z=4$, $d_x= 1.408\text{g/sm}^3$, $\mu= 0.120\text{ mm}^{-1}$ parametrlərə malik, tetraqonal qəfəslidir. Kembric Kristalloqrafiya Mərkəzində depozit olunmuşdur (CCDC 1484656), fəza qrupu $P2_1/n$, $Z=2$; $V=637.0(4)\text{Å}^3$, $D_x=1.368\text{ Mg/m}^3$, $\mu= 0.102\text{ mm}^{-1}$. Kristalın ölçüləri $0.630 \times 0.220 \times 0.150\text{ mm}^3$.

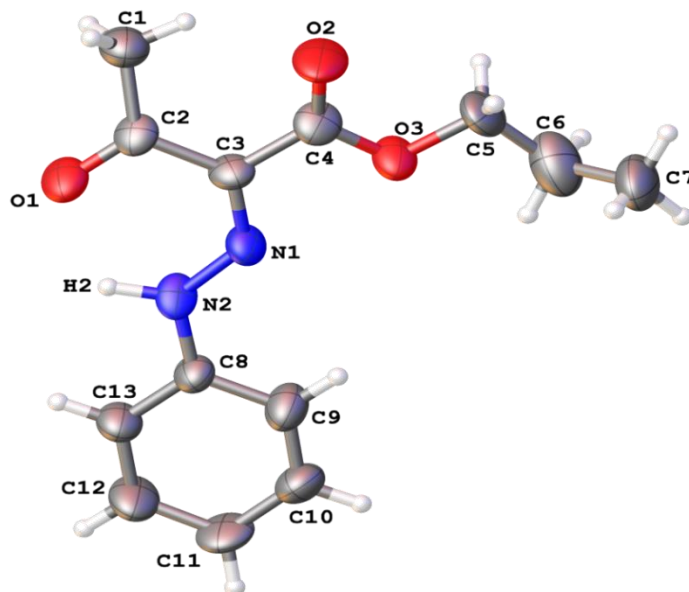
Tədqiqat işlərini davam etdirərək bizim tərəfimizdən metilenaktiv birləşmə olan allil 3-okso-butanat əsasında tərkibində müxtəlif funksional qruplar saxlayan yeni allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon)butanoatın (VII) sintezi də həyata keçirilmişdir [178, s. 364-366]:



Sxem 2.1.1.5. Allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon) butanoatın (VII) alınması

Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu ilə (*Sorbfil*) nəzarət edilmişdir. Alınan birləşmənin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və Kembric

Kristalloqrafiya Mərkəzində depozit olunmuşdur (CCDC 1537217).



Şəkil 2.1.1.4. Allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon)butanoatın (VII) molekulyar quruluşu

2.1.2. 2- (2- (4-flüorfenil) hidrazon)- 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2- (2- (2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltritsikloheksan-1,3-dionun (VI) molekulyar dökinqi

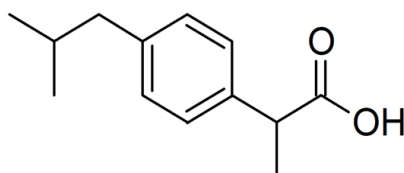
Tədqiqatımızın məqsədi yalnız ketohidrazonların sintezi və quruluşlarının RQA metodu ilə təsdiqi deyil, həmçinin alınan yeni birləşmələrin bioloji aktivliyinin tədqiqi olmuşdur. Hal-hazırda, metilenaktiv birləşmələr və onların törəmələri çox vacib bioloji təsirinə görə araşdırmalarda diqqət mərkəzində dayanan birləşmələr hesab edilir [209, s. 1839-1843]. Analitik kimyada bu tip birləşmələr komplekslər yaratmaq qabiliyyətinə görə spektrofotometrik reagentlər qrupu kimi istifadə edilir [102, s. 574-579], [217, s. 797-803]. Bundan əlavə, bu birləşmələrin törəmələri antioksidant və antivirus xüsusiyyətlərə malik olmaqla iltihabi xəstəliklərin müalicəsində mühüm rol oynayır [99, s. 477-482]. Müxtəlif β -diketonlar və onların kompleksləri bioloji aktiv birləşmələr kimi istifadə olunur. Əvəz edilmiş reagentlərə və lazer xelatlarına [88, s. 6160-5162] əlavə olaraq, bu birləşmələrdən əldə edilən kimyəvi və fotokimyəvi katalizatorlar [133, s. 1-25] iltihabi xəstəliklərin müalicəsində tətbiq olunur. Məlumdur ki, tsiklooksigenaza-2 (COX-2), araxidon turşusunun prostaqlandinə (PGH₂)

çevrilməsini asanlaşdırır. Prostatsiklinin mühüm xəbərdar edicisi olan PGH2 iltihab zamanı istifadə edilir. Əksər hüceyrələrdə COX-2 normal şəraitdə müşahidə olunmasa da, iltihab zamanı prostaqlandinlərin tənzimləndiyi hüceyrələrdə yüksək səviyyələrdə müşahidə olunur. Bu birləşmə xərçəngin inkişafına təkan verə bilər. Nəticə etibarilə, COX-2-nin inhibə edilməsi xərçəngin qarşısının alınması və müalicəsində fayda verə bilər [120, s. 192-196], [137, s. 1384-1390].

Qeyri-steroid tərkibli dərmanların (QSTD) iltihab əleyhinə effektivliyi COX-1 və COX-2 tərəfindən prostaqlandinin yaradılmasına maneə yaradır. COX-2-ni selektiv şəkildə inhibə edən QSTD-lərin adi dərmanlarla müqayisədə mədə-bağırsaq traktında yan təsirlərə səbəb olma ehtimalı azdır. Bununla belə, onlar ürək çatışmazlığı, miyokard, infarkt və insult kimi ürək-damar xəstəliklərinin yaranmasına gətirib çıxara bilər. Çoxsaylı dəlillər bunun COX-2-dən asılı kardioprotektiv prostaqlandinlərin, xüsusən də prostatsiklinin qarşısının alınması ilə əlaqəli olduğunu göstərir [215, s. 7548-7852]. Selektiv COX-2 inhibitorları COX-1 və COX-2 –yə təsirinə görə fərqlənir. Beləki, onlar COX-1-ə maneə yaratmadan COX-2 fermentini selektiv şəkildə inhibə edə bilirlər. Məsələn, COX-1 kritik vəziyyətdə izoleysin (Ile 523), COX-2 isə eyni yerdə valin (Val523) saxlaya bilər. Bu cür quruluş fərqi cüzi olsa da, COX-2-nin rabitə yaratmaq qabiliyyəti COX-1-dən daha böyük olması ilə seçilir. Burada ikinci rabitənin açılması və polyar amin turşusu olan ARG 513 aşkarlanması əhəmiyyətli nəticələrə səbəb ola bilər [86. s. 11]. Bundan başqa, asetil qrupu vasitəsilə tsiklooksigenazın aktiv mərkəzindəki serinə dönməz rabitə ilə əlaqələndirilir. Bununla da tsiklooksigenazın fəaliyyətini geri dönməz şəkildə inhibə edə bilən aspirin (asetilsalisil turşu) istisna olmaqla, əksər QSTD-lərin tsiklooksigenazaya inhibitor təsiri geri dönməz prosesdir və bu səbəbdən də təsiri zəifdir. Belə olduğu üçün QSTD-ləri əvəz etmək üçün COX-2 inhibitorları üzərində aparılan tədqiqatlar diqqəti cəlb etmişdir [225, s. 655-683]. Bu tədqiqat iki yeni- diketon törəməsinin sintezlərini, xarakteristikalarını, Funkisional Sıxlıq Nəzəriyyəsini (DFT tədqiqatlarını), Hirşfeld səthlərini və enerji çərçivələrini təqdim etdi. Bundan əlavə, onların COX-2 inhibitorları kimi davranma qabiliyyətinə dair silisium tədqiqatı da aparılmışdır.

COX-2-yə maneə törədə bilən iki β -diketonun tədqiqatı, quruluşu və kimyəvi xüsusiyyətləri bu nəzəri hesablamalardan istifadə edərək aşkar edilmişdir. COX-2 fermentinin quruluşu PDB formatında Protein Məlumat Bankının internet saytında yerləşdirilib (PDB kodu 4PH9). Bir neçə istinad artıq istifadə olunan molekulyar dokinq proqramının nəticəsinin düzgünlüyünə təsir edə biləcəyini göstərdiyindən [95, s. 9041], daha sonra digər molekulyar dokinq aləti, iGemDock, Autodock 4, Glide və Autodock vından istifadə edilmişdir [90, s. 33], [141, s. 2785-2791], [54, s. 3891-3898]. Autodock 4 və Autodock vına dokinqi AMDock proqramının [210, s. 12] köməyi ilə həyata keçirilmişdir.

Hədəfin .pdb formatı Zülal Məlumat Bankının veb saytıdan götürülüb və sonra yenidən kristallaşan liqandları və su molekullarını silmək üçün UCSF Chimera 1.16 ilə işlənilib [162, s. 70-82]. Xüsusilə, seçilmiş COX-2 quruluşunda yenidən kristallaşan birləşmələrdən biri ibuprofen (IBF) oldu (Şəkil 2.1.2.1-ə baxın). IBF, ağrıları aradan qaldırmaq, qızdırmanı və iltihabı azaltmaq üçün ümumi istifadə edilən QSTD-dir, tədqiq edilmiş β -diketonların COX-2-yə qarşı inhibitor effektivliyini araşdırmaq üçün istinad olunan birləşmə kimi götürülmüşdür.



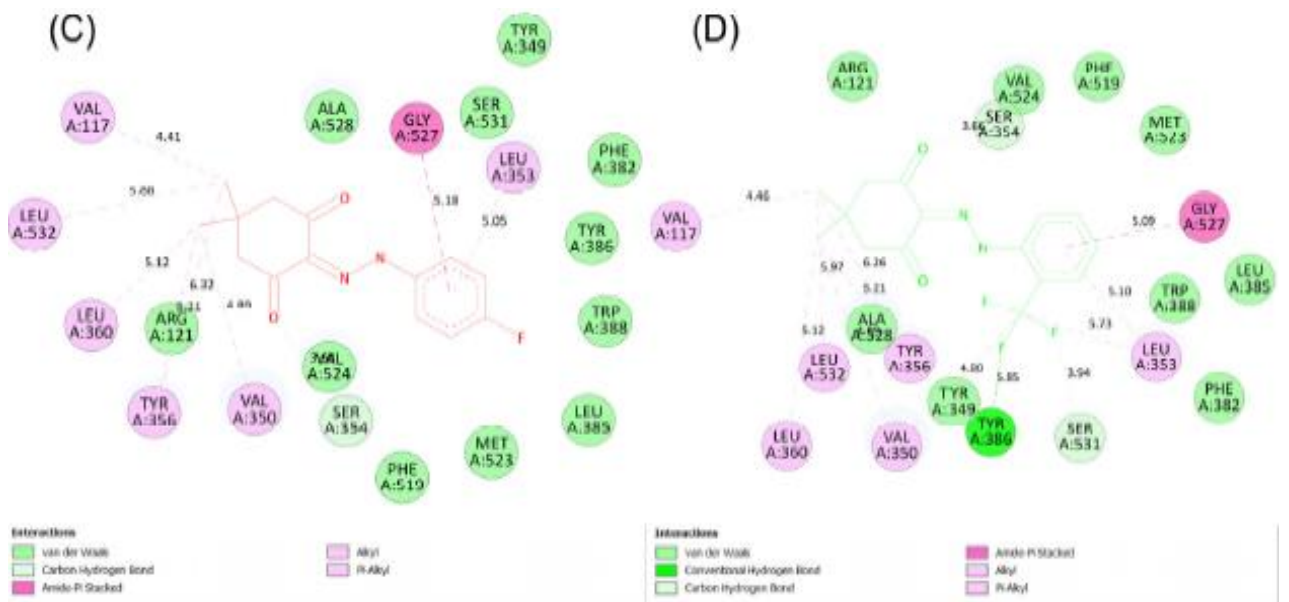
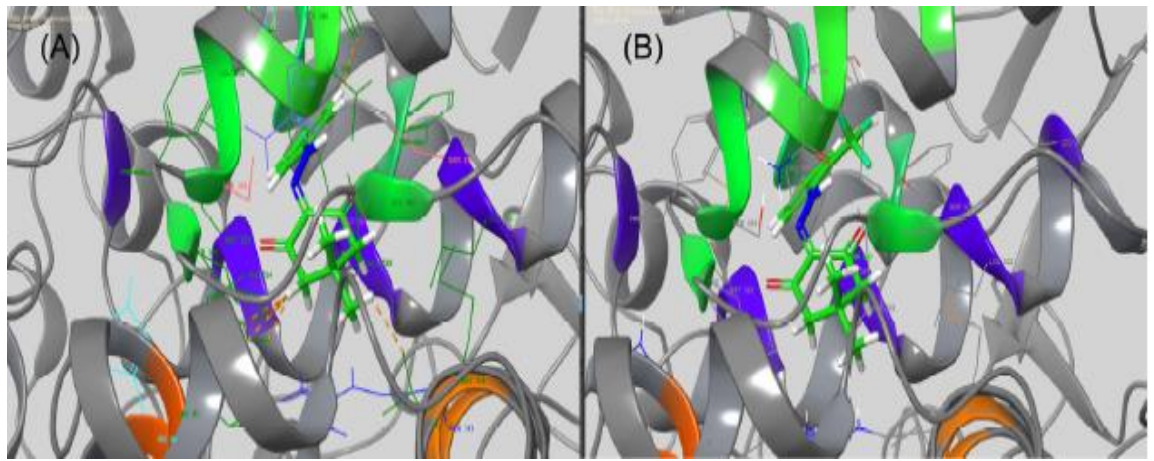
Şəkil 2.1.2.1 İbuprofenin (IBF) quruluşu.

Biz Şredinger Maestro Molekulyar Modelləşmə proqram təminatından (Glide, Schredinger, LLC, New York, NY, USA, 2023) istifadə edərək molekulyar dokinq tədqiqatları apardıq [117, s. 1361-1382]. Proteinin hazırlanması, standartın öncəki emal parametri ilə Maestro Protein Hazırlamasını (Maestro 13.2, Schredinger, LLC, NY, 2023) əhatə edir. İstisnalara yan zəncirlərdə və pH-ın 7.4-də qiymətində "Epik" tərəfindən yaradılan heteroatomların vəziyyətləri daxildir. Biz asetat ionlarını və qliserini aradan götürərək hidrogen rabitələrini təyin etdik, < 3 hidrogen rabitəsi olan suları çıxardıq və OPLS3- də qüvvə sahəsi ilə strukturu minimuma endirdik. Liqand mərkəzi ətrafındakı 15Å(X və Y) və 10Å(Z) ölçülü peptidlər yerləşdirilmişdir. Bunun üçün uyğun olan reseptor şəbəkələrindən istifadə edildi və XP- peptidin yerləşdiyi

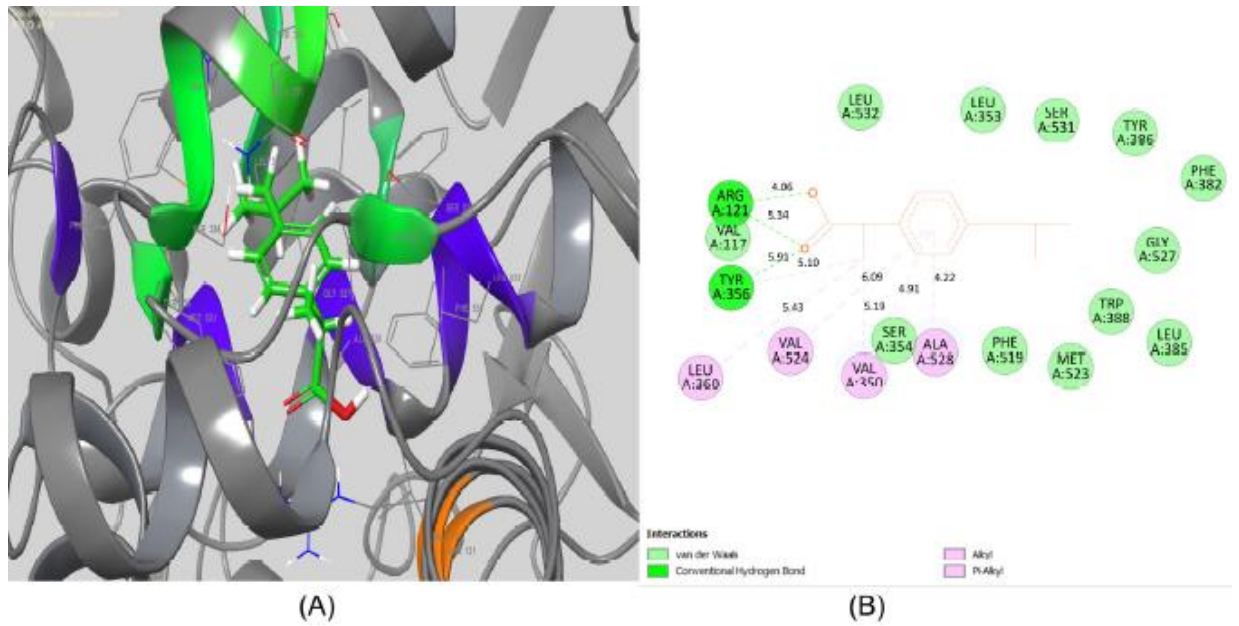
liqandın dəqiqliyi öyrənildi. Liqandlar çevik olaraq qaldı və proses boyu OPLS-2005 güc sahəsi tətbiq edildi.

Əvvəldə də qeyd edildiyi kimi, β -diketonlar bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş istifadə olunur. Daha sonra onlar müəyyən bir hədəfin öyrənilməsi və tətbiqi üçün seçilir. Sviss Hədəf Proqnozlaşdırmanın (SwissTargetPrediction) [43, s. 357-364] nəticəsinə görə, V birləşmə üçün ən çox ehtimal olunan hədəf COX-2-dir. Beləliklə, V və VI birləşmənin anti-COX-2 fəaliyyəti bu işdə molekulyar birləşmə ilə müqayisəli öyrənildi. Alınan birləşmələrin kimyəvi xüsusiyyətləri, COX-2 əleyhinə fəaliyyətlərini araşdırmaq üçün IBF istinad kimi götürülüb. Buna görə də IBF-nin cif faylı PDB-dən yüklənərək gOpenBabel proqramı tərəfindən mol2 faylına çevrilmişdir [149, s. 33]. IBF-nin strukturunu minimuma endirmək üçün Chem3D proqramında həyata keçirilən MM2 metodundan istifadə edilmişdir. Daha sonra, IBF-in həndəsi optimallaşdırma nəticəsi də mol2 faylı olaraq yadda saxlandı. COX-2 (Tsiklooksigenaza-2) ağrıkəsici dərmanlarda iştirak edən vacib bir fermentdir. Toxumalar zədələndikdə və ya iltihablanma olduqda COX-2 ilə tənzimlənir. Araxidon turşusunun prostaglandinlərə, xüsusən də PGE2-yə çevrilməsini kataliz edir. Prostaglandinlər, sinir uclarını ağrı siqnallarına həssaslaşdıran və iltihabı yaradan yerli xəbərdaredici kimi fəaliyyət göstərən lipid molekullarıdır. PGE2 ağrı reseptorlarını (nosiseptorları) stimullaşdırmaqla və zədələnmiş nahiyəyə qan axını artırmaqla ağrı həddini aşağı salır. Orqanizmdə toxumaların zədələnməsi ağrı hissiyatının gücləndirir və iltihablanma reaksiyasının başlanmasına səbəb olur. COX-2-nin QSİƏD-lər (qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar) kimi xüsusi inhibitorlarla bloklanması prostaglandinlərin yaranmasını aşağı salır, nəticədə ağrı və iltihabı azaldır.

Beləliklə, sintez edilmiş törəmələr üçün V və VI birləşmələrinin COX-2-yə doğru əlaqələnmə ehtimalını təhlil etməyi qarşıya hədəf kimi qoyduq. Faktiki yerləşdirməyə başlamazdan əvvəl biz bütün protokolu Glide, Şredinger, LLC, NY, 2023 ilə təsdiq etdik və IBF ilə birlikdə kristallaşmış liqandın konformasiya sabitliyinin orta kvadrat dəyəri (RMSD) yenidən yerləşdirilməklə təhlil olundu. Nəticədə alınan qiyməti 0,50 Å oldu.



Şəkil 2.1.2.2 COX-2-nin aktiv sahəsinə (PDB kodu 4PH9) qarşı uyğun olaraq V və VI birləşmələr üçün (A,B) 3D rabitə vəziyyətləri (C,D) və 2D rabitə vəziyyətləri. Bu rəqəm Discovery Studio Visualizer, 2023 istifadə edilməklə yaradılmışdır.



Şəkil 2.1.2.3 COX-2-nin aktiv sahəsinə qarşı mürəkkəb IBF üçün (A) 3D rəbitə vəziyyəti (B)və 2D rəbitə vəziyyəti (PDB kodu 4PH9). Bu rəqəm Discovery Studio Visualizer, 2003 istifadə edərək yaradılmışdır.

Şəkil 2.1.2.2 C- də göstəriləndiyi kimi, V birləşmə Val 117, Leu 532, Leu 360, Tyr 356, Val 350, Leu 353 və Val 524 kimi amin turşusu qalıqları ilə hidrofobik qarşılıqlı təsirlərə malikdir. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, bir amid-Pi amin turşusu qalığı Gly527 ilə yığılmışdır. Əksinə, VI birləşmə Val117, Leu532, Leu 360, Leu 353 və Tyr 356 ilə hidrofobik qarşılıqlı təsirə malikdi (Şəkil 2.1.2.2 D). Bundan əlavə, flüor atomu H-rəbitəsi vasitəsilə Tyr 386 ilə qarşılıqlı əlaqədə olmuşdur. Amid-Pi ilə qarşılıqlı əlaqədə olan qalıq, yəni Gly 527 1-ci birləşməyə oxşar olaraq VI birləşmə üçün də saxlandı. Diqqətə çatdırılır ki, VI birləşmə üçün H- rəbitələrinin olması COX-2-nin daha güclü şəkildə rəbitə yaratmasına səbəb oldu, bu da dokinq ballarından aydın şəkildə görünür (Glide Dock Score, XP: müvafiq olaraq -9.36 və -9.79 kkal/mol).

Bununla belə, standart IBF, H- rəbitəsi vasitəsilə Arg 121, Val 117 və Tyr 356 kimi amin turşusu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir göstərdi (Şəkil 2.1.2.3) (Glide Dock Score, XP: $-7,98$ kkal/mol). Leu 360, val 524, Val 350 və Ala 528 (alkil və ya π - π qarşılıqlı təsirlər) üçün digər hidrofobik qarşılıqlı təsirlər də görüldü.

Qeyd edək ki, Autodock 4 və Autodock vina hər ikisi AMDock proqramı [210, s. 12] vasitəsilə həyata keçirilmişdir. Burada mühit pH 7.4 qiymətində, digər dokinq

parametrləri avtomatik olaraq istifadə edilən proqram tərəfindən təyin edilir. Cədvəl 2.1.2.1-də ilə alınan birləşmələrin anti-COX-2 aktivlikləri və iGemDock proqramı [90, s. 33], IBF-ilə müqayisəsi verilmişdir. Cədvəl 2.1.2.1 göstərir ki, həm V, həm də VI birləşmə seçilmiş istinada nisbətən daha yaxşı anti-COX-2 aktivliyinə malikdir. Bundan əlavə, V birləşmənin aktivliyi VI birləşmədən daha yüksəkdir, bu, V birləşmənin VI birləşmədən daha güclü hidrogen rabitə yarada bilməsi ilə əlaqədar ola bilər. Həm Autodock 4, həm də Autodock vina-nın dokinq nəticələri Cədvəl 2.1.2.2-də göstərildiyi kimi ümumiləşdirilmişdir. iGemDock nəticələrinə bənzər, həm Autodock 4, həm də Autodock vina nəticələri də göstərdi ki, V və VI birləşmələr istinad olunan IBF ilə müqayisədə daha böyük anti-COX-2 aktivliyinə malikdir. Bununla belə, Autodock vina nəticələrinə əsasən demək olar ki, VI birləşmə V birləşmədən daha böyük aktivlik göstərdi, bu da iGemDock nəticələri ilə eyni deyil.

Cədvəl 2.1.2.1.
iGemDock dokinq nəticələri.

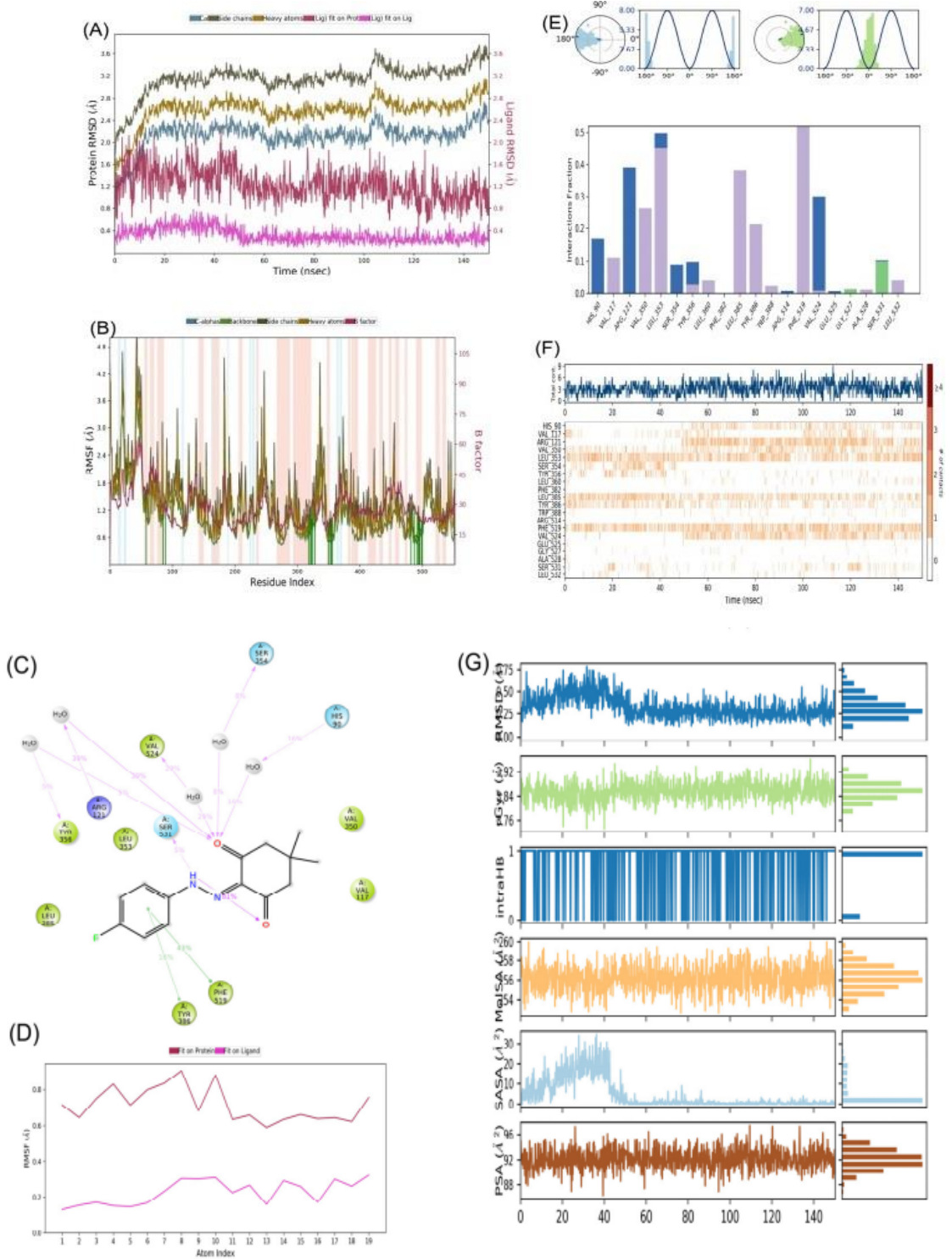
	1	2	IBF
Enerji	-86.7525	-85.0493	-81.2119
Van Der Vaals	-70.4011	-75.6551	-81.2119
Hidrogen rabitə	-16.3514	-9.39419	0
Elektrostatik	0	0	0

Cədvəl 2.1.2.2.
AMDock proqramından istifadə edərək dokinq nəticələri.

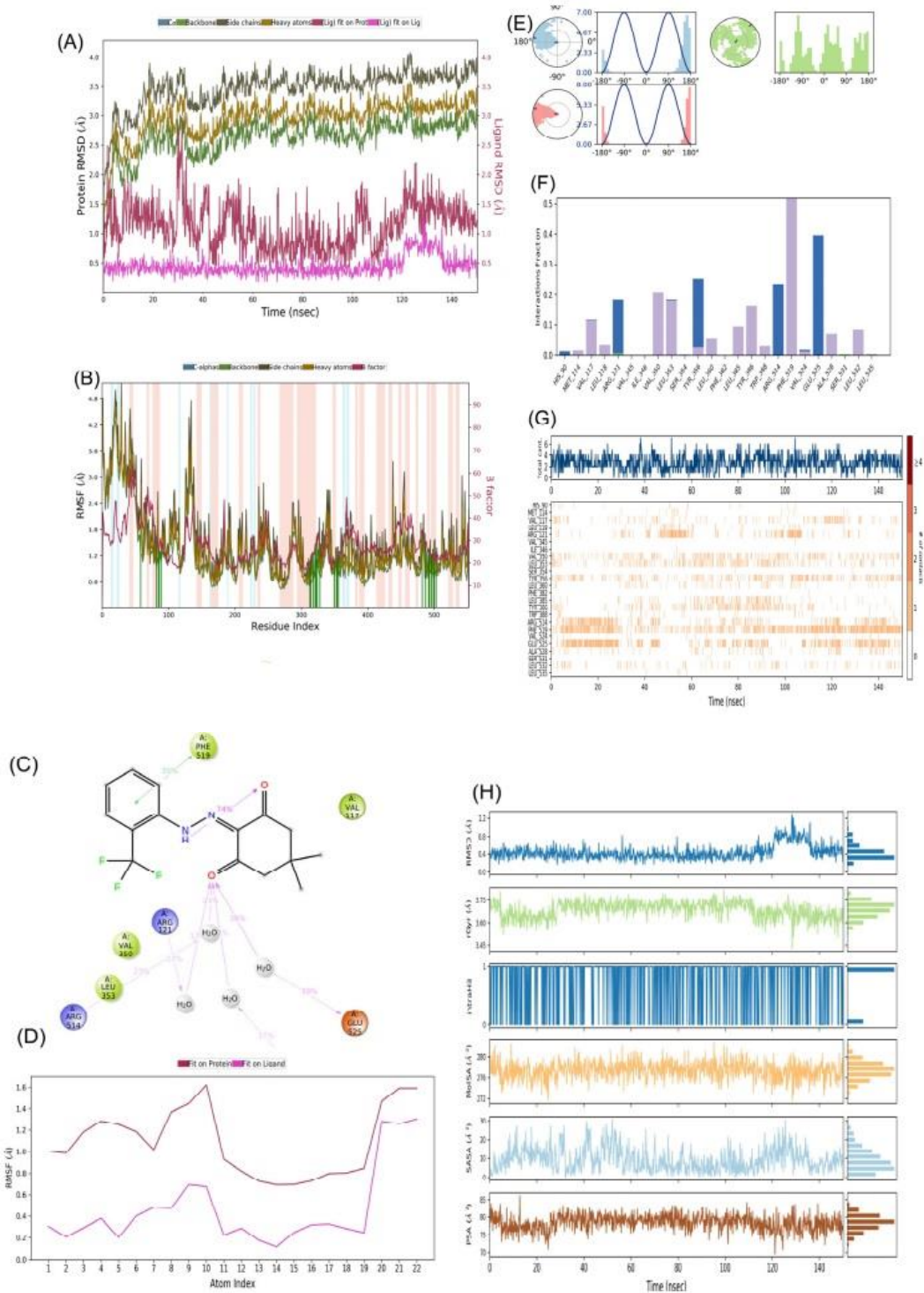
	1		2		3	
	Autodock 4	Autodock Vina	Autodock 4	Autodock Vina	Autodock 4	Autodock Vina
Yaxınlıq (kcal/mol)	-8.57	-8.4	-8.4	-8.9	-7.7	-6.7
Təxmini K_i	522.58	696.25	696.25	299.41	2.27	12.27
K_i vahidləri	nM	nM	nM	nM	uM	uM
Liqandın Effektivliyi	-0.45	-0.44				

2023-cü ildə Şredinger, LLC tərəfindən yaradılan "Desmond" proqram təminatı ilə həyata keçirilən 150 ns molekulyar dinamika (MD) simulyasiyasından istifadə edərək, COX-2:1 və COX-2:2 kimi qeyd olunan hər iki dokinq liqandlarının sabitliyini

qiymətləndirdik (bax. Şəkil 2.1.2.4 və 2.1.2.5). Molekulyar dinamika (MD) sistemi, COX-2:1 üçün 58.768 atom və COX-2:2 üçün 57.055 atomdan, buna uyğun olaraq 16.624 və 16.022 su molekulundan ibarət olur. COX-2:1 kompleksində 8859 atomlu 553 qalıq, COX-2:2 üçün isə 8858 atomlu 553 qalıq iştirak edirdi. Dinamik simulyasiyalardan istifadə edərək, müəyyən bir zaman çərçivəsindəki yerdəyişmələrə əsasən atomun konformasiya sabitliyinin orta kvadrat dəyərini (RMSD- Root Mean Square Deviation) ölçdük. Konformasiya sabitliyinin orta kvadrat dəyərinin (RMSD) analizi ardıcıl olaraq sabit uyğunluqlarını aşkar etdi. V və VI birləşmələrinin liqandları 4PH9 hədəfinə bağlandıqda, C_{α} -RMSD əsas dəyərləri müvafiq olaraq 2,8 Å və 2,0 Å-dən aşağı qaldı (Şəkil 2.1.2.4 A, B və Şəkil 2.1.2.5 A, B-yə baxın). Əlavə olaraq, "Lig_fit_Prot" dəyərləri hər iki simulyasiya üçün ardıcıl olaraq 2,5 Å-dən aşağı qaldı (bax Şəkil 2.1.2.3 B və 2.1.2.4 B). Bu da 0-150 ns müddətində bütün komplekslərin stabilliyini təsdiqləyir. Biz konformasiya sabitliyinin orta kvadratının (RMSD- Root Mean Square Fluctuation) sxemindən (Şəkil 2.1.2.3 B və 2.1.2.4 B) istifadə edərək yerli zülal zənciri variasiyalarını araşdırdıq. Bu zaman seçilmiş zülallarda əhəmiyyətli dəyişikliklər olmadan kiçik dalğalanmaları göstərərək, bu qalıqların gözlənilən elastikliyi vurğuladıq. Xüsusilə, COX-2:1 ilə müqayisədə COX-2:2 amin turşusu qalıqlarında daha az dalğalanmasını müşahidə etdik. "Zülal-liqand" qarşılıqlı əlaqə sxemində (Şəkil 2.1.2.3 C) Val 117, Val 350, Leu 353, Tyr 356, Leu 360, Leu 385, Tyr 386, Leu 385, Tyr 386, Phe 5532 kimi amin turşusu qalıqları ilə hidrofobik qarşılıqlı əlaqəni aşkar etdik, lakin heç biri COX-2:1 kompleksindəki ion qarşılıqlı əlaqəsi deyil (Şəkil 2.1.2.3 F). V birləşmə üçün His 90, Arg 121, Leu 353, Ser 354 və Val 524 ilə su körpüləri yaranmışdır. Amin turşusu qalıqları Gly 527 və Ser 531-də H- rabitələri yaratdı. Eynilə, VI birləşmə üçün "zülal-liqand" qarşılıqlı əlaqə sxemi (Şəkil 2.1.2.4 F) Val 117, Val 350, Leu 353, Tyr 356, Leu 360, Leu 385, Tyr 386, Leu 385, Tyr 386, Phe 519 və Phe 513 ilə amin turşusu qalıqları ilə hidrofobik qarşılıqlı təsirlər də daxil olmaqla çox əhəmiyyətli xüsusiyyətləri göstərdi. Eyni zamanda His 90, Arg 121, Leu 353, Ser 354 və Val 524 ilə su körpüləri müşahidə edilmişdir. Bunu aşağıdakı sxemdə aydın şəkildə görmək mümkündür:



Şəkil 2.1.2.4 Kompleks COX 2 (PDB kodu 4PH9) üçün MD simulyasiya təhlili: (A) RMSD süjeti; (B) RMSF təhlili; (C) Liqand-Zülal təmas xətti; (D) liqand RMSF; (E) Liqanda burulma profili; (F) Protein-Liqand qarşılıqlı əlaqəsi; (G) V birləşmə üçün 150 ns simulyasiya müddəti ərzində amin turşusu qalıqları ilə bu cür qarşılıqlı təsirləri əks etdirən qrafik təsviri qrafiki.



Şəkil 2.1.2.5 Kompleks COX-2 (PDB kodu 4PH9) üçün MD simulyasiya təhlili: (A) RMSD süjeti; (B) RMSF təhlili; (C) Liqand-Zülal təmas xətti; (D) liqand RMSF; (E) Liqanda burulma profili; (F) Protein-Liqand qarşılıqlı əlaqəsi; (G) 150 ns simulyasiya dövrü ərzində amin turşusu qalıqları ilə bu cür qarşılıqlı təsirləri və VI-ci birləşmə üçün (H) liqand xüsusiyyətlərini əks etdirən grafik təsviri.

Şəkillər 2.1.2.4 G və 2.1.2.5 G, 150 ns simulyasiya müddəti ərzində amin turşusu qalıqları ilə qarşılıqlı əlaqənin zaman qrafikinə təsviridir.

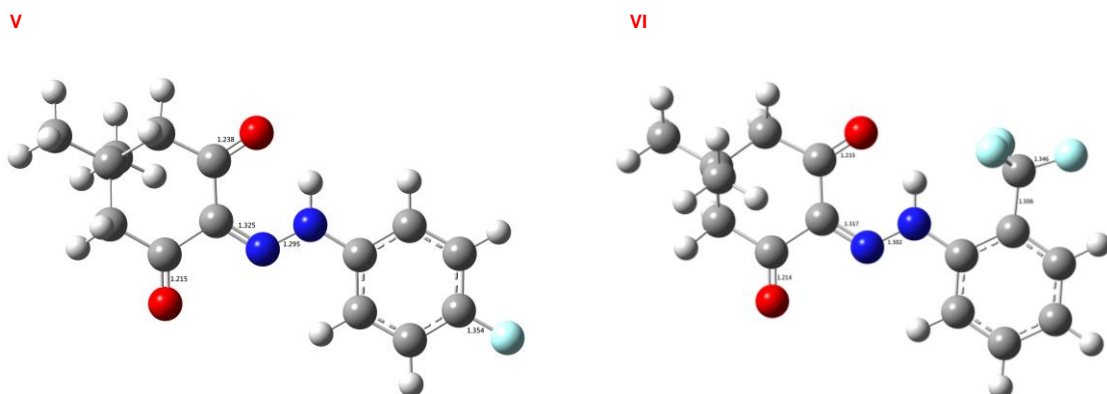
V birləşmə üçün Şəkil 2.1.2.4 C- də seçilmiş trayektoriya (0,00- 150,00 ns) daxilində simulyasiya vaxtının 5,0%- dən çoxunda davam edən qarşılıqlı əlaqəni vurğulayan "liqand-protein" əlaqə sxemi göstərilmişdir. Diqqətə alınan amin turşu qalıqlarına Tyr 356 (5% H- rabitə), Arg 121 (39% H- rabitə), Ser 531 (5% H- rabitə), Phe 519 (43% pi- pi qarşılıqlı əlaqəsi) və Tyr 386 (16% pi- pi qarşılıqlı əlaqəsi) daxildir. Eynilə, Şəkil 2.1.2.5 C- də VI birləşmə üçün eyni trayektoriyada simulyasiya vaxtının 5,0%- dən çoxunu davam etdirən qarşılıqlı təsirləri aşkar edən "liqand-protein" təmas xəttinin təsviri göstərilib. VI birləşmə H- rabitəsi vasitəsilə Glu 525 və Tyr 356 kimi iki əsas amin turşu ilə qarşılıqlı əlaqədə olmuşdur. Bundan əlavə, "liqandın torsion sahəsi" (Şəkil 2.1.2.4 E və 2.1.2.5 E) müvafiq olaraq V və VI birləşmə üçün bütün simulyasiya müddəti (0,00-150,00 ns) ərzində liqand daxilində hər bir fırlanan rabitədə (RB) konformasiya dəyişikliklərini qısa şəkildə ümumiləşdirir. Yekun olaraq, nəticələrimiz 150 ns simulyasiya müddətində liqand-protein komplekslərinin sabit konformasiyalarını əsaslandırır. VI birləşmənin liqandının kökün orta kvadrat dalğalanma (RMSF) qrafiki (Şəkil 2.1.2.4 D) V birləşməyə (Şəkil 2.1.2.5 D) nisbətən zülalın yerinə daha uyğun idi, bu da VI birləşmənin COX-2 ilə daha yaxşı əlaqələndiyini göstərir [117, s. 1361-1382].

2.1.3. 2- (2- (4-flüorfenil) hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dion (V) və 2- (2- (2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (VI) DFT-B3LYP tədqiqatı

2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (VI) daxili elektron xassələri ilə bioloji aktivlikləri arasındakı əlaqəni aydınlaşdırmaq üçün B3LYP funksiyasından istifadə etməklə qaz- fazalı Funksional Sıxlıq Nəzəriyyəsi (DFT) tədqiqatı aparılmışdır. Bunun üçün birləşmələrin qaz fazasındakı quruluşu sıxlıq funksional nəzəriyyəsi vasitəsilə optimallaşdırılmışdır. Dəstəkləyici məlumat kimi hər

iki birləşməsinin müvafiq atomlarının Karteziyan koordinatları ilə təmsil olunan birləşmiş həndəsəsi verilmişdir. Birləşmiş həndəsə əldə edildikdən sonra stasionar nöqtə ilə əlaqəli xəyali tezliyin sıfır olduğu yoxlanılmış və harmonik vibrasiya tezlikləri hesablanmışdır. Həm qaz fazasının həndəsəsinin optimallaşdırılması, həm də vibrasiya tezliklərinin təhlili Gaussian 16 suite proqramından istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir [61].

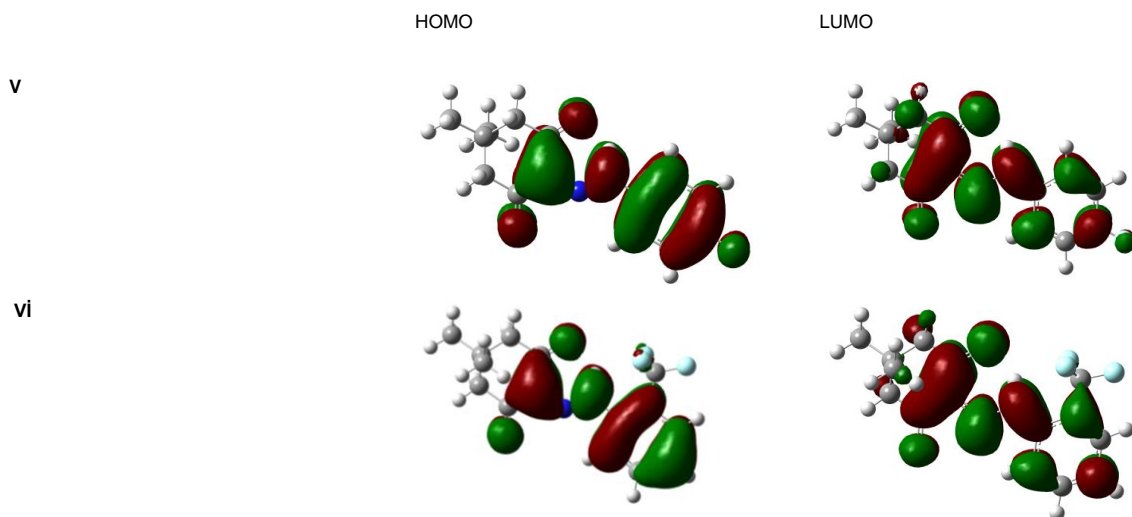
2-(2-(4-Flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) B3LYP-optimallaşdırılmış həndəsəsi Şəkil 2.1.3.1-də təsvir edilmişdir. Rabitənin uzunluğu gözlənilən kimidir və bu seçilmiş nəzəri səviyyənin etibarlı olmasını göstərir. Hər bir birləşmənin iki C=O qrupunun rabitə uzunluğunda fərq vardır. İki C=O rabitə uzunluğundakı fərq V və VI birləşmələri üçün müvafiq olaraq 0,023 Å, və 0,019 Å idi. Bu birləşmələrin uyğunlaşdırılmış həndəsəsinə əlavə məlumat kimi təqdim olunur.



Şəkil 2.1.3.1. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) B3LYP-optimallaşdırılmış həndəsələri (Å ilə rabitə uzunluqları).

Sərhəd molekulyar orbital nəzəriyyəsinin mühüm cəhəti ən yüksək və ən aşağı səviyyədə əhatə olunmuş boş molekulyar orbitallara (HOMO və LUMO) diqqət yetirməsidir. Bir nukleofil daxilində ümumi elektron sıxlığını düşünmək əvəzinə, bir molekulun ən yüksək molekulyar orbital (HOMO) daxilində elektron sıxlığının paylanması nəzərə alınmalıdır. Ən yüksək molekulyar orbitalda (HOMO) elektronların nukleofil hücumlara məruz qalma ehtimalı çox yüksəkdir. Əksinə, ən aşağı orbitalda (LUMO) elektron sıxlığının paylanması elektrofilliyi xarakterizə etmək

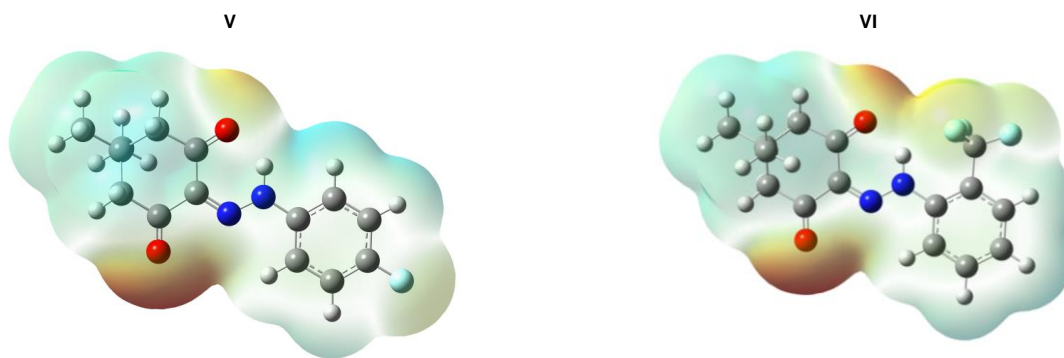
üçün daha etibarlı göstəricidir. Buna görə də, bu tədqiqatda birləşmələrin sərhəd molekulyar orbitalları ayrıca tədqiq edilmişdir. Şəkil 2.1.3.1- də göstərildiyi kimi, 2-(2-(4-flüorfenil) hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (V) nukleofilliyi və elektrofilliyi 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (VI) nukleofil və elektrofilliyindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmirdi.



Şəkil 2.1.3.2. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (VI) sərhəd orbitalı (izodəyər = 0,02).

Molekulyar elektrostatik potensiallar (MEP) müəyyən bir mövqedə yaxınlıqda olan yüklərin, nüvələrin və elektronların qarşılıqlı təsir gücünü ölçməkdə mühüm bir vasitədir. Bu, yüklərin paylanması və əlaqəli molekulyar xassələrini araşdırmağa imkan verir. Elektrostatik potensialın məlumatlarını asanlıqla şərh etmək üçün xromatoqramma ilə vizual təsvirdən istifadə olunur. Bunun üçün müxtəlif rənglərdən istifadə olunur. Ümumiyyətlə, qırmızı rəngdə olan bölgələr ən aşağı elektrostatik potensial dəyəri ifadə edir və onları elektrofil hücumlara qarşı həssas edir. Əksinə, mavi rəngdə olan bölgələr ən yüksək elektrostatik potensial dəyəri göstərir, bu da onları nukleofil hücumlara qarşı həssaslaşdırır. Bu araşdırmada ümumi sıxlıq matrisi alınan birləşmələrin tam sıxlığını əldə etmək üçün istifadə edilmiş və nəticədə əldə edilən molekulyar elektrostatik potensiallar (MEP) onların səthinə çəkilmişdir. Şəkil 2.1.3.3-

da göstəridiyi kimi, birləşmələrdəki oksigen atomları nukleofil hücumuna meyilli yerlər kimi müəyyən olunmuşdur. Flüor atomlarının oksigendən daha yüksək elektromənfiyyə malik olmasına baxmayaraq, hər iki birləşmədəki flüor atomları MEP-in xüsusilə mənfi olmadığı qırmızı bölgədə mövcud olmur. Bu, molekulların MEP-ə qatqıda təkəcə elektronların deyil, həm də nüvələrin olması faktı ilə asanlıqla aydınlaşdırıla bilər.

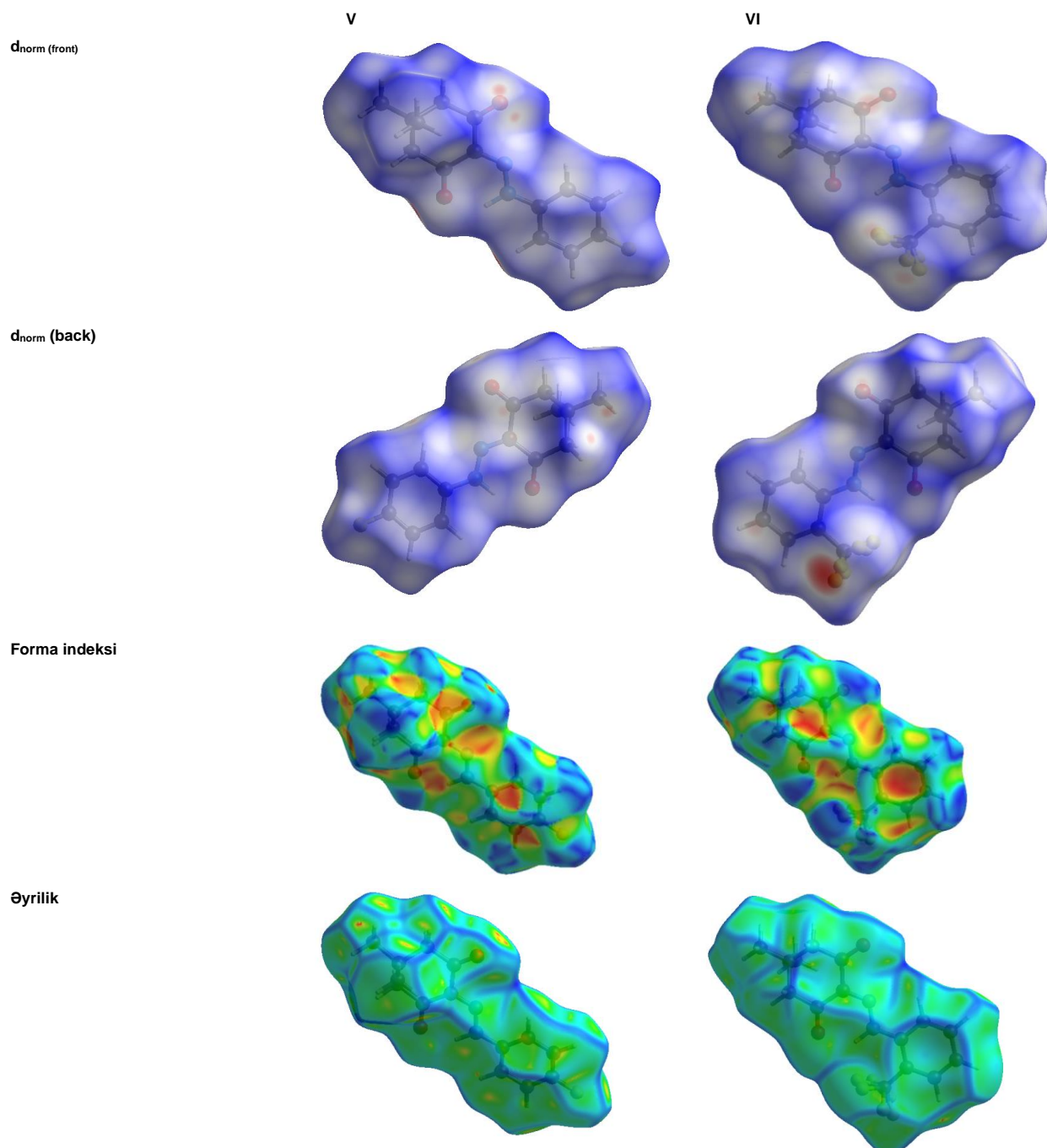


Şəkil 2.1.3.3. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) MEP-ləri (izodəyər=0,004)

2.1.4. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) Hirşfeld Səth analizləri

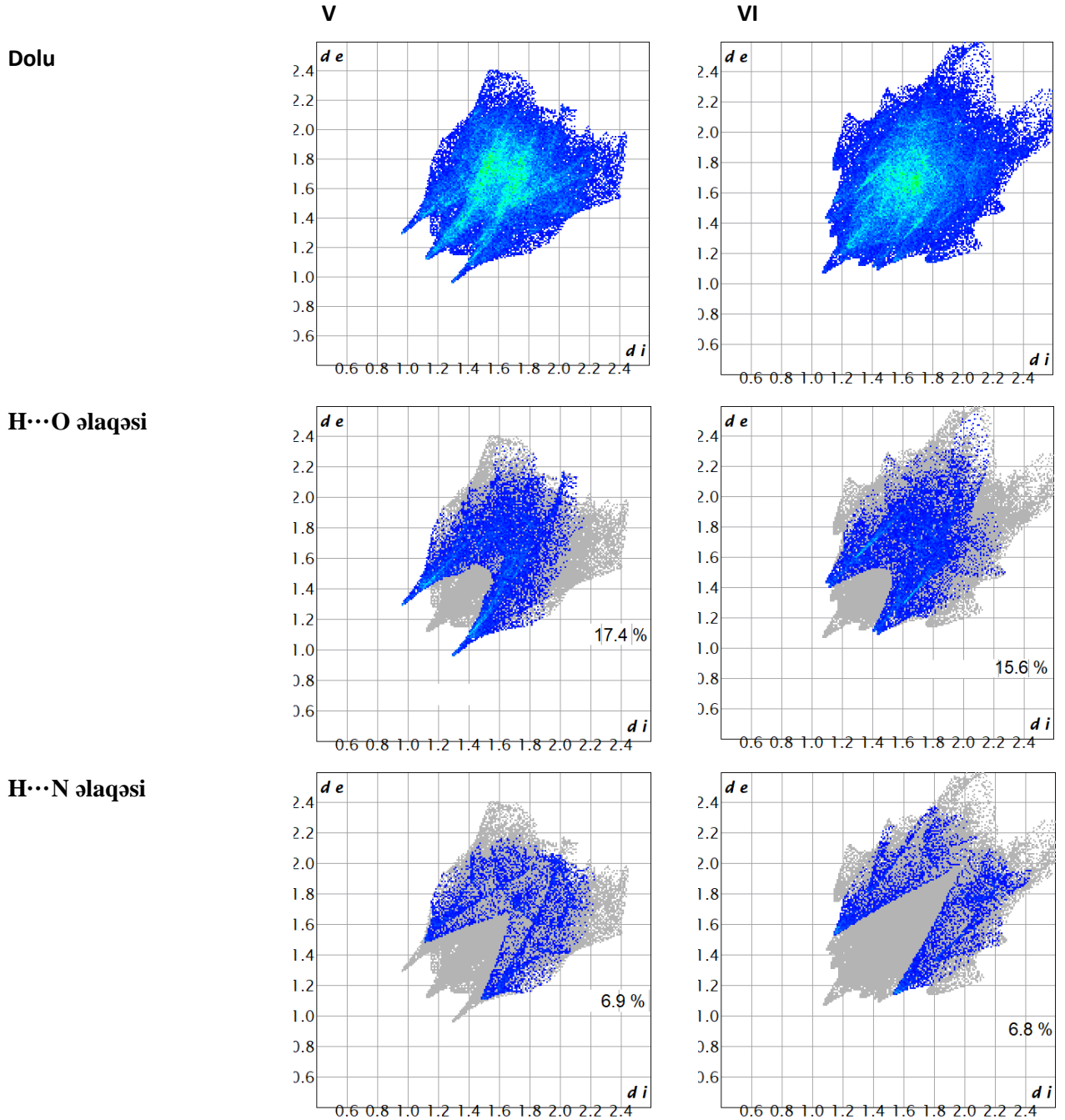
2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) molekulyar Hirşfeld səthi (d_{norm}) Şəkil 2.1.4.1- də təsvir edilmişdir [116, s. 2137-2147]. Səth şəffaf olaraq tətbiq olunur ki, molekulyar hissələrin hesablandığı bütün quruluşlar üzrə oxşar oriyentasiyada vizuallaşdırılma təmin olunsun. 3D d_{norm} səthi çox yaxın molekullararası qarşılıqlı təsirləri müəyyən etmək üçün istifadə edilə bilər [196, s. 19-32] Molekullararası əlaqələr Van der Vaals radiuslarından daha qısa (uzun) olduqda d_{norm} dəyəri mənfi (müsbət) olur. D_{norm} dəyərləri Hirşfeld səthində qırmızı, ağ və ya mavi rənglərlə kodlaşdırılır. Qırmızı sahələr neqativ (mənfi) d_{norm} dəyəri ilə daha yaxın əlaqələri təmsil edərkən, mavi sahələr isə pozitiv (müsbət) d_{norm} dəyəri ilə daha uzun

əlaqələri təmsil edir. Bundan əlavə, ağ sahələr vardır ki, Van der Waals ayrılması ilə bərabər əlaqələri təmsil edir və sıfır d_{norm} dəyərinə malikdir [130, s. 575-587]. V maddəsinin forma indeksini və əyriliyini VI maddəsinin göstəricisi ilə müqayisə etdikdə VI kristal maddəsində π - π yığıma qarşılıqlı təsiri V kristal maddədən daha güclüdür.

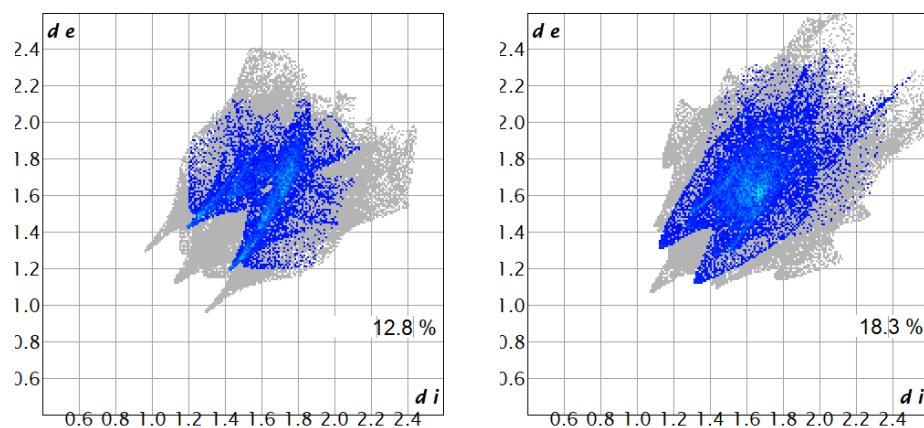


Şəkil 2.1.4.1. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dionun (VI) Hirşfeld səthi 2D barmaq izi qrafikləri spesifik atom cütü arasındakı qarşılıqlı əlaqələri

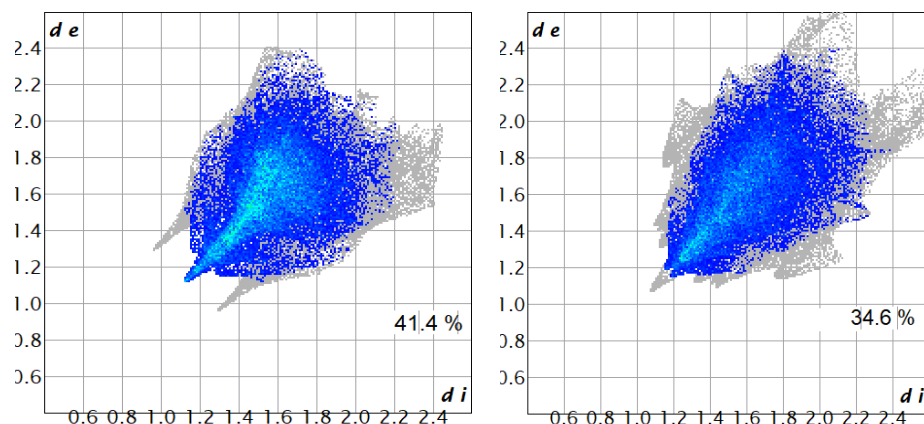
vurğulayır və tam barmaq izində üst-üstə düşən müxtəlif qarşılıqlı təsir növlərindən qatqıları ayırmağa imkan verir. Qrafik oxlarında de və di məsafə miqyası təsvir edilmişdi. Həmin məsafə şkalaları ilə standart 0.6 - 2.4 görüntüsündən istifadə edərək əldə olunmuşdur. Qarşılıqlı əlaqələr də daxil olmaqla (Şəkil 2.2.4.2.) aldığımız birləşmələrdə hidrogenlə əlaqəli ən vacib qarşılıqlı rabitənin H•••H əlaqəsi olduğunu müəyyən etdik.



H...F əlaqəsi



H...H əlaqəsi



Şəkil 2.1.4.2. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan 1,3-dionun (VI) 2D barmaq izi qrafikləri

2.1.5. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (VI) Enerji Çərçivəsinin təhlili

Enerji çərçivələri CE-B3LYP hibrid funksionalı və 6-31G (d,p) əsas funksionalından istifadə etməklə hesablanmış enerjilərə (elektrostatik, qütbləşmə, dispersiya və mübadilə- itələmə) əsasən qurulmuşdur. Radiusda 3,8 Å molekulardan ibarət klaster yaradıldı və mərkəzində molekulətrafi hissələr nəzərə alınaraq enerji hesablamaları aparıldı.

Qarşılıqlı təsir enerjisinin bölünməsi ($E_{\text{üm}}$) aşağıdakı kimi göstərilə bilər:

$$E_{\text{üm}} = k_{\text{ele}}E_{\text{ele}} + k_{\text{pol}}E_{\text{pol}} + k_{\text{dis}}E_{\text{dis}} + k_{\text{rep}}E_{\text{rep}}$$

Burada, k - miqyas amilini, E_{elek} = elektrostatik enerji; E_{pol} = polyarizasiya

enerjisi, E_{dis} = dispersiya enerjisi və E_{rep} = itələmə enerji mübadiləsini ifadə edir. Cədvəl 2.1.5.1-də göstərildiyi kimi, nəticələr dispersiya qarşılıqlı təsirinin həm V, həm də VI kristalının mərkəzi molekulu və onun bitişik molekulları arasındakı qarşılıqlı təsiri nümayiş etdirir. Maraqlıdır ki, Cədvəl 2.1.5.1 göstərdi ki, elektrostatik komponentin miqyas əmsalı (k_{elek}) bütün kristallar arasında ən böyüyü olmasına baxmayaraq, dispersiya qarşılıqlı təsiri üstünlük təşkil edir. Həm V, həm də VI maddəsi üçün miqyas faktorları (Cədvəl 2.1.5.2.) və qarşılıqlı təsirləri (Şəkil 2.1.5.1.) aydın şəkildə görünür.

Cədvəl 2.1.5.1

Birləşmələrin enerji çərçivəsi (kC/mol-da enerji və Å-də R).

1. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V)

	N	ymop	R	E_{ele}	E_{pol}	E_{di}	E_{rep}	E_{tot}
	2	x, y, z	10.45	-0.2	-0.1	-10.1	3.4	-7.1
	1	-x, -y, -z	13.23	-6.0	-0.4	-7.0	0.0	-12.8
	2	x, y, z	5.99	-12.4	-3.8	-37.8	23.0	-34.6
	1	-x, -y, -z	5.48	-19.8	-6.3	-51.1	34.8	-48.6
	1	-x, -y, -z	6.89	-6.5	-5.5	-14.7	9.8	-17.6
	1	-x, -y, -z	6.55	-22.8	-5.5	-24.3	33.2	-28.9
	1	-x, -y, -z	5.63	-5.7	-1.2	-49.7	22.7	-36.2
	2	x, y, z	12.82	-5.5	-0.4	-11.0	0.0	-15.7
	1	-x, -y, -z	12.43	-2.5	-0.8	-15.4	0.0	-16.6
	1	-x, -y, -z	15.97	-1.0	-0.1	-1.2	0.0	-2.1
	1	-x, -y, -z	15.11	-0.3	-0.0	-4.2	0.0	-4.0

2. 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dion (VI)

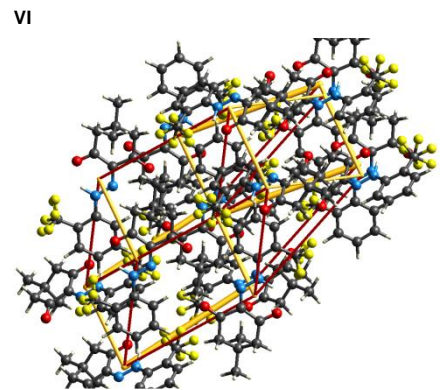
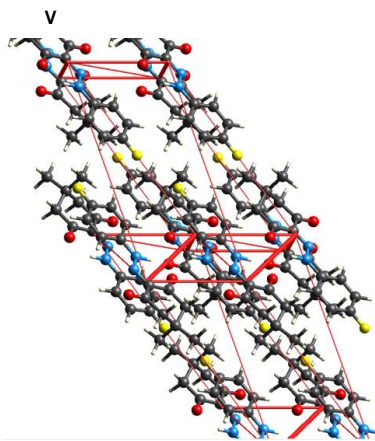
	N	Symop	R	E_ele	E_pol	E_dis	E_rep	E_tot
	0	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	12.67	0.0	-5.8	0.0	0.0	-4.3
	0	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	7.88	-2.4	-6.8	-27.9	8.0	-26.8
	0	x, y, z	6.11	22.8	-18.8	-44.2	16.7	-18.0
	0	-x, -y, -z	8.12	15.3	-24.3	-49.0	27.4	-27.5
	0	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	11.78	-14.2	-5.1	-13.5	4.4	-27.9
	0	-x, -y, -z	7.94	35.1	-17.5	-23.3	1.4	4.8
	0	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	8.84	-15.4	-4.1	-16.4	5.5	-30.2
	0	-x, -y, -z	9.03	3.9	-17.7	-17.2	7.2	-19.5
	0	-x, -y, -z	8.87	-4.2	-5.6	-21.5	30.2	-8.7

Cədvəl 2.1.5.2.

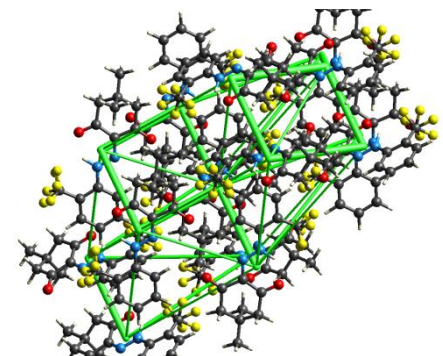
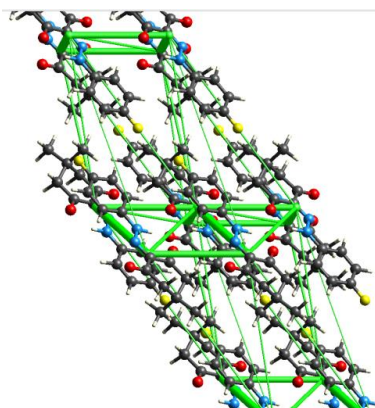
B3LYP/6-31G(d,p) monomer elektron sıxlığı olan CE-B3YLP model enerjiləri üçün miqyas faktoru.

	k_ele	k_pol	k_disp	k_rep
V	1.057	0.651	0.901	0.811
VI	1.057	0.740	0.871	0.618

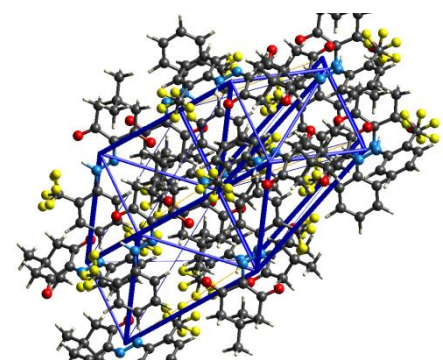
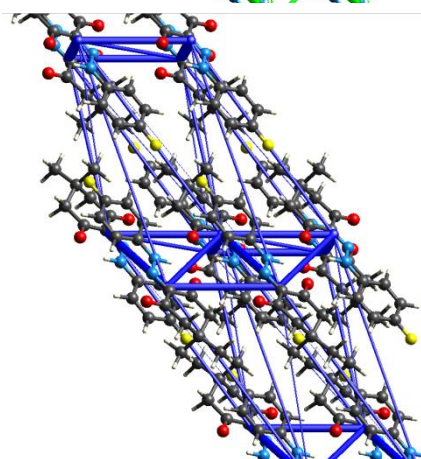
Koulomb enerjisi



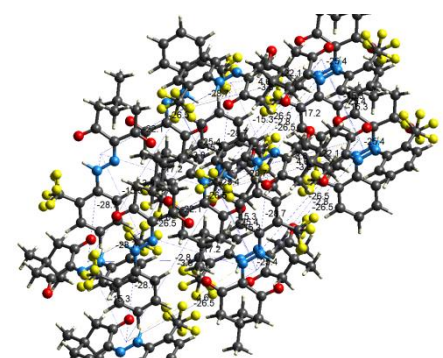
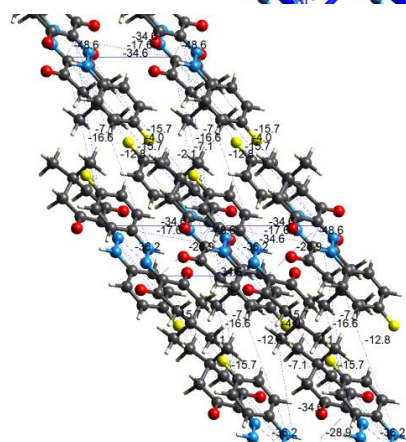
dispersiya enerjisi



ümumi enerji



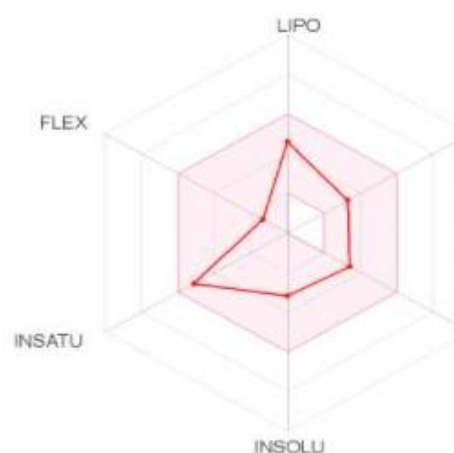
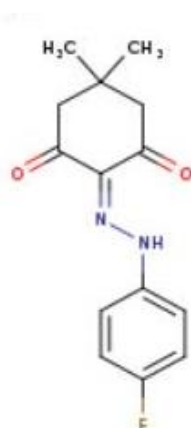
ümumi enerji (annotasiya edilmiş)



Şəkil 2.1.5.1. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan 1,3-dionun (VI) enerji çərçivəsi (boru ölçüsü: 60 və kəsilmə: 5.00 kJ/mol).

2.1.6. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) ADMET araşdırması

Lipinskinin parametrləri və 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) farmakokinetik xüsusiyyətləri daxil olmaqla dərmana oxşarlığı SwissADME onlayn serverindən [227, s. 3-26] istifadə etməklə tədqiq edilmişdir. Lipinski oral yolla aktiv olan dərmanların 90%-ni təhlil etdikdən sonra II klinik sınaq mərhələsinə çatan bu dərmanların molekulyar çəkisi ≤ 500 q/mol, hidrogen rabitəsi donorlarının sayı (H rabitə donorlarının sayı) ≤ 5 və hidrogen rabitəsi akseptorları (H-rabitə akseptorlarının sayı) ≤ 10 dərmanlar götürülmüşdür. SwissADME lipofillik, topoloji qütb səth sahəsinin, həllolma və doyma kimi dərmana bənzərlik ilə əlaqəli əlavə fiziki-kimyəvi parametrlərini [126, s. 337-341] proqnozlaşdırır. Nəticələr Şəkil 2.1.6.1-də və Cədvəl 2.1.6.1-də ümumiləşdirilmişdir. SwissADME-dən aldığımız V və VI birləşmələrinin dərmana bənzərlik planı göstərdi ki, birləşmələrin bütün fiziki-kimyəvi xassələri arzuolunan diapazondadır. Proqnozlaşdırılan farmakokinetika göstərdi ki, dəri keçiriciliyi ($\log K_p$) müvafiq olaraq V və VI üçün -6,08 sm/s və -5,83 sm/ təşkil edib. $\log K_p < 1$ -dən kiçik, mənfi olarsa, həmin maddə bir o qədər az dəridə keçiricidir.





Şəkil 2.1.6.1. Birləşmələrin SwissADME dərmana oxşarlıq qrafikləri. SwissADME-də aldığımız birləşmələrin dərmana oxşarlıq qrafiklərindəki çəhrayı sahə hər bir xüsusiyyəti üçün optimal diapazonu ifadə edir (lipofillik: XLOGP3 $-0,7$ ilə $+5,0$ arasında, ölçü: MW 150 ilə 500 q/mol arasında, polarite: TPSA 20 ilə 130 Å² arasında həllolma qabiliyyəti: logS 6-dan yüksək deyil, doyma: sp³ hibridləşməsində karbonların payı 0,25-dən az deyil və çəviklik: 9 dönə bilən rabitədən çox deyil.

Cədvəl 2.1.6.1.

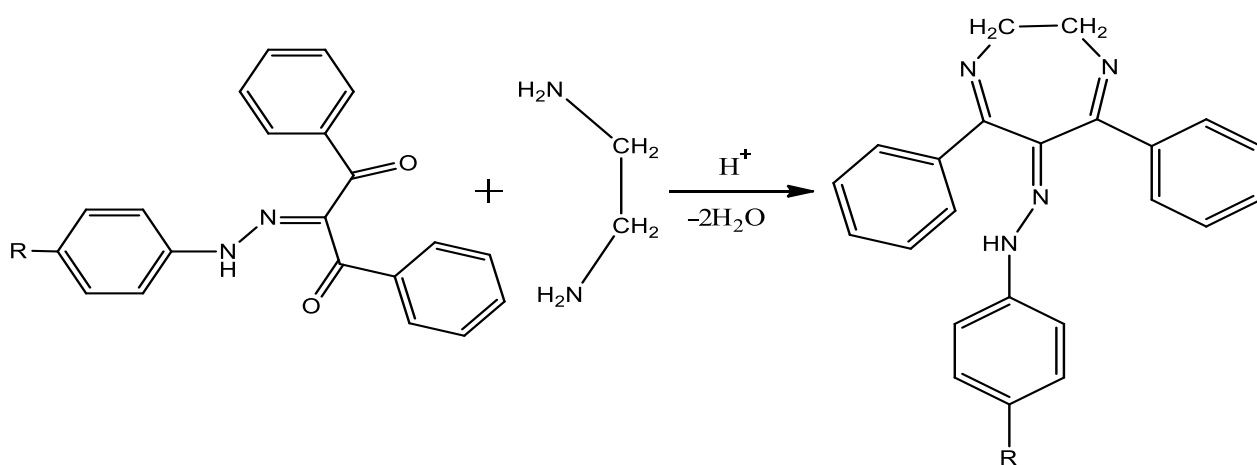
SwissADME-nin proqnozlaşdırılan fiziki-kimyəvi deskriptorlarının və birləşmələrin ADMET parametrinin xülasəsi.

	1	2
Fiziki-kimyəvi xassələri		
Molekulyar çəki q/mol ilə (≤ 500)	262.28	312..29
Doyma: sp ³ hibridləşməsində karbonun payı (0,25-dən az olmayan)	0.36	0.40
Lipofillik: XLOGP3 ($-0,7$ və $+5.0$ arasında arzuolunandır).	2.56	3.34
Dönə bilən rabitələr (ən çoxu 9 fırlanan rabitə)	2	3
H-rabitə akseptorları (H-rabitə akseptoru ≤ 10)	4	6
H-rabitə donörleri (H-rabitə donörleri ≤ 5)	1	1
Topoloji qütb səthinin sahəsi TPSA (20 ilə 130 Å ² arasında)	58,53	58,53
Həllədiciilik		
log S (Ali)	-3.44	-4.25
log S (ESOL)	-3.18	-3.87
Farmakokinetik xüsusiyyətləri		
GI absorbsiya (udma)	Yüksək	Yüksək
P-qlikoprotein substratı	Yoxdur	Yoxdur
Dərinin nüfuz etməsi (logK _P sm/s)	-6.08	-5.81
BBB nüfuzu	Var	Var
Sitoxromlar P450 1A2, 2C19, 2C9, 2D6. 3A4 inhibitoru	Yalnız 1A2 üçün	Yalnız 2C19
Bioyararlılıq balı	0.55	0.55

2.1.7. 6-(2-(4-halogenəvəzlifenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin sintezi

Bildiyimiz kimi yeddiüzvlü heterotsiklik diazepin törəmələri tibbdə geniş farmakoloji əhəmiyyətə malik birləşmələrdir. Bu birləşmələr antidepressant, epilepsiya əleyhinə, sedativ xassəli preparatların tərkib hissəsinə daxil olur [165, s. 92-99], [184, s. 2198-2201]. Diazepin törəmələrinin nəinki tibbi, eyni zamanda sənaye əhəmiyyətli törəmələri də mövcuddur [96, s. 1776-1782], [158, s. 1017-1023], [115, s. 519-521]. Son zamanlar üzvi kimyada diazepinlərin sintezində katalizator kimi homogen və heterogen sistemlərdə polioksometallar tətbiq olunur, çünki onlar iqtisadi cəhətdən əlverişlidir [108, s. 171-198].

Eva Opozda və Eva Sledrievska tərəfindən diazepinlərin sintezi sahəsində aparılan tədqiqatlar [59, s. 601-606] olduqca maraqlıdır. Bizim tərəfimizdən müxtəlif halogenəvəzli aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə diazolaşma reaksiyaları aparılmış və müxtəlif halogenəvəzli hidrazon törəmələri sintez olunmuşdur [2, s. 325-328]. Tədqiqat işlərini davam etdirmək məqsədilə sintez etdiyimiz aril hidrazonların etilendiaminlə 2:1 nisbətində yenidən reaksiyası aparılaraq 6-(2-(4-halogenfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlər (VIII-X) sintez olunmuşdur [179, s. 35-38].

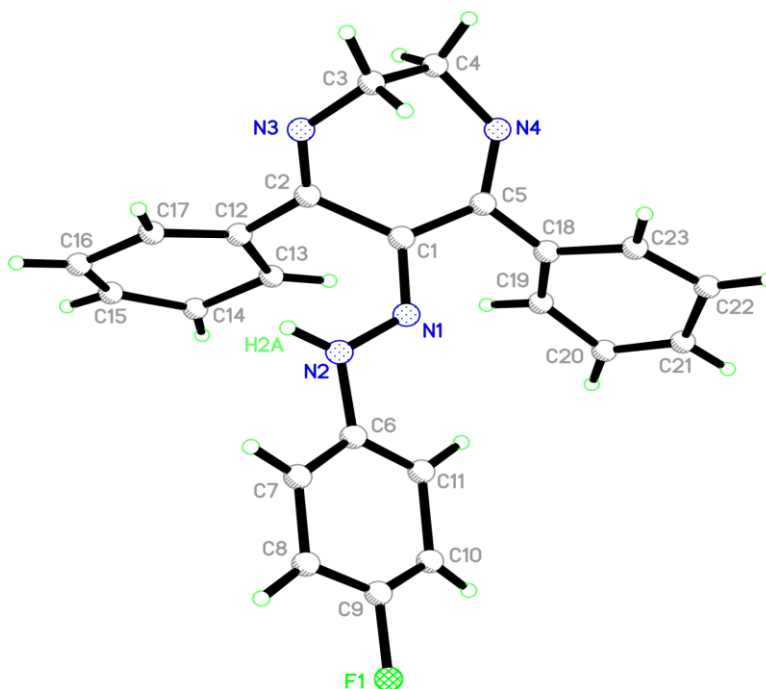


R= F(VIII), Br(IX), J(X).

Sxem 2.1.7.1. 6-(2-(4-halogenfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin (VIII-X) sintezi

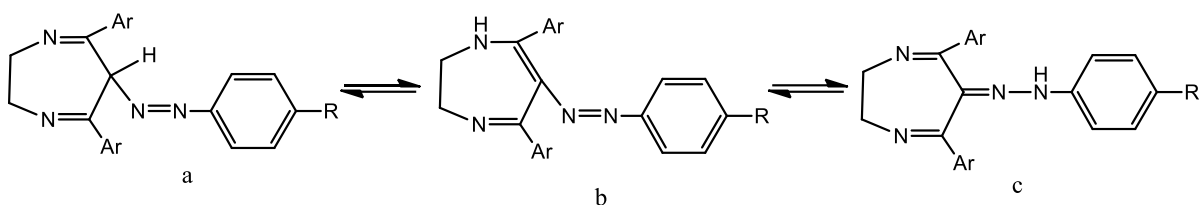
Reaksiyanın gedişinə və alınan maddələrin təmizliyinə nəzarət nazik təbəqəli xromatoqrafiya NTX metodu ilə aparılmışdır.

Tərkibində Br və J saxlayan diazepinlərin (IX-X) xarakteristikaları ədəbiyyatla üst-üstə düşür [59,c.4, s. 601-606]. Sintez etdiyimiz yeni 6-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur. Triklirik quruluşa malik 6-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinin (VIII) monokristal metanoldan yenidən kristallaşma metodu ilə alınmışdır. Birləşmənin qəfəs bucaqları $a=10.455(2)$ Å, $b=10.474(2)$ Å, $c=12.456(3)$ Å. $\alpha=71.991(6)^\circ$, $\beta=85.690(5)^\circ$, $\gamma=80.831(6)^\circ$. $V=1280.1(5)$ Å³, $Z=2$; $D_x=0,901$ mq/sm³; $\mu=0,064$ mm⁻¹. Kembric quruluş bankında depozit olunmuşdur (CCDC 1481580), fəza qrupu $P2_1/n$.



Şəkil 2.1.7.1. 6-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinin (VIII) molekul quruluşu

Alınan birləşmələr sarı və narıncı rəngli stabil kristal maddələrdir. Dihydrodiazepinlərin monokristallarının quruluşunu nəzəri olaraq aşağıdakı tautomer formalarda göstərmək olar:



Sxem 2.1.7.2. Dihidro diazepinlərin tautomer formaları

6-(2-(4-Flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinin (VIII) kristal halında molekül quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və dihidrodiazepinlərin (c) tautomer formasına malik olması təsdiq edilmişdir.

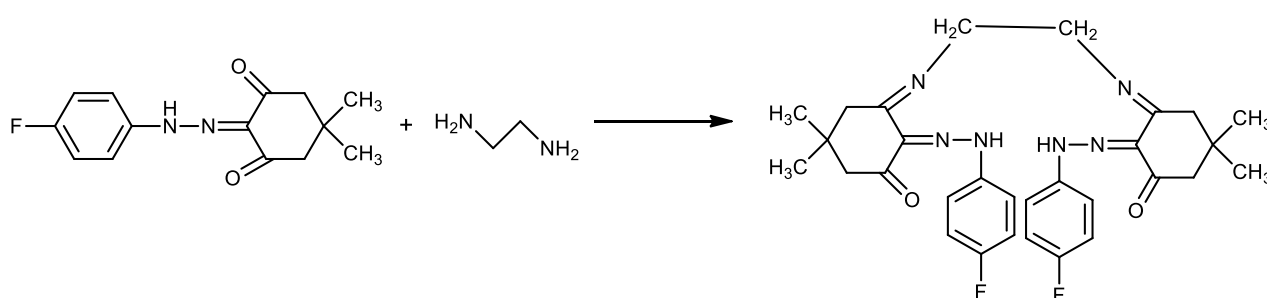
Cədvəl 2.1.7.1.

Alınmış kristala aid xarakterik kəmiyyətlər.

İdentifikasiya kodu	Data
Empirik formul	C ₄₆ H ₃₈ N ₈ F ₂
Molekul kütləsi	740.0
Temperatur	296(2) K
Dalğa uzunluğu	0.71073 Å
Kristal sistem	Triklinik
Fəza qrupu	P-1
Qəfəs bucaqları	a = 10.455(2) Å α = 71.991(6)°. b = 10.474(2) Å β = 85.690(5)°. c = 12.456(3) Å γ = 80.831(6)°.
Həcm	1280.1(5) Å ³
Z	2
Sıxlıq	0.901 Mg/m ³
Udma əmsalı	0.064 mm ⁻¹
F(000)	362
Kristalın ölçüləri	0.20 mm 0.17 mm 19 mm
Məlumatların toplanması üçün teta sırası	1.720 to 28.372°
İndeks sıraları	-13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 16
Toplanan reflekslər	25495
Sərbəst reflekslər	6327 [R(int) = 0.2033]
Tetaya dözümsüzlük = 25.242°	100.0 %
Dəqiqləşdirmə üsulu	F ² -də tam matrisin ən kiçik kvadratı
Məlumat/məhdudlaşdırma/parametrlər	6327 / 0 / 290
F ² -də ən yaxşı uyğunluq	1,768
R-in son göstəriciləri [I > 2σ(I)]	R1 = 0.05, wR2 = 0.6091
R indeksləri (bütün məlumatlar)	R1 = 0.5305, wR2 = 0.6820
Sönmə əmsalı	0.071(9)
Ən böyük diffraksiya piki və dəliyi	1.056 and -0.493 e.Å ⁻³

2.1.8. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) sintezi, kristal quruluşu, Hirşfeld səth analizi və DFT hesablamaları

Sintez etdiyimiz ketohidrazonların çevrilməsini və alınan birləşmələrin quruluşunu [180, s. 12-15] tədqiq etmək məqsədilə 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (IV) etilendiaminlə reaksiyası aparılmış, alınan maddə hidratı C2/c fəza qrupu şəklində kristallaşdırılmış və nəticədə yeni (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis (azanililiden)] bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidrat (XI) alınmışdır [177, s. 297-301].



Sxem 2.1.8.1. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) alınması reaksiyası

Monoklinik quruluşa malik (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)] bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidrat (XI) quruluşu Kembric Kristalloqrafiya Mərkəzində depozit olunmuşdur (CCDC 1510185). Birləşmənin qəfəs bucaqları C2/c $a=22.7715(19)\text{Å}$, $b=17.2794(15)\text{Å}$, $c=25.639(3)\text{Å}$, $\beta=112.2966(12)^\circ$; $Z=2$; $V=9334.3(16)\text{Å}^3$; $D_x=1.217\text{ Mg/m}^3$, $\mu=0.089\text{ mm}^{-1}$, Kristalın ölçüləri $0.360 \times 0.160 \times 0.110\text{ mm}^3$

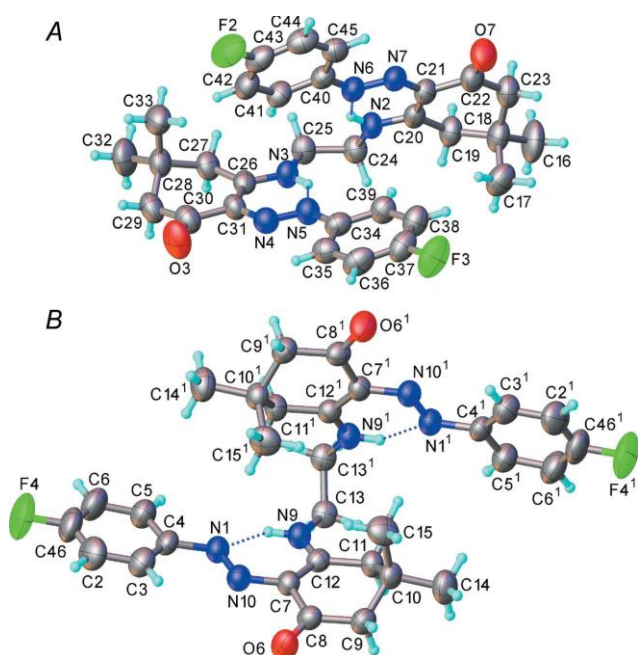
(5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidrat (XI) etilendiamin və 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (IV) etanolda kondensasiyası ilə əldə edilir və C_{2/c} monoklinik fəza qrupuna malik kristal quruluşudur. Molekul cütləri kristalda N—H···N hidrogen rabitəsi ilə bağlanır. C-F, C-O- və C-N- qarşılıqlı təsirləri kristal qəfəsdə daha da sabitləşir. Hirşfeld səthinin təhlili göstərir ki, kristalın qəfəsdə H-H (49.1%), H-O (9.1%), O-H (9.9%) və H-C/C-H (6.4%) qarşılıqlı təsirləri çox mühüm rol oynayır. Funksional sıxlıq nəzəriyyəsinin (DFT) hesablanması alınan

birleşmənin (XI) LUMO-HOMO boşluq enerjisinin 0,4081 eV olduğunu göstərir.

Asimmetrik vahid ümumi vəziyyətdə (XI) bir tam molekulunu (A) və kristalloqrafik ikiqat oxda yerləşən başqa bir molekulun (B) yarısını, həmçinin üç nizamlı su molekulunu (O1W, O2W, O3W) əhatə edir. Bunlar da müvafiq olaraq 0,5, 0,125 və 0,125 olmaqla üç mövqedə (O4W, O5W və O6W) uyğun gəlir. Beləliklə, kristal tərkibi (XI)·2.5H₂O-dur.

Molekul A təqribən qeyri-kristalloqrafik C₂ simmetriyasına malikdir. Hər bir molekul təxminən iki müstəvi yarıdan ibarətdir, onların planarlığı molekul daxili N-H...N hidrogen rabitələri ilə stabilləşir və “açıq kitab” rejmində düzülür. Birləşdirici körpülər, A molekulunda N₃—C₂₅—C₂₄—N₂ və B molekulunda N₉—C₁₃—C₁₃ⁱ—N₉ⁱ, torsion bucaqları uyğun olaraq 59.1 (3)° və 63.7 (3)° olan kobud konformasiyalara malikdir. Bununla belə, digər aspektlərdə A və B molekulalarının konformasiyaları kəskin şəkildə fərqlənir (şək. 2.1.8.1). Maraqlıdır ki, Z' > 1 olan kristal quruluşlar ümumi olsa da, eyni strukturda iki əhəmiyyətli dərəcədə fərqli konformasiyaları nadir hallarda birlikdə mövcuddur. A və B molekullarındakı rabitə uzunluqları oxşardır.

(5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) quruluşu sabitləşir, kiçik qarşılıqlı təsir klassik eləcə də qeyri-klassik hidrogen rabitəsi ilə xarakterizə olunur. Şəkil-2.1.8.1-də birləşmənin (XI) quruluşunun təsviri verilib.



Şəkil 2.1.8.1. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) molekulyar quruluşu

Kristalın haqqında bütün

məlumatlar Cədvəl 2.1.8.1.-də verilmişdir.

Cədvəl 2.1.8.1.

(5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) kristal quruluşunun məlumatları

Kimyəvi formul	C ₃₀ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₂ ·2,5H ₂ O
Mr	593.67
Kristalın fəza qrupu	Monoklinik, C2/c
Temperatur (K)	296
<i>a, b, c</i> (Å)	22.7715 (19), 17.2794 (15), 25.640 (3)
β (°)	112,297
<i>V</i> (Å ³)	9334.2 (16)
<i>Z</i>	12
Radiasiya növü	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	0.10
Kristalın ölçüsü (mm)	0.16 × 0.14 × 0.11
Məlumatların toplanması	
Difraktometr	Bruker APEX-II CCD
Udma korreksiyası	ψ scan
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0.675, 0.746
<i>R</i> _{int}	0.070
(<i>sin</i> θ / λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.596
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.058, 0.193, 0.99
$\Delta\rho$ _{max} , $\Delta\rho$ _{min} (e Å ⁻³)	0.20, -0.29

C24—C25 (simmetriya kodu (1) ½-x, 1/2 - y, 1/2 - z. N2—C25—C24—N3) burulmasının orta mövqeyində inversiya mərkəzi ilə əlaqəli xüsusi torsion bucağının qiyməti -59.0 (3)°-dir. Bu da molekulun açıq kitaba bənzər quruluşa malik olduğunu göstərir. Molekulun iki benzol halqası var və onlar bir-biri ilə üst-üstə düşür. C43—O7, N6—N7, C24—N2 və C24—N2—C20, O7—C22—C21, C44—C43—F2 rabitə uzunluqlarının qiymətləri erkən bildirilmiş molekulara yaxın tapılmalıdır (Verilənlər bazası). N-N, C-F və C-O-nun rabitə uzunluqları uyğun olaraq 1.277 (3) Å, 1.357 (3) Å və 1.242 (3) Å-dir.

Bununla belə, kristalın üç klassik hidrogen rabitəsi var və kristaldakı hidrogen rabitələrinin qalan hissəsi klassik olmadığını göstərir (Cədvəl-2.1.8.2).

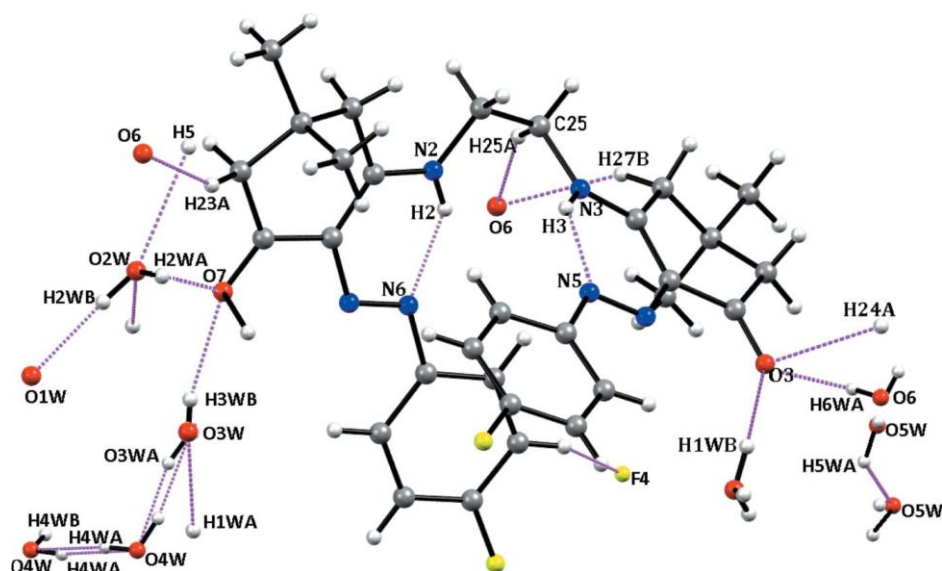
Cədvəl 2.1.8.2.

Hidrogen rabitəsinin həndəsəsi (Å, °)

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
N9–H9...N1	0,86	1,93	2,609(3)	135
N2–H2...N6	0,86	1,91	2,585(3)	134
N3–H3...N5	0,86	1,90	2,582(3)	136
C13—H13B...O2W ⁱ	0,97	2,59	3,302(4)	130
C25–H25A...O6 ⁱ	0,97	2,46	3,370(4)	156
C24–H24A...O3 ⁱⁱ	0,97	2,65	3,518(4)	149
C24—H24A...O5W ⁱⁱⁱ	0,97	2,58	3,27(4)	128
C27–H27B...O6 ⁱ	0,97	2,58	3,451(4)	149
C42–H42...F4 ^{iv}	0,93	2,52	3,218(4)	132
C5–H5...O2W	0,93	2,53	3,441(5)	166
C23–H23A...O6 ^v	0,97	2,43	3,311(4)	151
O2W—H2WA...O7	0,85	2,08	2,926 (4)	178
O2W—H2WB...O1W ^{vi}	0,85	1,91	2,749 (5)	171
O1W—H1WA...O3W ^{vii}	0,85	2,26	3,042 (5)	154
O1W—H1WB...	0,85	2,03	2,812 (4)	152
O3W—H3WA...O4W	0,85	2,09	2,921 (10)	164
O3W—H3WA...O5W	0,85	2,11	2,88 (4)	151
O3W—H3WB...O7	0,85	2,13	2,866 (4)	144
O4W—H4WA...O4W ⁱ	0,85	2,20	3,04 (2)	170
O4W—H4WB...O3W	0,85	2,08	2,921 (10)	168
O5W—H5WA...O3W	0,85	2,32	2,88 (4)	124
O5W—H5WB...O5W ⁱ	0,85	1,97	2,48 (7)	118
O6W—H6WA...O3 ^{vi}	0,85	2,06	2,90 (2)	175

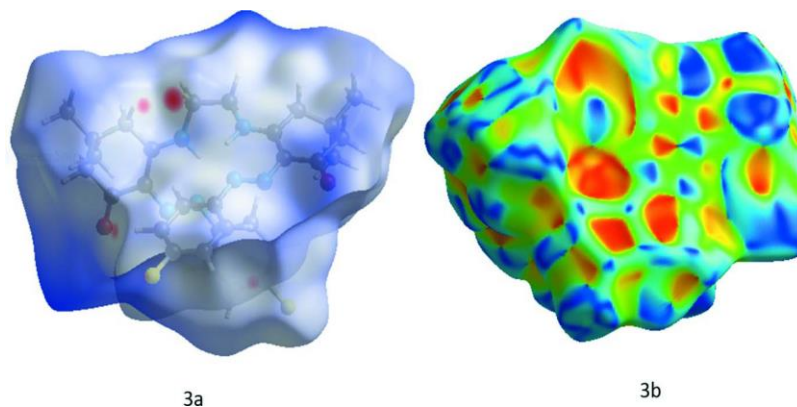
Simmetriya kodları: (i) $-x+2, y, -z+1/2$; (ii) $-x+3/2, -y+3/2, -z+1$; (iii) $-x+3/2, -y+1/2, -z+1/2$; (iv) $x+1/2, -y+3/2, z+1/2$, (v) $-x+3/2; y-1/2; -z+1/2$; (vi) $-x; -y+1; z-1/2$; (vii) $-x+2; -y+1; -z+1$

Şəkil 2.1.8.2.-də kristal qəfəsin əmələ gəlməsində hidrogen rabitəsinin əhəmiyyətini göstərməkdədir. XI birləşməsinin inversiya dimmerləri N-H-N hidrogen rabitələri vasitəsilə molekulların birləşdirilməsi yolu ilə əldə edilir, a-oxu istiqamətində yayılan sütunlar əmələ gətirir.

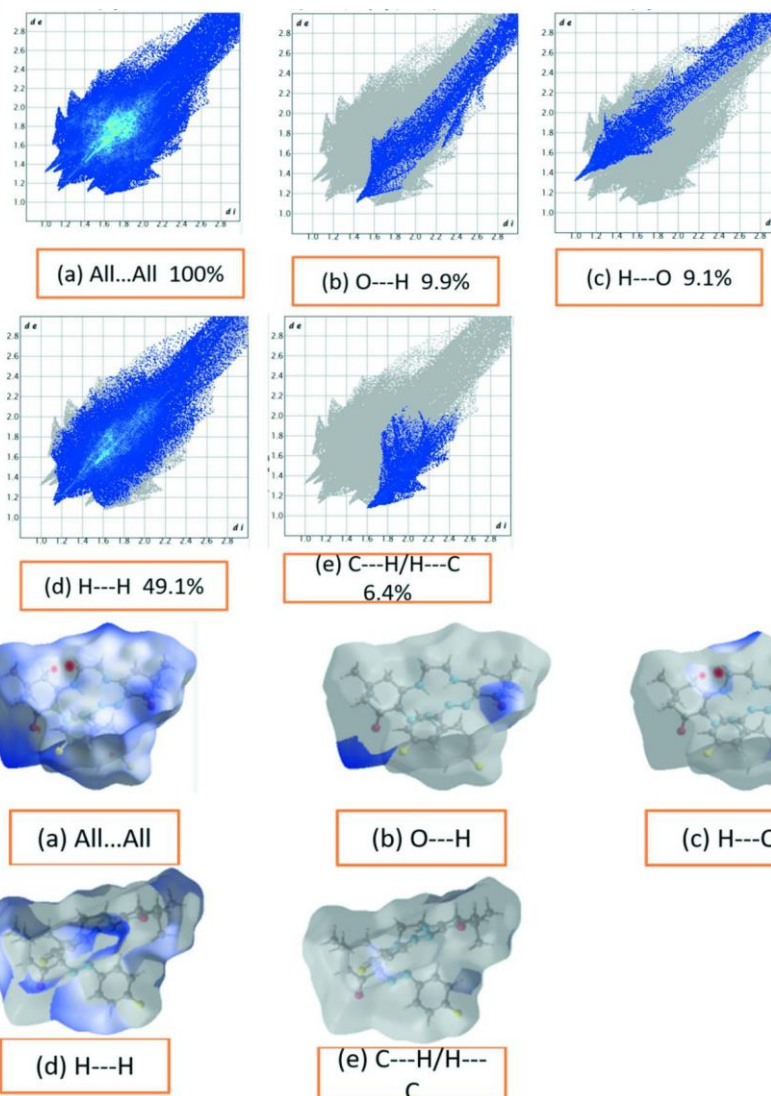


Şəkil 2.1.8.2 (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) kristalında hidrogen rabitələri.

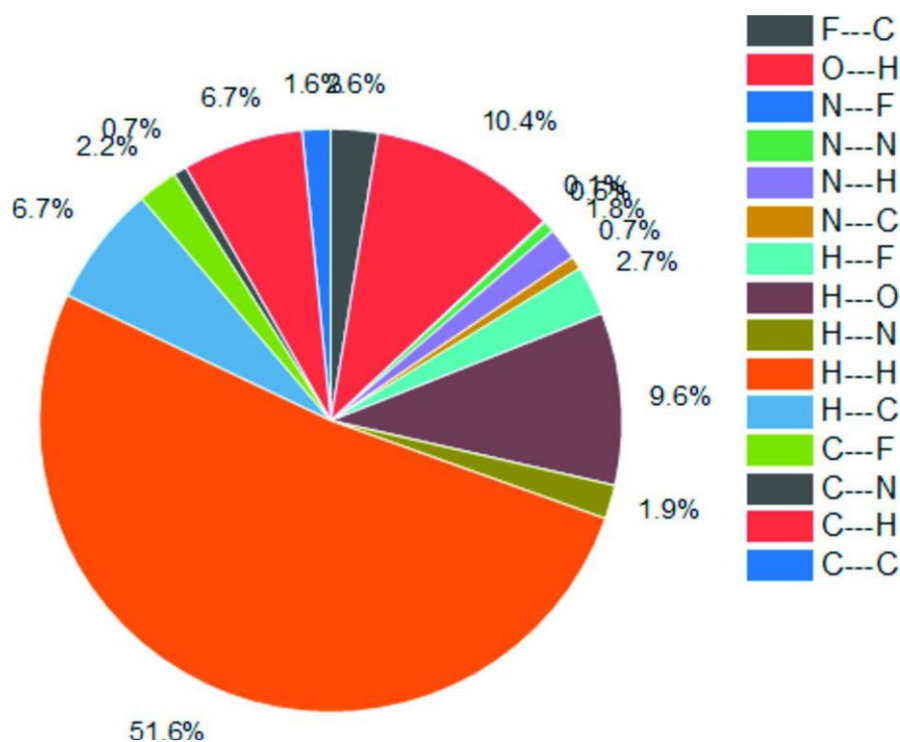
Bir kristalın molekullarası qarşılıqlı təsirləri, xassəsi və onun tətbiqi Hirşfeld səthi analizi ilə təmsil olunur və Crystal Explorer 17.5 proqramı tərəfindən yaradılır. Hirşfeld səthi üçölçülü d_{norm} səthinə uyğunlaşdırılıb (Şəkil 2.1.8.3). Burada müvafiq rəng həddi- qırmızı yüksək elektron sıxlığını, mavi isə aşağı elektron sıxlığını, eləcə də ağ hissə Van der Vals qarşılıqlı təsirini göstərir (Şəkil 2.1.8.4). Qırmızı ləkələr N-H-N hidrogen rabitəsinin nəticəsi olan N-H tipli əlaqələrə uyğundur, mavi rəng isə zəif olduğu aşkar edilən C-H-N molekullarası qarşılıqlı təsirləri göstərir. Hirşfeld səthinə çəkilmiş iki ölçülü barmaq izi (Şəkil 2.1.8.4 və Şəkil 2.1.8.5) müxtəlif əlaqələrlə ümumi Hirşfeld səthinin faiz payını nümayiş etdirir. Müşahidə olunan müxtəlif əlaqələr F—F, F—H, F—C, O—H, N—F, N—N, N—H, N—C, H—F, H—O, H—N, H-dir. Biz həmçinin —H, H—C, C—F, C—N, C—H və C—C, H—H (49.1%) və O—H (9.9%) rabitələri kristalın qəfəsində çox vacib rol oynadığını aşkar etdik. Birləşmədəki vacib əlaqələr cədvəl 2.1.8.2-də verilmişdir. Hirşfeld səth forması indeksi (Şəkil 2.1.8.4) birləşmənin aromatik xüsusiyyəti və qarşılıqlı təsirləri haqqında məlumat verir, bunlar müvafiq olaraq qırmızı yay nöqtəsi və üçbucaq ilə təmsil olunur. Lakin biz (XI) birləşməsində Hirşfeld səthinin forma indeksi üzərində bu cür eskizləri müşahidə etməmişik.



Şəkil 2.1.8.3. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) Hirşfeld səthi, (a) d_{norm} , (b) forma indeksi



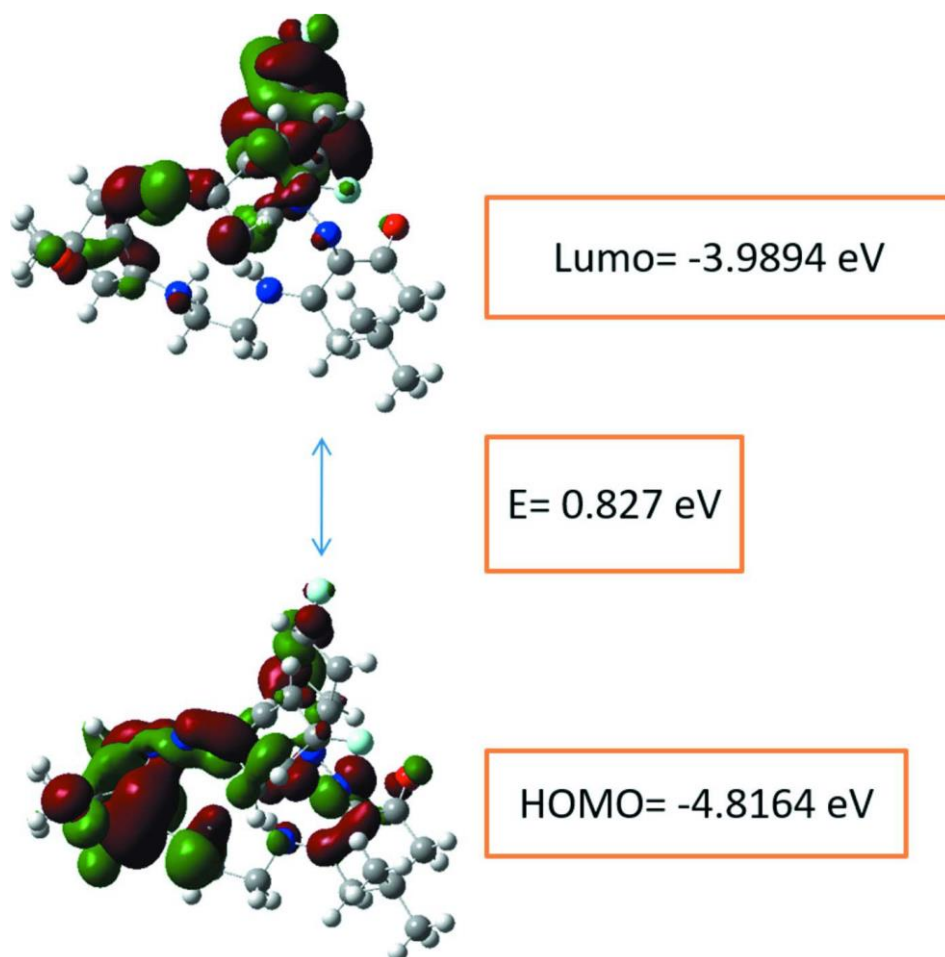
Şəkil 2.1.8.4. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) ikiölçülü barmaq izi qrafikləri



Şəkil 2.1.8.5 (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) HOMO-LUMO elektron keçidini göstərən molekulyar orbitallar

Fraqmental molekulyar orbitalları (FMO) molekulda əhəmiyyətli rol oynayır. Bu da ən yüksək məskunlaşmış molekulyar orbitallar (HOMO) və ən aşağı məskunlaşmış molekulyar orbitallar (LUMO) kimi tanınır. HOMO elektron vermə qabiliyyəti ilə əlaqələndirilir, buna görə də HOMO-nun enerjisi ionlaşma enerjisi adlanır. Molekulun elektron qəbul edən xarakteri LUMO ilə əlaqəli olduğu halda, elektron yaxınlığı birbaşa LUMO ilə bağlıdır. Elektrofillik və nukleofillik anlayışı həm də molekulyar sərhəd orbitalı nəzəriyyəsi ilə əlaqədardır. Sərt nukleofillər HOMO-nun aşağı enerji dəyərində malikdir. Sərt elektrofil yüksək enerjili LUMO saxlayır. Yüksək enerjili HOMO sərt nukleofillərə aiddir, aşağı enerjili LUMO yumşaq elektrofillərlə əlaqələndirilir. Fraqmental molekulyar orbitalı üçün enerji boşluğu çox vacib bir sabitlik indeksidir. Donor-akseptor qarşılıqlı əlaqə ilə bağlı faydalı məlumatlar molekulyar orbital enerjindən də əldə edilə bilər. Molekulun fraqmental molekulyar orbitalları üçün DFT hesablamaları 6-311 G(d,p) əsas dəsti və B3LYP metodu ilə aparılmışdır. Yüksək məskunlaşmış molekulyar orbitalların (HOMO) enerjisi $-4,8164$

eV, aşağı məskunlaşmış molekulyar orbitallar (LUMO) isə $-3,9894$ eV-də yerləşir, halbuki LUMO-HOMO boşluğunun enerjisi $0,4081$ eV-dir. İonlaşma potensialı, elektronun mənbəyi, elektroaktivlik, sərtlik, yumşaqılıq və dipol momenti müvafiq olaraq 4.8164 eV, 3.9894 eV, 0.4135 , 2.4183 və 5.0777 -dir. HOMO və LUMO-nun qaz fazasındakı ikiölçülü poltları Şəkil 2.1.8.6.-da təsvir edilmişdir. LUMO-HOMO boşluğunun aşağı enerjisi molekulun bioloji aktiv olduğunu və NLO effektinə malik olduğunu göstərir. Birləşmənin kimyəvi potensialı ($\mu = 4,40$ eV), qlobal sərtliyi ($\eta = 0,41$ eV), yumşaqılığı ($S = 1,21$) və qlobal elektrofillik indeksi ($\omega = 23,4$ eV) əldə edilmişdir. Beləliklə, molekul (XVI) yaxşı elektrophil və kifayət qədər yumşaq hesab edilə bilər.



Şəkil 2.1.8.6. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) sərhəd molekulyar orbitalları.

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

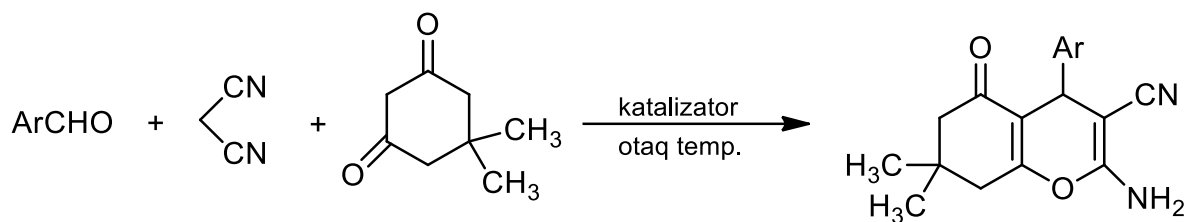
Son onilliklər ərzində çoxkomponentli reaksiyalar yaşıl kimya kontekstində üzvi, kombinatorial və dərman kimyasında çox güclü və səmərəli əlaqələr əmələ gətirən metodlar olduğunu sübut etdi. Çoxkomponentli reaksiyalar olduqca sürətlidir və bu reaksiyalar hədəf məhsulun alınması istiqamətində davam etdirilir. Ona görə iqtisadi baxımdan da burada digər reaksiya parametrləri ilə yanaşı, katalizatorun təbiəti, reaksiyanın məhsuldarlığı, seçiciliyi və ümumi tətbiqini müəyyən etmək mühüm rol oynayır. Beləliklə, çoxkomponentli reaksiyalar üçün ucuz, həllolan, təkrar istifadə edilə bilən və ümumi katalizatorun yaradılması maraq mövzusu olaraq qalır. Əvvəlcə biz 4H-piran törəmələrinin sintezini araşdırdıq. Bu hissələrin üzvi molekullarda olması onlara spazmolitik, sidikqovucu, antikoagulyant, xərçəng əleyhinə və anafilaktik təsir kimi geniş spektrli bioloji və farmakoloji xüsusiyyətlər verir. Alzheimer xəstəliyi, amyotrofik lateral skleroz, Hantingtons xəstəliyi və Parkinson xəstəliyi də daxil olmaqla neyrodegenerativ xəstəliklərin müalicəsində də bu tərkibdə maddələrin olması faydalıdır. Üstəlik, bu birləşmələr fotoaktiv materiallar kimi də istifadə olunur və müxtəlif təbii məhsullarda olur. Bu birləşmələrin sintezi üçün məlum metodların çoxu təhlükəli üzvi həlledicilərin istifadəsi, uzun reaksiya müddəti, zəhərli amin əsaslı katalizatorların istifadəsi və ümumi tətbiq qabiliyyətinin olmaması ilə əlaqədardır. Beləliklə, 4H-piran törəmələrinin birmərhələli sintezi üçün yumşaq, neytral və təkrar istifadə edilə bilən katalizatorun tətbiqi hələ də tədqiqatçılar üçün maraq doğuran məsələ olaraq qalır. Biz də bütün bunları nəzərə alaraq bu işdə daha ucuz və asan əldə olunan xiral üzvi katalizatorlardan istifadə etdik [16, s. 5-11]. Optiki aktiv 4H-piranların sintezinə dair ədəbiyyatda müxtəlif sintetik yanaşmalar mövcuddur [56, s. 4300-4312], [100, s. 188-196].

Tədqiqat işimizin məqsədi ədəbiyyatdan fərqli olaraq xiral üzvi katalizator kimi L-qlutamin turşusu, L-sistein və L-arginin iştirakında optiki aktiv 4H-piranları sintez etmək, onların xüsusi dönmə bucaqlarını AUTOPOL III polyarimetrində təyin etmək, həmçinin quruluş və bioloji xassələrini tədqiq etmək olmuşdur [16, s. 5-11].

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

Çox komponentli domino reaksiyalar ekoloji və üzvi sintez sahəsində faydalı üsula çevrilmişdir, bu da onların yaşıl kimya tələblərinə uyğun olması ilə əlaqədardır [52, s. 3168-3210], [63, s. 463-472], [40, s. 1095-1108], [122, s. 68-82], [207, s. 115-122]. Bu metodla sintez olunan polifunksional əvəzedicili 4H-xromenlər (benzo- γ -piranlar) bioloji və farmakoloji cəhətdən əhəmiyyətli heterotsiklik birləşmələr sinfidir [56, s. 4300-4312], [135, s. 369-385], [156, s. 2137-2140], [218, s. 1843-1850]. Funksional 4H-xromen törəmələrinin tibbdə [36, s. 411-422], aqrokimyada, kosmetika və piqment sənayesi sahəsində rolu getdikcə artır [83, s. 903-907]. Tibbdə hipertoniya, astma, işemiya kimi xəstəliklərin müalicəsində 4H-piran qrupu saxlayan bir çox dərman maddələri istifadə olunmaqdadır [192, s. 821-823]. Bu birləşmələrin tibbdə uğurla tətbiq olunmasını nəzərə alsaq, enantioselektiv sintez əsasında onların optiki izomerlərinin sintezi daha aktual məsələlərdən biri olaraq qalır.

Qeyd etmək lazımdır ki, optiki aktiv piranlar və onların törəmələrinin asimmetrik sintezinə aid ədəbiyyatda çox az tədqiqat işləri qeydə alınmışdır [56, s. 4300-4312], [146, s. 164-169], [27, s. 1878-1881]. Bu səbəbdən bizim tərəfimizdən təqdim olunan işdə optiki aktiv 4H-xromenlərin (benzo- γ -piranlar) enantioselektiv sintezinə daha çox önəm verilmişdir. Tədqiqat obyektini kimi aromatik aldehidlər, metilenaktiv birləşmə kimi 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion və malonnitril götürülmüş, katalizator kimi isə daha asan və ucuz əldə olunan optiki aktiv α -amin turşulardan istifadə olunmuş və reaksiya otaq temperaturunda aparılmışdır [16, s. 5-11]. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu ilə (*Sorbfil*) nəzarət edilmiş və alınan birləşmənin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur. Reaksiyaların ümumi sxemi aşağıdakı kimidir:

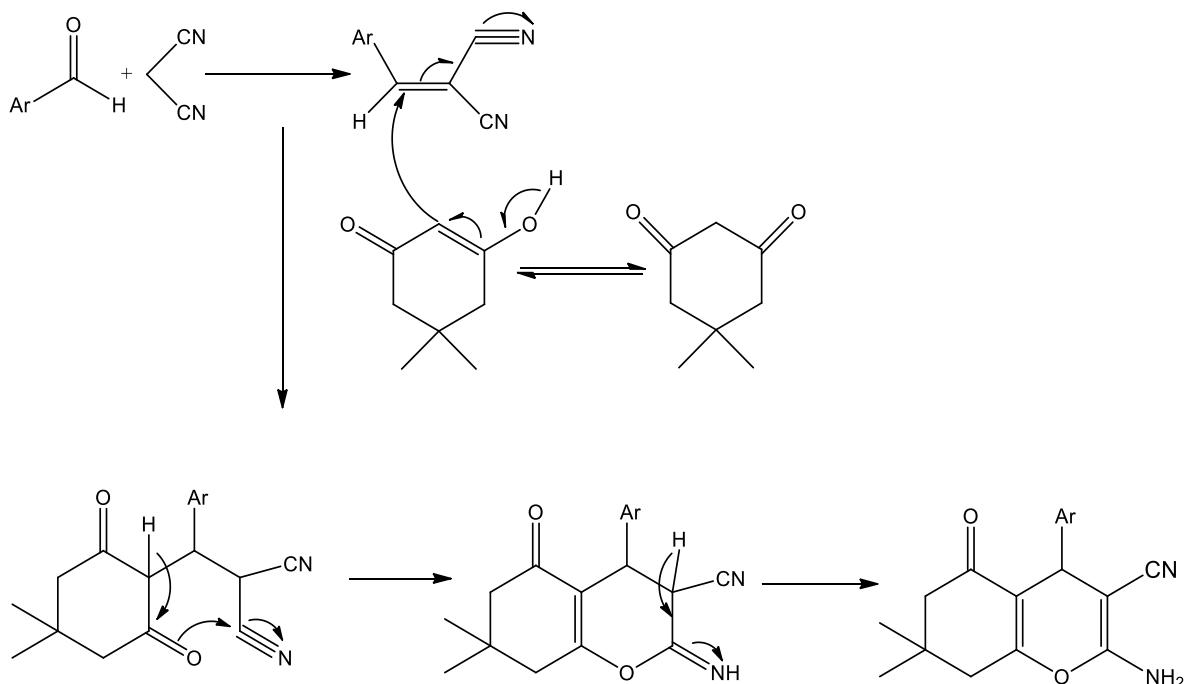


XII-XVI

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

Sxem 2.2.1.1. 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin(XII-XVI) alınması

Ədəbiyyata əsasən alınan birləşmələrin reaksiyasının ehtimal olunan mexanizmi aşağıdakı kimidir:



Sxem 2.2.1.2. Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi

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

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

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

$[\alpha]_D^t$ - xüsusi dönmə bucağı

α - döndərmə dərəcəsi;

l - şüa yolunun uzunluğu;

c - məhlulun qatılığı;

λ - istifadə olunan işıq dalğasında natrium spektrində uzunluğu ifadə edir.

Müxtəlif xiral üzvi katalizatorlar iştirakında sintez olunan optiki aktiv birləşmələrin xüsusi dönmə bucaqları aşağıdakı Cədvəl 2.2.1.1.-də verilmişdir:

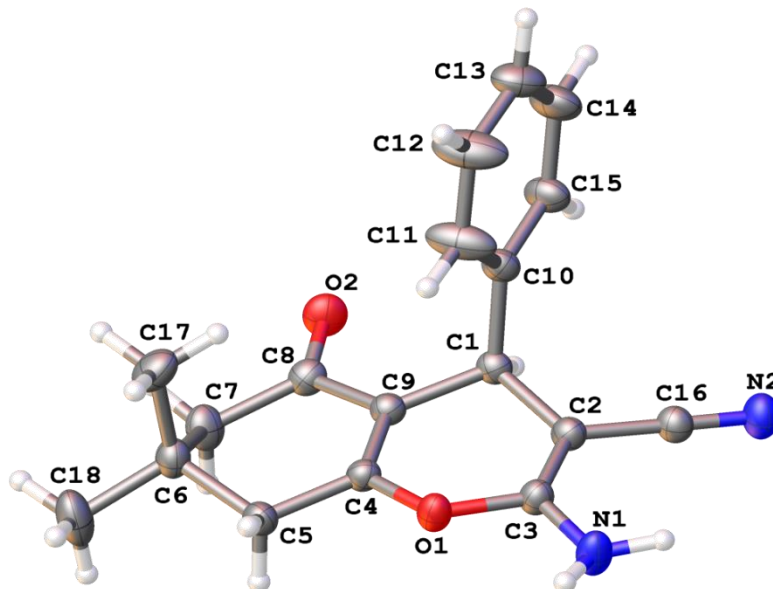
Cədvəl 2.2.1.1.

Optiki aktiv 4H-piranların xüsusi dönmə bucaqları

No	Xiral üzvi katalizatorlar	Xüsusi dönmə bucağı $[\alpha]_D, 20^{\circ}\text{C}, c=1, \text{DMF}$
XII	L-qlutamin turşusu	+25.36
	L-sistein	+21.17
	L-arginin	+24.72
XIII	L-qlutamin turşusu	+27.09
	L-sistein	+24.63
	L-arginin	+24.95
XIV	L-qlutamin turşusu	+23.81
	L-sistein	+22.23
	L-arginin	+25.61
XV	L-qlutamin turşusu	+24.30
	L-sistein	+22.91
	L-arginin	+25.17
XVI	L-qlutamin turşusu	+23.36
	L-sistein	+22.81
	L-arginin	+22.84

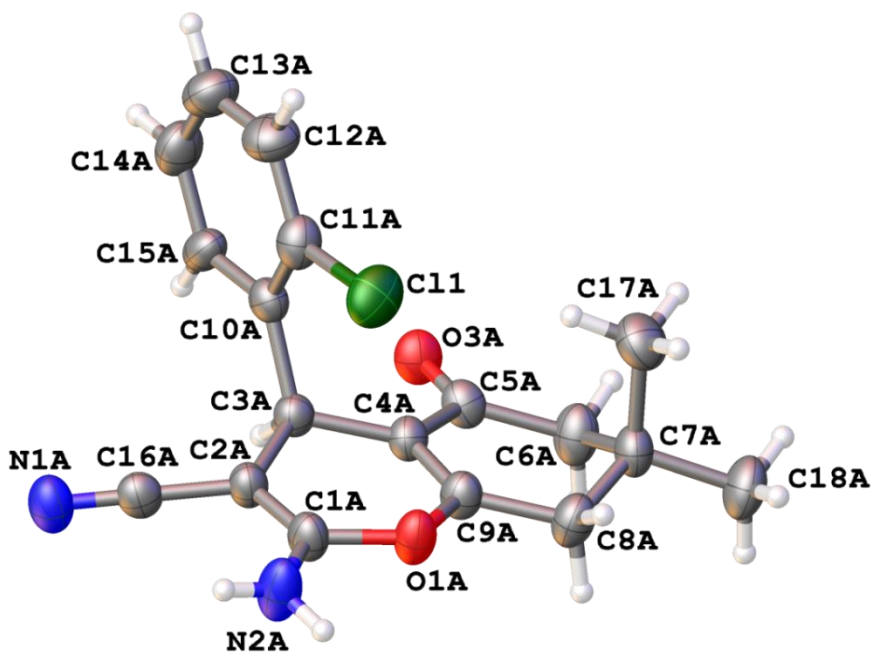
Sintez olunan 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin XII-XV quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur. 2-Amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XII) kristal monoklinik quruluşa malikdir: $a=11.291(2) \text{ \AA}$, $b=9.489(2) \text{ \AA}$, $c=14.959(3) \text{ \AA}$, $\beta=99.365(6)^{\circ}$, $V=1581.4(6) \text{ \AA}^3$, $P2_1/c$, $Z=4$. 2-Amin-4-(furan-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XIV) monoklinik quruluşa malik kristaldır: $a = 10.813(3) \text{ \AA}$, $b = 9.239(2) \text{ \AA}$, $c = 14.878(4) \text{ \AA}$, $\beta=$

97.584(4)°. $V=1473.4(6)\text{\AA}^3$, $P2_1/c$, $Z=4$. 2-Amin-4-(4-metoksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XV) də monoklinik quruluşa malikdir: $a = 30.518(3)\text{\AA}$, $b = 9.3475(9)\text{\AA}$, $c = 26.324(2)\text{\AA}$, $\beta = 112.6121(17)^\circ$, $V=6932.3(11)\text{\AA}^3$, $Z=16$, $C2/c$.



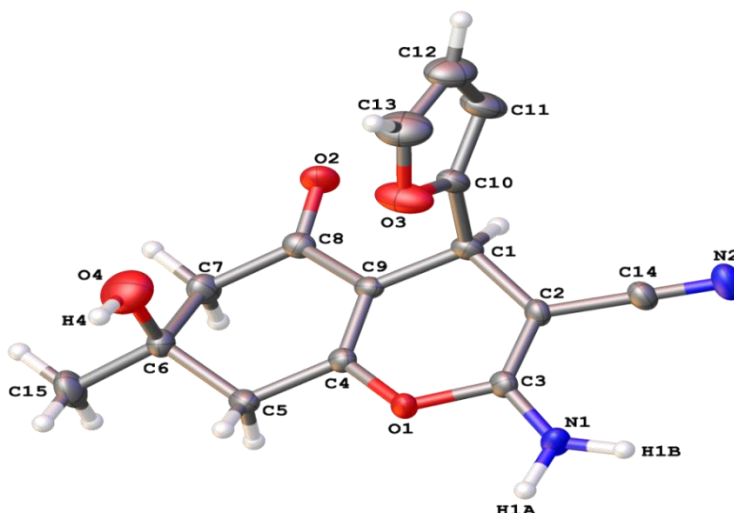
Şəkil 2.2.1.1. (S) 2-Amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XII) molekulyar quruluşu

(S)2-Amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin ərimə temperaturu $T_{or} = 227-228^\circ\text{C}$, (İQ spektri isə Əlavələrdə).



Şəkil 2.2.1.3. (R) 2-Amin-4-(2-xlorfenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XIII) molekulyar quruluşu

Alınan birləşmənin ərimə temperaturu $T_{\text{ər}} = 201\text{-}203^{\circ}\text{C}$ (IQ spektri Əlavələrdə).



Şəkil 2.2.1.4. (S) 2-Amin-4-(2-furanil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XIV) molekulyar quruluşu

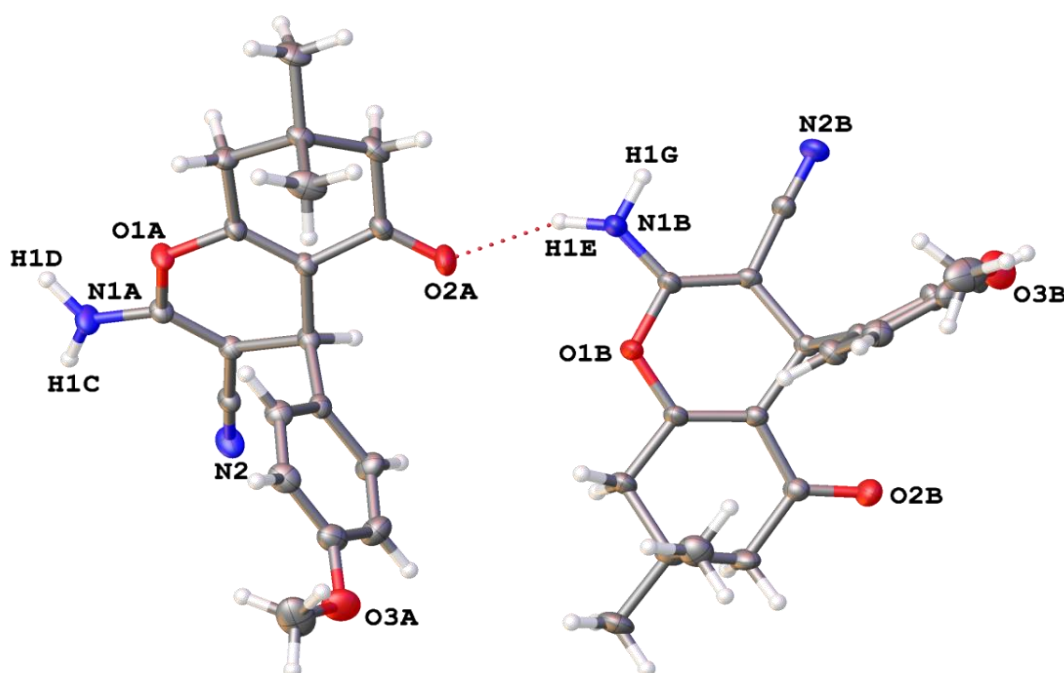
Birləşmənin ərimə temperaturu $T_{\text{ər}} = 219\text{-}221^{\circ}\text{C}$ (IQ spektri Əlavələrdə).

Cədvəl 2.2.1.2.

2-Amin-4-(2-furanil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-4H-xromenin (XIV) kristal məlumatları

İdentifikasiya kodu	A
Empirik formul	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$
Molekul kütləsi	286.28
Temperatur	296(2) K
Dalğa uzunluğu	0.71073 Å
Kristal sistem	Monoklinik
Fəza qrupu	$P2_1/c$
Qəfəs bucaqları	$a = 10.813(3)$ Å $\alpha = 90^{\circ}$. $b = 9.239(2)$ Å $\beta = 97.584(4)^{\circ}$. $c = 14.878(4)$ Å $\gamma = 90^{\circ}$.
Həcm	1473.4(6) E ³
Z	4
Sıxlıq	1.315 Mg/m ³
Absorbsiya əmsalı	0.095 mm ⁻¹
F(000)	600
Kristalın ölçüləri	0.170 x 0.160 x 0.150 mm ³
Məlumatların toplanması üçün teta sırası	1.900 to 26.995°

İndeks aralıkları	-13<=h<=13, -11<=k<=11, -19<=l<=19
Toplanan reflekslər	12238
Sərbəst reflekslər	3132 [R(int) = 0.0872]
Tetaya dözümsüzlük = 25.242°	97.1 %
Dəqiqləşdirmə üsulu	F2-də tam matrisli ən kiçik kvadratlar
Məlumat/məhdudlaşdırma/ parametrlər	3132 / 30 / 190
F ² -də ən yaxşı uyğunluq	1.085
R-in son göstəriciləri [I>2σ(I)]	R1 = 0.1131, wR2 = 0.3213
R indeksləri (bütün məlumatlar)	R1 = 0.1519, wR2 = 0.3457
Soyutma əmsalı	n/a
Ən böyük diffraksiya piki və dəliyi	0.499 and -0.544 e. Å ⁻³



Şəkil 2.2.1.7. (R) 2-Amin-4-(4-metoksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XV) molekulyar quruluşu

Alınan birləşmənin ərimə temperaturu $T_{or} = 197-198$ °C. Birləşmələrin digər məlumatları əlavələrdə verilib (İQ spektri Əlavələrdə)

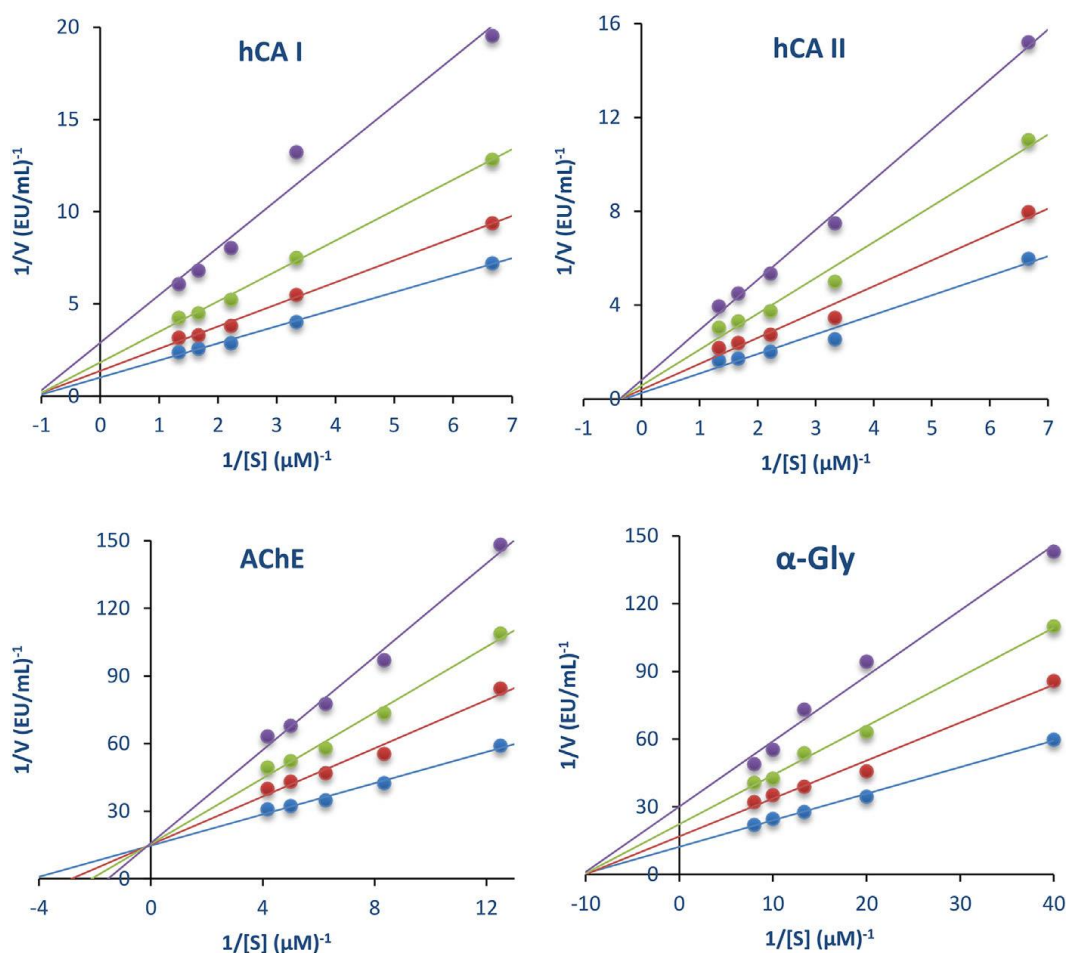
2.2.2. Optik aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin (XII-XVI) bioloji xassələrinin tədqiqi

Bizim tədqiqatlarımızda optiki aktiv 4H-xromenlərin (benzo- γ -piranların) enantioselektiv sintezi daha böyük əhəmiyyət kəsb edir. Tədqiqatlarda aromatik aldehidlər, malonitril və metilenaktiv birləşmə kimi 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-diondan, katalizator kimi isə daha ucuz, ekoloji baxımdan zərərsiz və asan tapılan optik aktiv α -amin turşularından istifadə edərək otaq temperaturunda reaksiyalar aparılıb [16, s. 5-11]. Reaksiyaya nazik təbəqəli xromatoqrafiya (Sorbfil) ilə nəzarət edilmiş və birləşmənin quruluşu rentgen spektroskopik analiz üsulu ilə təsdiq edilmişdir.

Bildiyimiz kimi karbon anhidrat (CA) izoenzimleri sümük resorbsiyası, turşu-qələvi tənzimlənməsi, ureogenez kalsifikasiya, şişlik və qlükoneogenez kimi çoxsaylı fizioloji, bioloji və biokimyəvi proseslərdə iştirak edir. Beləliklə, bir çox bioloji tədqiqatlarda CA inhibitorlarının (CAİ) sintezi və dizaynı üçün maraqlı bioloji məqsədli reaksiyalar araşdırılmışdır [14, s. 892–909]. Məsələn, hər yerdə yayılmış hCA I izoenzimleri serebral şişlikdə (ödem) və torlu qişada mövcud olur, onun inhibe olunması bu şərtlərlə mübarizədə dəyərli bir amil ola bilər [11, s. 2195-2196]. hCA II izoformu digərlərində- şişlik, qlaukoma və epilepsiyada iştirak edir. Son zamanlar kumarinlər, fenollar, sulfanilamidlər, karboksilli turşular, ditiokarbamatlar və heterotsiklik törəmələr kimi bir neçə sinifə aid olan CAI-lərin sintezi ilə bağlı çoxlu tədqiqatlar aparılmışdır [41, s. 255-270].

4H-xromenlərin (XII-XVI) AChE, α -qlikosidaza və CA I və II izoformalarının inhibe olunma məlumatları Cədvəl 2.2.2.1.-də ümumiləşdirilmişdir [17, s. 1-8]. hCA I izoenzimi K_i dəyərləri $21,33 \pm 1,11$ və $40,24 \pm 10,78$ μM arasında olan bu birləşmələr tərəfindən maneəyə məruz qalır. Bundan əlavə, 2-amin-4-(2-hidroksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XVI) və 2-amino-4-(furan-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XIV) ən güclü hCA I izoformunun maneə yaratmaq xüsusiyyətlərini qeyd etdi. K_i dəyərləri müvafiq olaraq $21,33 \pm 1,11$ və $23,04 \pm 6,71$ μM -dir. Kliniki olaraq istifadə edilən asetazolamid preparatı (AZA) $44,17 \pm 7,91$ μM K_i dəyərini göstərdi. Beləliklə, tədqiq edilmiş

molekullar AZA molekulu ilə müqayisədə daha yaxşı inhibitor profillər göstərdi (Cədvəl 2.2.2.1 və Şəkil 2.2.2.1). Həmçinin, nəticələr hCA II-nin 4H-xromenlər (XII-XVI) tərəfindən təsirli şəkildə maneə yaratdığını açıq şəkildə göstərdi. Bu birləşmələr $28,91 \pm 6,51$ ilə $59,97 \pm 15,62$ μM arasında dəyişən K_i dəyərləri ilə güclü hCA II maneəsinə malikdi. Yeni molekulların K_i dəyərləri standart istifadə olunan AZA preparatından (K_i : $63,15 \pm 11,31$ μM) daha yaxşıdır. Qiymətləndirilmiş bütün alınan molekullar hCA II-yə qarşı güclü təsir göstərdi, lakin 2-amin-4-(2-hidroksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H- birləşmələri xromen-3-karbonitril (XVI) və 2-amin-4-(4-metoksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H xromen-3-karbonitril (XV) K_i dəyərləri $28,91 \pm 6,51$ və $29,43 \pm 3,70$ μM olan hCA II-yə qarşı daha əhəmiyyətli təsir göstərmişdir [17, s. 1-8].



Şəkil 2.2.2.1 hCA I (2-amin-4-(2-hidroksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen)-3-karbonitril (XVI) və hCA II (2-amin-4-(2-hidroksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen)-3-karbonitril izofermentlər,

asetilxolinesteraza (AChE) (2-amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XII) və α -qlikozidaza (α -Gly) (2-amin-4-(furan-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XIV) fermentlərin inhibitorları üçün Lineveaver-Burk qrafiklərinin təyini.

Asetilxolinesteraza inhibitorları (AChEI) yüngül və orta dərəcəli Alzheimer xəstəliyinin simptomatik müalicəsi üçün təyin edilir [94, s. 561-567]. Onlar yaddaş funksiyası ilə əlaqəli neyroötürücü materialı olan ACh-nin parçalanmasına cavabdeh əsas ferment olan AChE-yə maneyə yaradır. Hal-hazırda, Alzheimer xəstəliyinin klinik müalicəsi üçün təsdiqlənmiş cəmi beş dərman var və onlardan dördü AChEI-dir [199, s. 1531-1539]. Yalnız biri N-metil-D-aspartat reseptorlarının antaqonisti kimi fəaliyyət göstərərək, neyrotoksiklikdən məsul olan qlutamatin həddindən artıq sərbəst buraxılmasının qarşısını almaq üçün müxtəlif funksiya mexanizminə malikdir. Bəzi tədqiqatçılar inhibitorların təcrübi olaraq təbii məhsullardan və çoxməqsədli şəkildə alınmasına diqqət yetirmişlər [154, s. 79-85]. Bu birləşmələrin AChE fermentinə inhibitor təsiri Cədvəl 2.2.2.1-də göstərilmişdir. Burada araşdırılan molekulların AChE inhibitor profilləri həqiqətən maraqlı idi. Ümumilikdə, bu birləşmələr $8,68 \pm 0,93$ ilə $102,1 \pm 24,96 \mu\text{M}$ arasında dəyişən K_i dəyərləri ilə mükəmməl inhibitor aktivliyinə malikdir. Bundan əlavə, bu tədqiqatda əsas nəzarət AChEI kimi istifadə edilən takrin, AChE-yə qarşı $104,12 \pm 14,80 \mu\text{M}$ K_i dəyərini nümayiş etdirdi. Sintez olunan 4H-xromenlərin (XII-XVI) AChE-nin inhibitor xüsusiyyəti standart dərmanlardan daha yaxşıdır. 2-amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XII) və 2-amin-4-(2-hidroksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XVI) K_i dəyərləri müvafiq olaraq $8,68 \pm 0,93$ və $17,66 \pm 2,43 \mu\text{M}$ aralığında AChE-yə qarşı əla inhibitor profili göstərdi (Cədvəl 2.2.2.1. və Şəkil 2.2.2.1.).

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

IC₅₀ (µM)

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

K_i (µM)

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

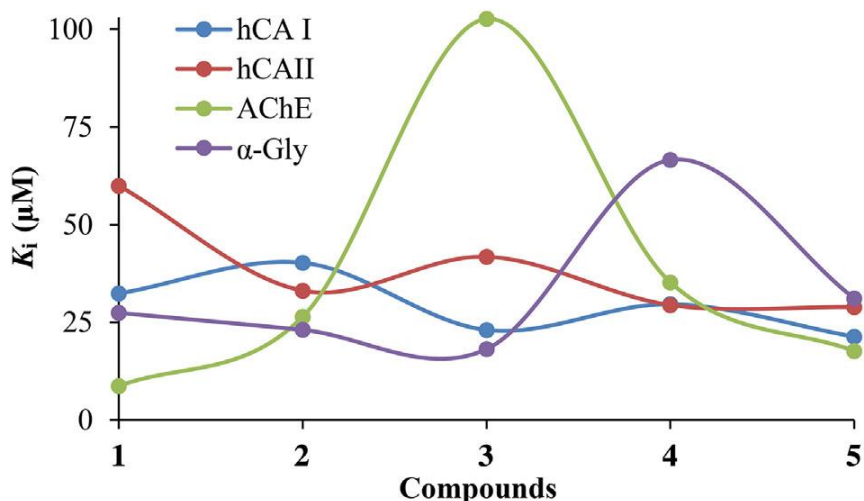
^aAsetazolamid (AZA) hCA I və II üçün nəzarət kimi istifadə edilmişdir.

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

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

Şəkərli diabetin idarə edilməsi üçün bir sıra terapevtik mexanizmlər vardır. Bunlar qaraciyərdə qlükoza əmələ gəlməsini azaltmaq üçün təyin edilmiş birinci sıra dərmanlar kimi biquanidlər də daxil olmaqla bir sıra dərmanları əhatə edir. Həmçinin, sulfonilkarbamid insulinin sərbəst buraxılması üçün mədəaltı vəzinin β -hüceyrələrini stimullaşdırır [193, s. 1268-1273]. Yeməkdən sonra hiperqlisemik vəziyyəti azaltmaq üçün terapevtik seçimin bir nümunəsi ferment inhibitor birləşmələridir və akarboza

molekulu ən aydın şəkildə istifadə olunan ferment inhibitorudur. Bu fermentin inhibe fəaliyyəti prosesi onların fermentin karbohidrat bağlayan sahəsinə rəqabətli şəkildə bağlanma qabiliyyətinə əsaslanır. α -qlikozidaza uzun zəncirli kompleks karbohidrat molekullarının hüceyrə daxilində daşınmasına kömək edən sadə zəncirli qlükoza birləşmələrinin hidrolizindən məsul olan fermentdir. Akarboza molekulu bu fermentə qarşı inhibitor birləşməsi kimi çıxış edir. Beləliklə, yeməkdən sonra toxluq hissi hiperqlisemik vəziyyətin yüksəlməsinin gecikməsinə təmin edir. Fermentin inhibitor fəaliyyəti prosesi bu fermentin karbohidrat hissəsinə bağlanma qabiliyyətinə əsaslanır. Bu metabolik ferment üçün alınan 4H-xromenlər (XII-XVI) 32,76-42,71 aralığında IC_{50} dəyərlərinə və $18,16 \pm 3,18$ ilə $66,57 \pm 1,36 \mu M$ aralığında K_i dəyərlərinə malikdir (Cədvəl 2.2.2.1.və Şəkil 2.2.2.2). Nəticələr bütün 4H-xromenlərin (XII-XVI) bir nümunə olaraq akarbozadan (IC_{50} : $22,80 \mu M$) [88, 1800317] daha effektiv olan α -qlikozidazanın inhibitor təsirini aydın bir şəkildə göstərmişdir. Bununla belə, ən təsirli K_i dəyərləri 2-amino-4-(furan-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XIV) və 2-amino-4-(2- xlorofenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrildən (XIII) əldə edilmişdir. K_i dəyərləri ilə müvafiq olaraq $18,16 \pm 3,18$ və $23,07 \pm 9,95 \mu M$.



Şəkil 2.2.2.2. İnsanın karbonik anhidraz izoenzimləri I və II (hCA I və II), asetilkolinesteraza (AChE) və α -qlikozidaza (α -Gly) fermentləri üçün K_i dəyərləri

Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, bu tədqiqat işində sintez edilən və öyrənilən yeni

birləşmələr epilepsiya, mədə və onikibarmaq bağırsağın xorası, qlaukoma, dağ xəstəliyi, osteoporoz və ya nevroloji pozğunluqlar kimi bəzi xəstəliklərin müalicəsi üçün CAI-lərlə eyni qəbul edilə bilən effektiv dərmanlar ola bilər. Nəticə etibarlı ilə bütün sintez olunan birləşmələr α -qlükozidaza, hCA I, hCA II və AChE fermentləri kimi bəzi metabolitik fermentlərin mikromolyar səviyyələrdə effektiv inhibitoru olur. Digər tərəfdən, T2DM yüksək qan şəkərinin yaratdığı metabolik çətinlikdir və halsızlıq, yüksək qan təzyiqi, neyropatiya, nefropatiya, retinopatiya, ürək-damar xəstəlikləri, qanqren və digər disfunksiyalar kimi sağlamlıq pozğunluqlarına səbəb ola bilər [17, s. 1-8].

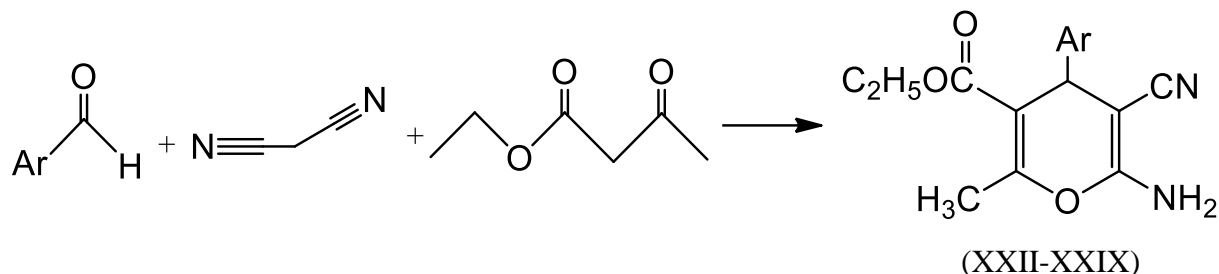
Sintez olunan 4H-xromenlərin α -qlikozidaza fermenti aktivliyinin inhibitor təsiri substrat kimi p-nitrofenil-D-qlikopiranoziddən (p-NPG) istifadə edilərək həyata keçirilmişdir. Əvvəlcə 200 μ L fosfat tamponu (0,15 U/mL, pH 7,4) 40 μ L homogenat məhlulu ilə qarışdırıldı. Həmçinin, preinkubasiyadan sonra fosfat tamponuna (5mM, pH 7,4) 50 μ L p-NPG əlavə edildi və yenidən 30°C-də inkubasiya edildi. Əvvəlki tədqiqatlara əsasən, absorbentlər spektrofotometrik olaraq 405 nm-də ölçüldü [204, e21973].

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

Çoxkomponentli domino reaksiyaları ekoloji və üzvi kimyada yaşıl kimyanın tələblərinə uyğun olan üsullardan biridir. Polifunksional əvəzedicili 4H-piranlar da bioloji və farmakoloji cəhətdən əhəmiyyətli heterotsiklik birləşmələr sinfi kimi bu metodla alınır. Bu birləşmələrin tibbdə uğurla tətbiqi onların enantioselektiv sintez əsasında optiki izomerlərinin alınmasına marağı daha da artırır.

Qeyd etməliyik ki, optiki aktiv piranlar və onların törəmələrinin asimmetrik sintezinə aid ədəbiyyatda çox az tədqiqat işləri vardır. Bütün bunları nəzərə alaraq biz təqdim olunan işdə optiki aktiv 4H-piranların enantioselektiv sintezinə daha çox diqqət çəkmişik. Tədqiqat obyektini kimi aromatik aldehidlər, malonnitril və metilenaktiv birləşmə kimi asetosirkə efiri götürülmüş, katalizator kimi isə daha ucuz və asan əldə

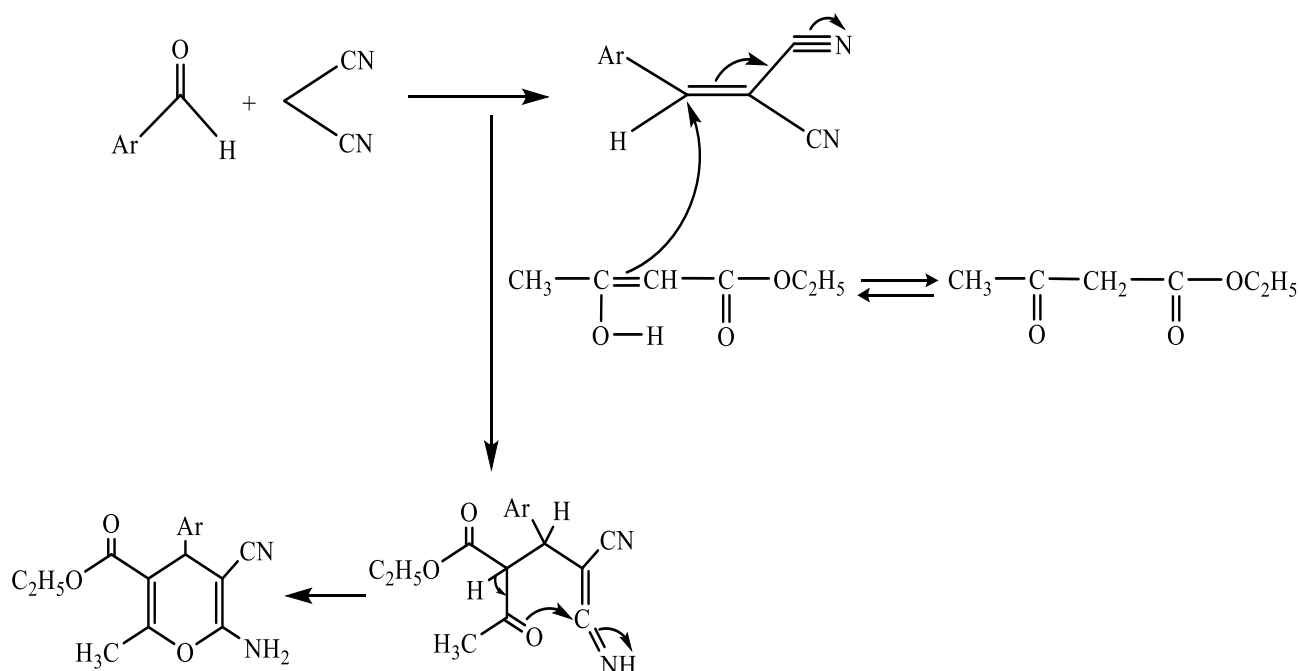
olunan optiki aktiv α -amin turşu olan L-qlutamin turşusundan istifadə olunmuşdur. Reaksiya otaq temperaturunda aparılmış və reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu ilə (*Sorbfil*) nəzarət olunmuşdur. Alınan birləşmələrin quruluşu İQ və NMR spektroskopiya metodu ilə təsdiqlənmişdir.



Sxem 2.2.3.1. Optiki aktiv etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların sintezi (XVII-XXIV)

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

Katalizator=L-qlutamin turşusu



Sxem 2.2.3.2. Optiki aktiv etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) ehtimal olunan reaksiya mexanizmi

Qeyd olunduğu kimi çoxkomponentli domino reaksiyalar əsasında alınan polifunksional heterotsiklik birləşmələrin tibbdə uğurla tətbiqi nəzərə alınaraq bu

birləşmələrin optiki izomerlərinin sintezi aktual məsələ kimi qarşıya qoyulur. Bu səbəbdən təqdim etdiyimiz işdə bizim əsas məqsədimiz xiral üzvi katalizatorlar iştirakında optiki aktiv 4H-piranlar sintez etmək olmuşdur.

Bildiyimiz kimi, sintez olunan maddənin optiki aktiv olması üçün ya reagentlərdən biri optiki aktiv olmalı, ya da optiki aktiv katalizatorların iştirakı ilə asimmetrik sintez aparılmalıdır. Biz də bunları nəzərə alaraq xiral üzvi katalizator kimi L-qlutamin turşusu istifadə etməklə adi otaq temperaturunda ədəbiyyatdan məlum olan [56 s. 4300-4312] optiki aktiv etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatları (XVII-XXIV) sintez etdik və onların xüsusi dönmə bucaqlarını AUTOPOL-III polyarometrində təyin elədik.

Xiral üzvi katalizator L-qlutamin turşusu iştirakında sintez olunan optiki aktiv birləşmələrin xüsusi dönmə bucaqları aşağıdakı Cədvəl 2.2.3.1-də verilmişdir:

Cədvəl 2.2.3.1.

L-qlutamin turşusu iştirakında sintez olunan optiki aktiv birləşmələrin dönmə bucaqları

№	Xiral üzvi katalizator	Xüsusi dönmə bucağı $[\alpha]_D, 20^{\circ}\text{C}, c=1, \text{DMF}$
XVII	L-qlutamin turşusu	27.33
XVIII	L-qlutamin turşusu	25.17
XIX	L-qlutamin turşusu	25.72
XX	L-qlutamin turşusu	27.09
XXI	L-qlutamin turşusu	24.90
XXII	L-qlutamin turşusu	26.15
XXIII	L-qlutamin turşusu	23.89
XXIV	L-qlutamin turşusu	25.20

Sintez etdiyimiz birləşmələrin quruluşu İQ və NMR spektroskopiya metodları ilə təyin olunmuşdur. XVIII-XXIV birləşmələrin quruluşu İQ və NMR spektrləri əlavələrdə verilib (Əlavə 1-20).

XVIII birləşmədə $\delta=1.31-1.35$ də triplet vəziyyətdə, 2.12-də sinqlet CH_3 -radikalı, 6.83-də sinqlet NH_2 radikalının çıxması quruluşu təsdiqləyir (Əlavə 4). Etil 6-amin-5-sian-4-(4-metoksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatda (XIX) 1.31və1.35 aralığında metil radikalı triplet, 2.12 və 3.74-də sinqlet şəkildə özünü göstərir. 6.91-7.10 aralığında aromatik radikal çıxır (Əlavə 7). Etil-6-amin-4-(4-xlorfenil)-5-sian-2-

metil-4H-piran-3-karboksilatın (XXI) İQ analizi zamanı C–H, C≡N, C≡O rabitəsi uyğun olaraq 2979.48, 2193.69, 1693.41-sahələrində müşahidə olunur. Aromatik halqanın protonları duplet 7.29-7.52, NH₂ qrupunun protonları isə sinqlet halında 6.26-da qeydə alınır (Əlavə 12). Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-(4-nitrofenil)-4H-piran-3-karboksilatın (XXIV) NMR spektrində CH₃ protonları 1.13-1.24 triplet və 2.40-da sinqlet, CH₂ protonları 3.94-4.01 aralığında kvartet, CH protonları isə 4.28-də sinqlet halında müşahidə olunur (Əlavə 19). ¹H NMR δ=1.21-1.30 və 2.50-də CH₃, 3.81-4.05 aralığında CH₂, 6.26-da NH₂ radikalı çıxır (Əlavə 22).

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

Oksidləşməyə davamlılıq yanacaq və yağlayıcı materialların mühüm istismar xarakteristikalarından biridir. Biz bu işdə bir sıra sintez olunmuş, bəzi etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatları potensial polifunksional birləşmələr kimi yanacağa əlavə olaraq öyrəndik [107, s. 317-325]. Onların təsir mexanizmi araşdırılmış və strukturu ilə antioksidant aktivliyinin səmərəliliyi arasındakı əlaqə qiymətləndirilmişdir.

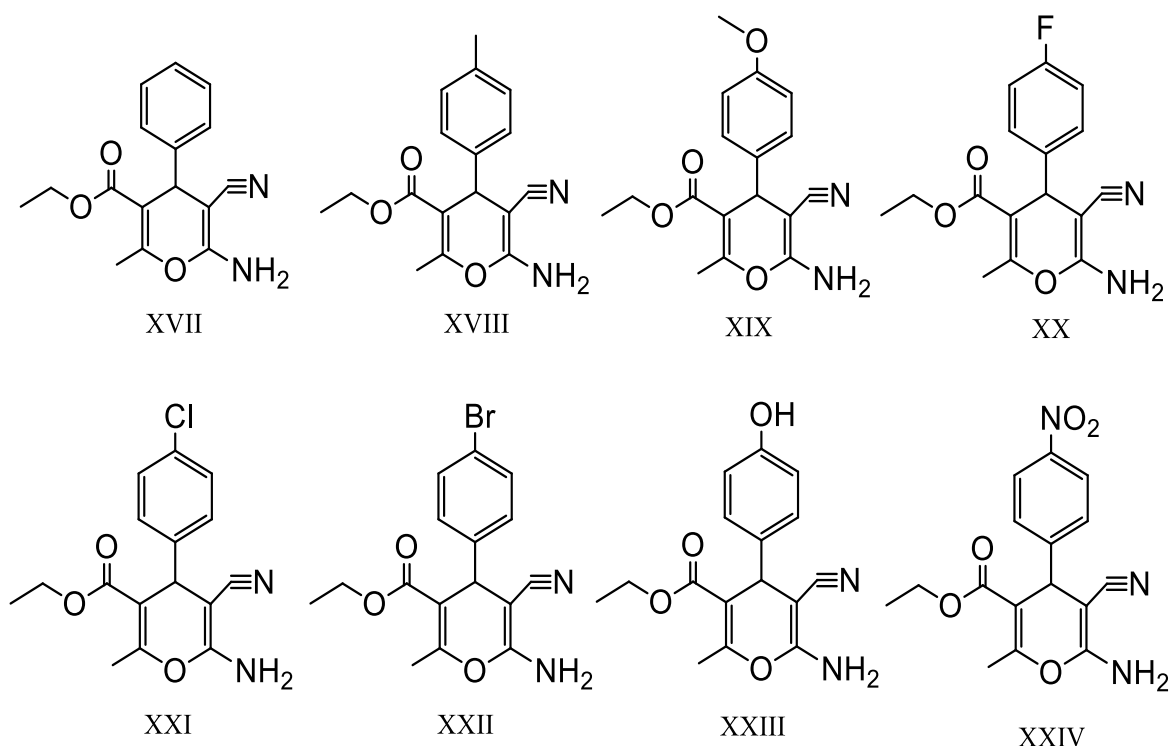
Tədqiqat üçün birləşmələr seçilərkən, molekulların iki növ antioksidant xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi nəzərdə tutulurdu [47, s. 49-56]. Birincisi, oksidləşmə zəncirlərini peroksid radikalları və reaksiya yolu ilə təsirli şəkildə qırmaqlı, ikincisi hiperoksidləri parçalamalıdır. Bildiyiniz kimi birinci növ antioksidantlar əsasən fenollar və aromatik aminlər, ikinci növ antioksidantlar isə polifunksional birləşmələrdən ibarətdir.

Əvvəllər kompleks təsirli antioksidantlar tiokarbamid törəmələri [65, s. 655-659], [131, s. 796–800] və çoxfunksiyalı heterotsikllər arasında tapılmışdır.

Sintez olunmuş benzo-γ-piranlar polifunksional əvəzedicili mühüm heterotsiklik birləşmələrdir. Müəyyən edilmişdir ki, bəzi 2-amino-4H-piranlar vacib fotoaktiv materiallardır [22, s. 3069-3072].

Tədqiqat üçün biz sintez olunmuş etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-

karboksilat birləşmələrin səkkiz nümayəndəsini (XVII-XXIV) antioksidant olaraq seçdik [8, s. 317-325].

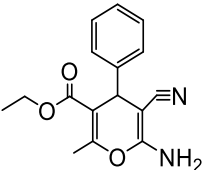
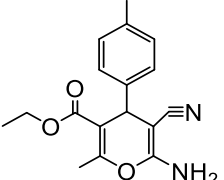
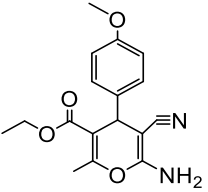
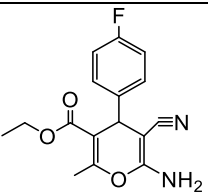
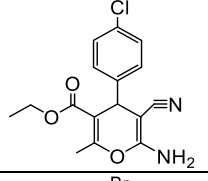
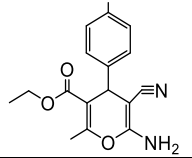
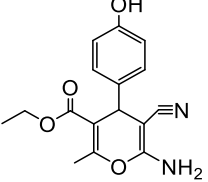
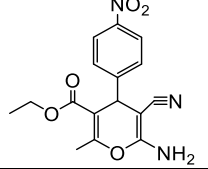


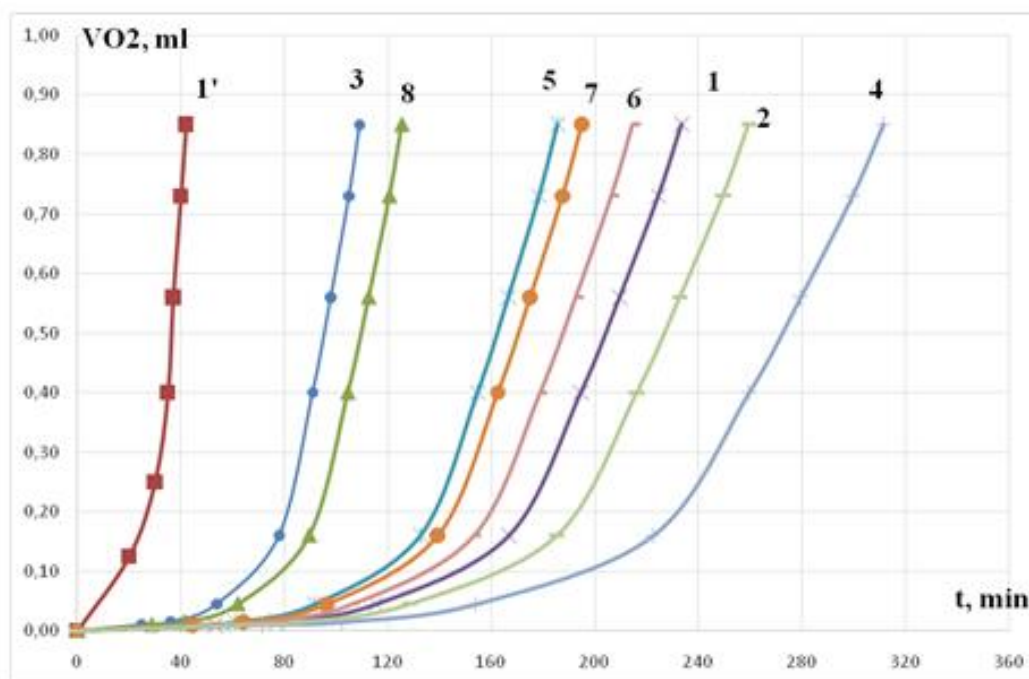
Sxem 2.2.4.1 Sintez olunmuş birləşmələr (XVII-XXIV)

XVII-XXIV birləşmələrinin iştirakı ilə kumolun avto-oksidləşməsinin tədqiqi göstərdi ki, onlar bu prosesi səmərəli şəkildə inhibə edirlər. XVII-XXIV birləşmələrin mövcudluğunda 110°C-də avtomatik oksidləşmənin kinetik əyriləri Şəkil 2.2.4.1-də göstərilmişdir. Avtomatik oksidləşmə induksiya dövrünün dəyərləri Cədvəl 2.2.4.1.-də öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 2.2.4.1.

XVII-XXIV sintez olunmuş birləşmələrin iştirakı ilə kumolun avto-oksidləşmə induksiya vaxtı, həmçinin onların kumol peroksid radikalları və kumol hidropersidləri ilə reaksiyasının kinetik parametrləri

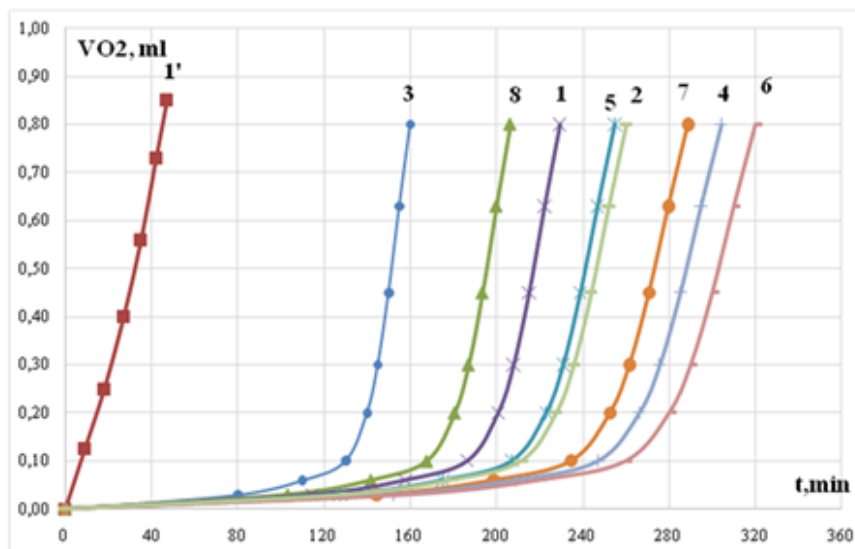
Birləşmə	Formul	Kumonun avto-oksidləşməsinin induksiya vaxtı (min-dəq)	RO ₂ -RO ₂ ilə reaksiya		CHP-CHP ilə reaksiya	
			<i>F</i>	<i>K</i> ·10 ⁻⁴ l/mol·s	<i>K</i> , l/mol·s	<i>Y</i>
XVII		250	2.6	3.6	15	12000
XVIII		220	2.2	3.2	13	10000
XIX		130	1.59	1.92	8	6000
XX		210	1.81	2.88	-	-
XXI		260	2.73	3.84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



Şəkil 2.2.4.1. Sintez olunmuş birləşmələrin iştirakı ilə kumolun kinetik əyriləri: $T=110^{\circ}\text{C}$, V_{O_2} oksigenin həcmi (ml), τ vaxt (dəq); $[\text{InH}] = 0$ (1^l) $[\text{InH}] = 1-2-3-4-5-6-7-8 = 5 \cdot 10^{-4}$ mol/l.

Sintez olunmuş birləşmələrin antioksidant təsir mexanizmini müəyyən etmək üçün onların kumol peroksid radikalları və kumol hidroperoksidləri (GGP) ilə reaksiyasının kinetikasi araşdırılmışdır.

Tədqiq olunan birləşmələrin (XVII-XXIV) kumol peroksid radikalları ilə reaksiyaya daxil olaraq oksidləşmə zəncirlərini qırma qabiliyyətini qiymətləndirmək üçün kumolun oksidləşməsinə azodiizobutilnitrid tərəfindən bu inhibitorların iştirakı ilə 60°C -də başlanılmışdır. Bütün təcrübələrdə insiatorun konsentrasiyası $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l, inhibitorun tərkibi $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l olmuşdur. Öyrənilən bütün birləşmələrin bu və ya digər dərəcədə başlanan kumol oksidləşməsini inhibə etdiyi aşkar edilmişdir. (Şəkil 2.2.4.2).



Şəkil 2.2.4.2. Sintez olunmuş birləşmələrin iştirakı ilə ilkin kumul oksidləşməsinin kinetik əyriləri (XVII-XXIV): $T = 60^{\circ}\text{C}$; V_{O_2} oksigenin həcmi (ml), τ vaxt (dəq); $[\text{InH}] = 0$ (1') $[\text{InH}] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l} = \mathbf{17-24}$.

Başlanğıc kumolun oksidləşməsinin induksiya vaxtının əmsalından istifadə edərək (τ), stereokimya əmsalı olan f hesablanmışdır. Bu bir inhibitor molekulunun təsiri ilə qırılan oksidləşmə zəncirlərinin sayına və onun çevrilmə məhsuluna bərabərdir.

$$f = \frac{\tau \cdot W_i}{[\text{InH}]_0}$$

τ_{ind} induksiya vaxtı, W_i başlanğıc sürət, $[\text{InH}]_0$ inhibitorun başlanğıc konsentrasiyası

Kumul peroksidinin radikalları ilə inhibitorun qarşılıqlı təsir sabitinin ölçüsünü təyin etmək üçün (k_7), kumolun başlanğıc oksidləşməsinin kinetik əyrisi $\Delta[\text{O}_2] - \tau$ koordinatından $\Delta[\text{O}_2]^{-1} - \tau^{-1}$ koordinatına transfer olunur.

Düz xətt əyilməsindən istifadə edərək

$$\text{tg } \alpha = \frac{fk_7[\text{InH}]_0}{(k_2[\text{RH}]W_i)}$$

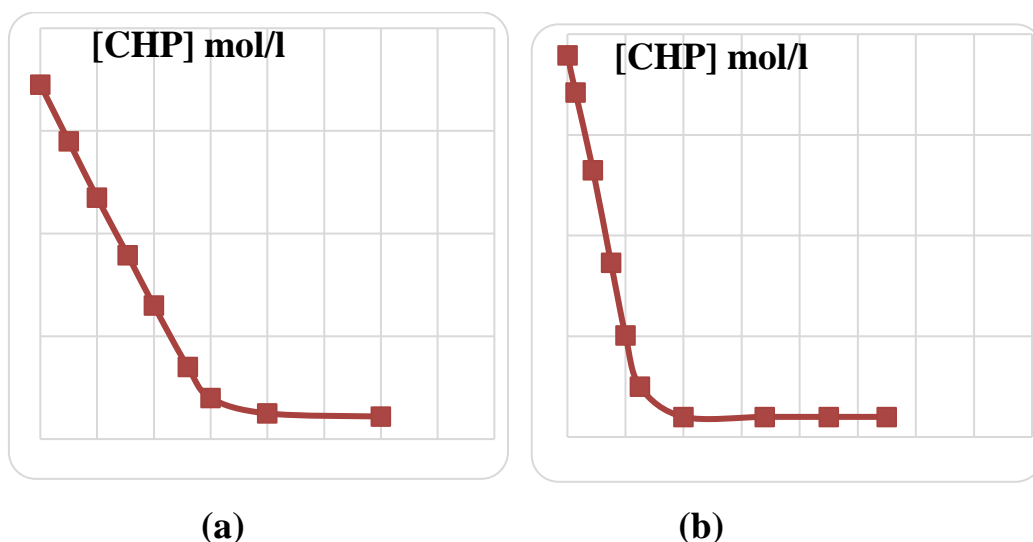
müəyyən edilmişdir.

$$k_7 = \frac{\text{tg } \alpha k_2 [\text{RH}] W_i}{f \cdot [\text{InH}]_0}$$

Hansı ki, $k_2 = 1,51 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, $[\text{RH}] = 7,17 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [18, s. 6178-6181].

Sintez olunmuş birləşmələrin kumol peroksid radikalları ilə reaksiyasının kinetik parametrlərinin dəyərləri cədvəldə verilmişdir.

Sintez olunmuş birləşmələrin (XVII-XXIV) CHP parçalanma qabiliyyətini qiymətləndirmək üçün kumol hidroperoksidlərinin inhibitorla reaksiyası azot atmosferində xlorbenzolda 110 °C-də həyata keçirilmişdir (bu temperaturda CHP termiki stabildir). Tədqiqatlar göstərir ki, molekulda kükürd atomu olan inhibitorlar səmərəli şəkildə CHP parçalayır (Şəkil 2.2.4.3). Bununla yanaşı, tədqiq edilmiş inhibitorların bir molekulunu bir neçə min molekul CHP parçalayır, yəni reaksiya katalitik xarakter daşıyır.



Şəkil 2.2.4.3. CHP nin parçalanmasının kinetik əyriləri

- Birləşmənin təsiri altında 7 $[InH]_{(IV)}=5.10^{-4}$ mol/l at 110°C, Başlanğıc konsentrasiya $[CHP] = 0.34$ mol/l, τ vaxt (dəq).
- Birləşmənin təsiri altında 1 $[InH]_{(IV)}=5.10^{-4}$ mol/l 110°C-də, başlanğıc konsentrasiya $[CHP] = 0.37$ mol/l, τ vaxt (dəq).

Tədqiq olunan birləşmələrin bir molekulunun təsiri altında parçalanmış molekulların sayı (ν), aşağıdakı düsturla hesablanmışdır:

$$\nu = \frac{[CHP]_0 - [CHP]_{\infty}}{[InH]_0}$$

$[CHP]_0$ CHP-nin başlanğıc və $[CHP]_{\infty}$ CHP-nin son qatılıqları, $[InH]_0$ antioksidantın

başlangıç konsentrasiyasıdır.

Bütün birləşmələr üçün CHP ilə reaksiyanın həm antioksidant, həm də CHP baxımından birinci sıraya malikdir və katalitik parçalanma reaksiyasının başlangıç sürəti aşağıdakı tənliyə uyğundur:

$$w_0 = K [InH]_0 \cdot [CHP]$$

Öyrənilən birləşmələrin (K) və katalitik faktorunun (ν) təsiri altında CHP parçalanma dərəcəsi sabitinin dəyərləri Cədvəl 2.2.4.1-də verilmişdir.

Cədvəldə həmçinin sintez olunmuş birləşmələrin iştirakı ilə kumenin avto-oksidləşməsinin induksiya vaxtının (τ) dəyərləri və onların kumen peroksid radikalları və kumenin hidroperoksidlə reaksiyasının kinetik parametrləri mövcuddur.

Cədvəl 2.2.4.1-də göstərildiyi kimi bütün tədqiq edilmiş birləşmələr, XXIV birləşməsi istisna olmaqla, olduqca yüksək antioksidant xüsusiyyətləri göstərir və antioksidant aktivliyinə görə ionol (2,5-di-ter-butil-4-metilfenol) kimi yaxşı tanınmış antioksidantlardan üstün olur.

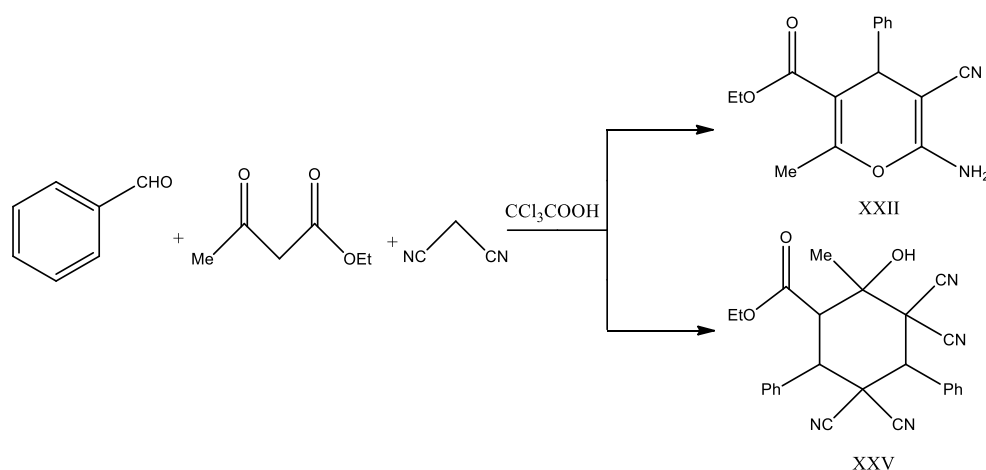
XVII, XXI və XXII birləşmələri ən yüksək antioksidant aktivliyə malikdirlər. Yəqin olunur ki, bu birləşmələrin oksidləşmə zəncirlərini səmərəli şəkildə parçalaması ilə əlaqədardır. Həmçinin, ionoldan fərqli olaraq, hidroperoksidləri molekulyar məhsullara səmərəli şəkildə parçalayırlar. Peroksid radikallarla reaksiyada bu birləşmələr üçün stexiometriya əmsalı (f) ~ 4 təşkil edir, yəni bu birləşmələrin bir molekulu təxminən dörd oksidləşmə zəncirini parçalayır, bir molekulu isə yalnız 2 oksidləşmə zəncirini parçalayır. Bu birləşmələr üçün peroksid radikallarla reaksiyanın sürət sabiti də ionoldan daha yüksəkdir.

Nəticədə xüsusi seçilmiş heterotsiklik birləşmələr (XVII-XXIV), yeni tipli perspektivli multivalent yanacaq antioksidantları hesab edilmişdir. Birləşmələrin tərkibi və quruluşu müasir fiziki-kimyəvi üsullarla sübut olunmuşdur.

Müəyyən edilmişdir ki, bu birləşmələr karbohidrogenin oksidləşməsinin səmərəli inhibitorlarıdır. Onların antioksidant təsir mexanizmi peroksid radikallarla reaksiyaya görə oksidləşmə zəncirlərinin dağılması və (bəzi birləşmələr üçün) hidroperoksidlərin molekulyar məhsullarla katalitik parçalanmasına əsaslanır.

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

Müasir üzvi kimyanın mühüm istiqaməti praktiki qiymətli xassələrə malik birləşmələrin sintezini minimum reagentlər, həlledicilər, enerji və vaxt sərf etməklə həyata keçirməyə imkan verən üsul və yanaşmaların işlənilib hazırlanmasıdır. Bu ekoloji və iqtisadi baxımdan üzvi sintezi daha səmərəli edir. Belə yanaşmalardan biri indi sintetik üzvi kimyada çoxkomponentli reaksiyalara əsaslanır. Kaskad (domino) reaksiyaları adi üsullarla əldə edilməsi çətin və ya qeyri-mümkün olan heterotsiklik sistemlərə çıxışı təmin edir. Piran törəmələri həm təbii, həm də sintetik mənşəli heterotsiklik birləşmələr silsiləsində mühüm yer tutur. Onların arasında 3-mövqeyində elektron çəkən qrupları birləşdirərək funksionallaşdırılmış 2-amin-4H-piranlar ən geniş şəkildə öyrənilmiş alt siniflərdən birini təşkil edir. Məlum olan 2-amin-4H-piranların molekullarında amin, sian və ya karbonil kimi funksional qrupların olması onları əridilmiş heterotsikillərin sintezi üçün perspektivli ara məhsullar olduğunu göstərir. Bir çox əridilmiş 2-amin-4H-piranların bioloji aktivlik nümayiş etdirdiyi aşkar edilmişdir [135, s. 369-385], [156, s. 2137-2140], [46, s. 4368-4378]. Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq biz əvvəllər malonnitrilin müxtəlif aldehidlər və tərkibində aktiv metilen qrupu olan karbonilli birləşmələr ilə üçkomponentli kondensasiyasını tədqiq etmişik [16, s. 5-11]. Bu tədqiqatların davamı olaraq, biz trixlorosirkə turşunun iştirakı ilə benzaldehidin asetosirkə efiri və malonnitril ilə üçkomponentli kondensləşməsini tədqiq etmişdik [19, s. 381-383].

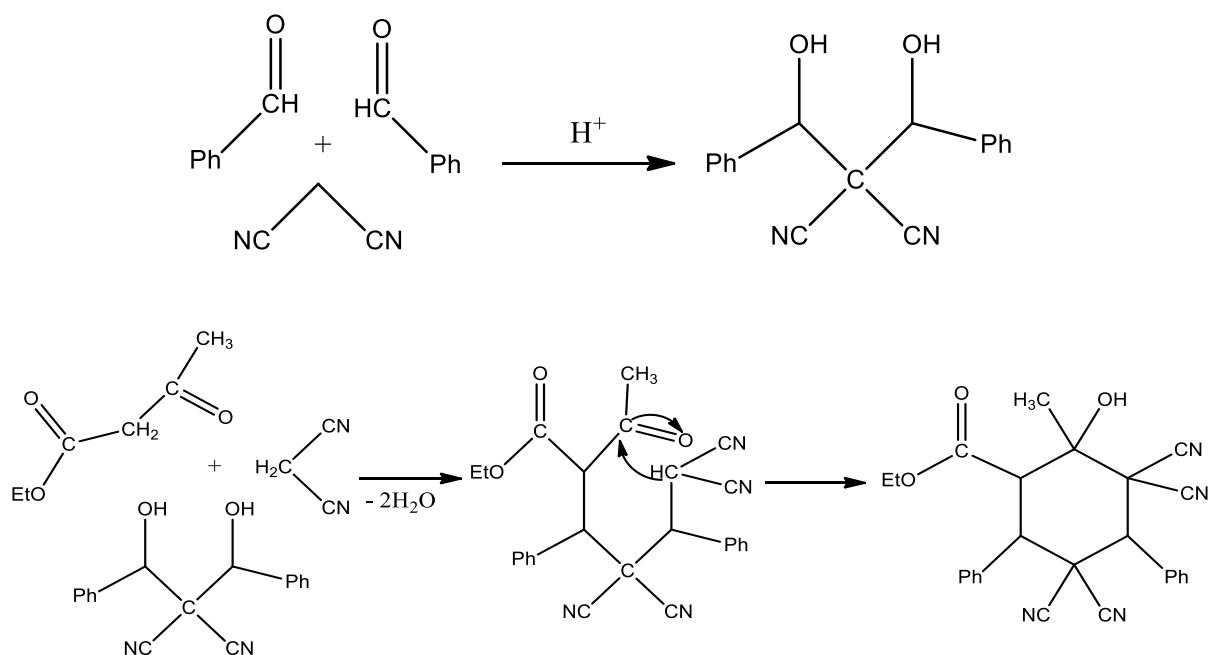


Sxem 2.2.5.1. Üçkomponentli kondensasiya reaksiyası

Müəyyən edilmişdir ki, CCl_3COOH iştirakında şəraitdən asılı olaraq kondensləşmə məhsulu gözlənilən məhsul, etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-fenil-4H-piran-3-karbosilat (XVII) və əvvəllər məlum olmayan etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat (XXV) olmuşdur (Sxem 2.2.5.1).

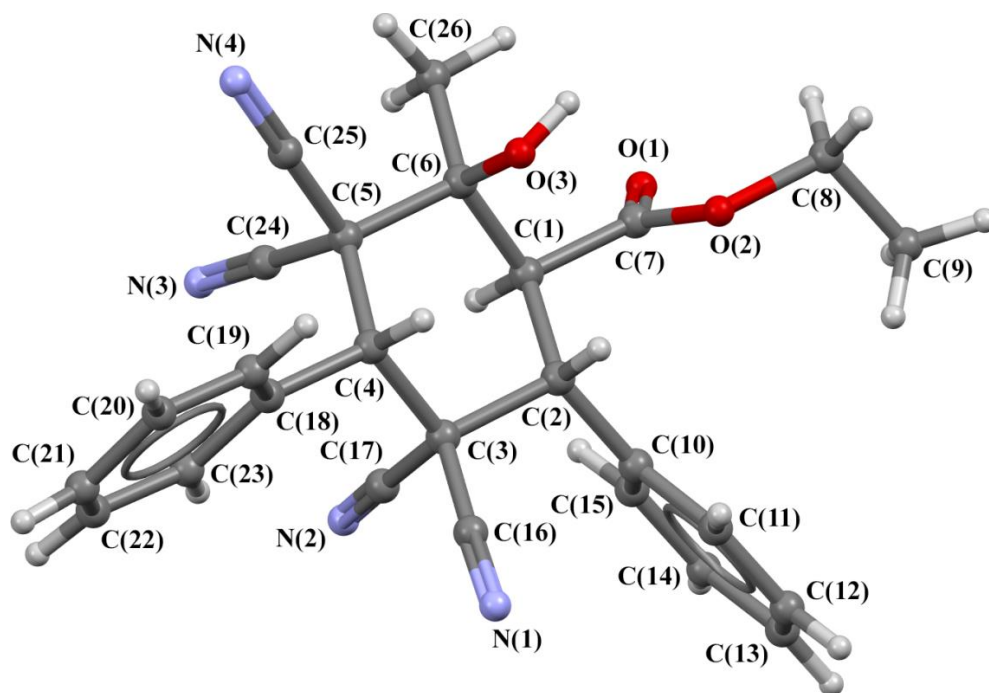
Tədqiqatlarımızın nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, CCl_3COOH iştirakında benzaldehyd, asetosirkə efiri və malonnitrilin üçkomponentli kondensləşməsi iki müxtəlif istiqamətdə gedir. Belə ki, reaksiya qarışığı 1-2 saat qızdırıldıqda 4H-piran törəməsi 72% çıxımla alınır. Reaksiya qarışığı otaq temperaturunda 7-9 saat qarışdırıldıqda isə 63% çıxımla yeni bir istiqamət üzrə etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) əmələ gəlir.

Ədəbiyyatda məlum olmayan yeni etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın sintezinin ehtimal olunan mexanizmi aşağıdakı kimidir:



Sxem 2.2.5.2. Etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) sintezi

Reaksiyanın gedişinə NTX metodu ilə nəzarət olunmuşdur. Sintez edilən yeni birləşmənin (XXV) quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir.



Şəkil 2.2.5.1. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat (XXV) molekulunun X- şüalarının difraksiya məlumatlarına görə quruluşu

Etanoldan təkrar kristallaşma yolu ilə rentgen analizi üçün uyğun olan XXV birləşmənin tək kristal əldə edilmişdir. X-şüalarının difraksiya məlumatları Bruker APEX II CCD difraktometrində 100 K-də əldə edilmişdir (Mo K α radiasiyası, qrafit monoxromator, φ - və ω -skan, $2\theta_{\max} = 56^\circ$). Quruluş birbaşa üsulla həll edilib və hidrogen olmayan atomlar üçün anizotrop yaxınlaşmada ən kiçik kvadratlar üsulu ilə dəqiqləşdirilmişdir. OH hidrogen atomu fərqli Furje sintezi ilə obyektiv şəkildə lokallaşdırılmış və onun mövqeyi sabit mövqe və istilik parametrləri ilə izotrop yaxınlaşmada dəqiqləşdirilmişdir. Digər hidrogenlər də oxşar şəkildə təmizlənmiş həndəsi hesablanmış mövqələrə yerləşdirilmişdir. Bütün hesablamalar SHELXTL PLUS və SADABS-dan [190], [189] istifadə edərək aparılmışdır. XXV maddə üçün rentgen şüalarının difraksiya məlumatlarının tam şəkildə Kembric Kristalloqrafiya Məlumat Mərkəzinə (CCDC № 1 839 026) saxlanmışdır və onu www.ccdc.cam.ac.uk saytıdan əldə etmək olar.

2.2.6. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) Hirşfeld analizi

Biz molekulyar qarşılıqlı təsirləri və mümkün rabitə yaranma rejimlərini araşdırmaq üçün bir neçə üsul həyata keçirdik. Belə nəticəyə gəlmək olar ki, onlar trixlorasetat turşunun iştirakı ilə benzaldehydin etil asetoasetat və malonnitril ilə üçkomponentli kondensasiyası üzərində baş vermişdir. Müəyyən edilmişdir ki, şəraitdən asılı olaraq kondensasiya məhsulu əvvəllər məlum olmayan məhsul olan etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat (XXV) adlanır [19, s.381–383].

Hirşfeld səth xəritəsi kristalın öz-özünə yığılma prosesində mühüm rol oynayan molekulyar qarşılıqlı təsirləri vizuallaşdırmağa kömək edir. Yeni sintez edilmiş üç müxtəlif heterotsiklik birləşmənin d_{norm} və 2D barmaq izi qrafiklərinin şərti xəritələndirilməsi Crystal Explorer 17.5 proqramı [196, s. 19–32] tərəfindən Crystallographic Information File (CIF) köməyi ilə tərtib edilmişdir. Kristalda cüt qarşılıqlı təsir enerjilərini hesablamaq üçün 3,8 Å radius daxilində molekulların çoxluğu istinad molekulunun ətrafında seçilmiş və enerji çərçivələri də CE-B3LYP/6-31G (d,p) üsulu ilə həyata keçirilmişdir.

Yeni sintez edilmiş kinoksalin törəməsinin həndəsi optimallaşdırılması nəzəriyyəsinin B3LYP/6-311G** səviyyəsində Qauss 09 istifadə edərək həyata keçirilmişdir. Uyğunluq həddi maksimum qüvvə və yerdəyişmə dəyərləri müvafiq olaraq 0,00045 və 0,00018 au təşkil edir. Atom yükləri, HOMO, LUMO və elektrostatik potensial xəritəsi təhlil edilmişdir. HOMO və LUMO-nun 0,2 dəyərinə bərabər olan izo-səthin qrafik təsvirindən istifadə edilmişdir. Dolmuş və boş orbitallar arasında yer tutan qarşılıqlı təsirləri başa düşmək üçün təbii rabitə orbitallarına (NBO) nəzər yetirmişlər. Bütün bu tədqiqatların qrafik şərh *Qauss görünüşü* və *3plot* proqramı ilə aparılmışdır [197, s. 2086–2089].

DNT reseptoru (PDB id: 1BNA) ilə birləşmənin molekulyar dokinqi AutoDock 4.2.6 proqram təminatı [60, s. 623–638] vasitəsilə həyata keçirilmişdir. DNT-nin strukturu zülal məlumat bankından götürüldü və UCSF Chimera [161, s.1605–1612]

proqramında emal edildi, burada birgə kristallaşmış su molekulları quruluşdan çıxarıldı. Birləşmənin quruluşunu mürəkkəb 2D strukturunda çəkmək üçün nəzərdən keçirildi, daha sonra 3D koordinatlarına çevrildi və as.pdb formatında saxlanıldı. Liqandın hazırlanması AutoDock Alətindən (ADT) istifadə edilərək həyata keçirildi, Qasteiger yükləri ayrıldı, qeyri-polyar hidrogenlər əlavə edildi və sonra PDQB-də saxlandı.

Cədvəl 2.2.6.1.

Əsas kristalloqrafik məlumatlar və birləşmələr üçün dəqiqləşdirmə parametrləri

Parametrlər	Qiyməti <i>I</i>
Empirik formula	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃
<i>M</i>	438,47
Temperatur, K	296 (2)
Kristalın ölçüsü, mm ³	0,220 × 0,170 × 0,160
Kristalın tipi	Monoklinik
Fəza qrupu	P2 ₁ /c
a, Å	6,391 (4)
b, Å	15,244
c, Å	23,574
α, dər.	90
β, dər.	93,978
γ, dər/	90
V, Å ³	2291 (2)
Z	4
ρ _{hesab.} , q/sm ³	1,271
μ, MM ⁻¹	0,085
F (000)	920
Məlumatların toplanması diapazonu θ, dər.	30
Ölçülmüş reflekslər	13,619
Sərbəst reflekslər	4121
Tənmizlənmiş parametrlərin sayı	303
R1 (I > 2σ(I))	0,1983
wR2 (bütün məlumatlar)	0,4566
GOOF	1,574
Qalıq elektron sıxlığı (Δρ _{min} /Δρ _{max}), e Å ⁻³	-0,899/0,866

Reseptor DNT-si yuxarıda liqand molekulu üçün müzakirə edildiyi kimi eyni emala məruz qalmışdır. Şəbəkə üçün parametrləşdirmə və dokinq (yerləşdirmə) hesablamaları ADT vasitəsilə aparılmışdır. Dokinq (yerləşdirmə) liqandın çevik,

reseptorun isə sərt olduğu nəzərə alınmaqla həyata keçirilmişdir. Kor yerləşdirmə 0,375 Å məsafə ilə 60×80×114 Å³ şəbəkə qutusunun ölçüsünü təyin etməklə həyata keçirilmişdir. Nəhayət, yerləşdirmə işləri Lamark genetik alqoritmi (LGA) və empirik olmayan enerji funksiyasından istifadə edilərək həyata keçirildi və liqand molekulunun 100- də bağlanma konformasiyası qiymətləndirildi. Birləşmədə ən kiçik əlaqələndirici sərbəst enerji rabitə rejimi kimi seçildi və yerləşdirmə sonrası analizi üçün reseptorla kompleksləşdirilmişdir.

Ən yaxşı yerləşdirilmiş kompleks daha sonra Amber simulyasiya paketi 20 dəfə istifadə edərək molekulyar dinamika simulyasiyasına məruz qalmışdır. Kompleks Na⁺ əks ionlarının sistemi neytrallaşdırmalı olduğu TIP3P su qutusuna batırıldı. DNT molekulu üçün parametrləri yaratmağa OL3 güc sahəsindən və birləşməni parametrləşdirmək üçün isə GAFF [216, s.1157-1174] istifadə edilmişdir. Daha sonra sistem ən dik eniş və qoşulmuş gradient alqoritmlərinin birgə hərəkətindən istifadə edərək enerjini minimuma endirdi. Simulyasiya prosesi zamanı sistemə NPT və NVT ansamblları tətbiq edilib. SHAKE alqoritmi [109, s.501–508] hidrogen atomlarını əhatə edən bağları məhdudlaşdırmaq üçün tətbiq edilmişdir. Simulyasiya istehsalı 100 ns üçün həyata keçirildi və trayektoriyalar CPPTRAJ modulu vasitəsilə emal edildi [170, s.3084–3095]. Daha sonra trayektoriyalar MMGBSA metodundan istifadə etməklə təhlil edilmişdir [67, s.449–461]. Ümumilikdə, simulyasiya trayektoriyalarından 500 kadr seçilmiş və xalis məcburi sərbəst enerji üçün aşağıdakı MMGBSA tənliyinə məruz qalmışdır.

$$\Delta G_{\text{MMGBSA bağlayıcı enerji}} = \Delta G_{\text{kompleksi}} [\Delta G_{\text{reseptor}} + \Delta G_{\text{liqand}}]$$

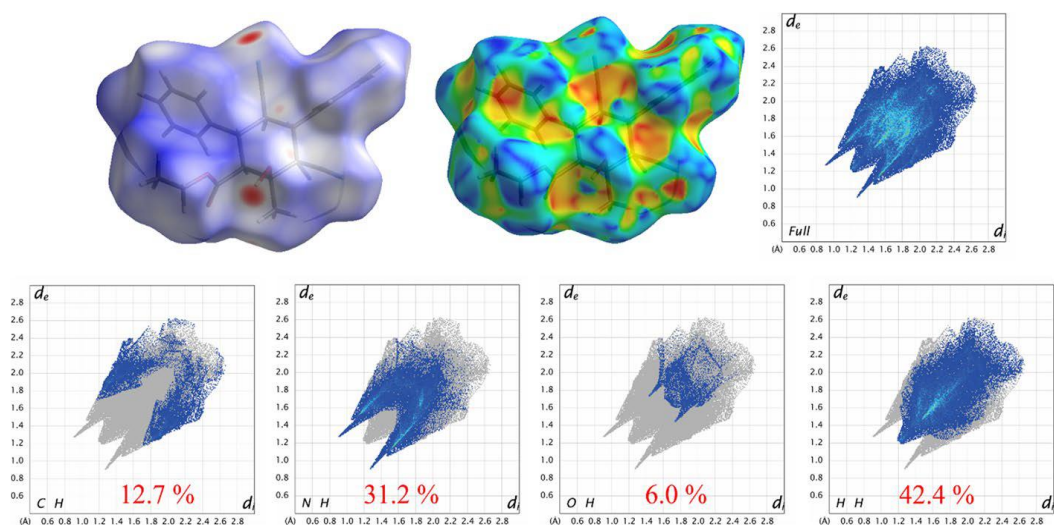
Birləşmənin dərmana bənzərliyi proqnozu onlayn SWISS-ADME [42, s.1–13] proqramından istifadə edərək təhlil edildi. Lipinskinin beş qaydası, Qose qaydası, Veber qaydası, Eqan qaydası və Müegge qaydası kimi birləşmə üçün də bir neçə fərqli dərmana bənzər qaydalar qiymətləndirilib.

ADMET udma, paylanma, metabolizm, ifrazat və toksikilik mənasını verir və verilmiş birləşmənin farmakokinetik profilini formalaşdırır [89, s.722–726]. Birləşmənin bu xüsusiyyətlərini proqnozlaşdırmaq üçün onlayn admetSAR

proqnozlaşdırma alətindən istifadə edilmişdir [221, s.1067–1069].

Sintez edilmiş üç müxtəlif heterosiklik birləşmənin d_{norm} və 2D barmaq izi qrafiklərinin şərti xəritəsi Kristalloqrafik Məlumat Faylının (CIF) köməyi ilə Crystal Explorer 17.5 proqramı ilə tərtib edilmişdir. Kristalda cüt qarşılıqlı təsir enerjilərini hesablamaq üçün 3,8 Å radius daxilində molekulların çoxluğu istinad molekulunun ətrafında seçilmiş və enerji çərçivələri də CE-B3LYP/6-31G(d,p) üsulu ilə həyata keçirilmişdir.

D_{norm} səthində nitril və hidroksil qruplarında müşahidə edilən güclü qırmızı səthi kristal fazada O-H...N tipli hidrogen birləşməsinin qarşılıqlı təsirini təsdiqləyir. Kiçik qırmızı ləkələr də molekulların ətrafında aşkar edilir; zəif hidrogen əlaqəsi qarşılıqlı təsirlərinin C-H...N tipini göstərir. Güclü ağ və mavi səthlər 3D d_{norm} əsaslı Hirşfeld səth xəritələrində Van der Vaals radiuslarının cəmini və qısa təmas məsafələrini fərqləndirir. Forma indeksi tsiklin yığılmasını əks etdirən mavi və qırmızı rəngləri göstərir (C – H... π və π ... π qarşılıqlı əlaqəsi). İki ölçülü barmaq izi qrafikləri hər bir səth nöqtəsi üçün yaradılmış və d_i və d_e diskret intervallarından məlumatlar əldə edilmişdir. Hansı ki, kristaldakı molekulun fərqli molekullararası qarşılıqlı təsirlərini barmaq izi cizgilərinin formaları ilə xarakterizə edilə bilər. Birləşmələrin barmaq izlərinin qrafikləri Şəkil 2.2.6.1.-də göstərilmişdir. İki böyük sivri uc həm sol, həm də sağ tərəfdə nəzərə çarpır, N-H qarşılıqlı təsirini təsdiqləyir və kiçik ani artışı O-H qarşılıqlı təsirindən yaranır.



Şəkil 2.2.6.1. Molekulun Hirşfeld səthinin analizi; d_{norm} (yuxarı sol), formalı indeks (yuxarı mərkəz) və barmaq izi 2D qrafikləri (yuxarı sağ və aşağı) faizlə

Qanad formalı və dilimli C–H və H–H qarşılıqlı təsirlərinə aid edilir. Ümumi molekullararası qarşılıqlı təsirlərin yardımını əhəmiyyətli dərəcədə N–H, O–H, C–H və H–H qarşılıqlı təsirlərinə bölünür, dəyərlər müvafiq olaraq 31.2, 6.0, 12.7 və 42.4%. Verilən birləşmələr üçün onların enerji çərçivələrinin vizuallaşdırılması həyata keçirilmişdir (Şəkil 2.2.6.1); ikili qarşılıqlı təsir enerjiləri də nəzəriyyənin B3LYP/6-31G(d,p) səviyyəsində (CE-B3LYP modeli) 3,8 Å radiuslu standart klaster daxilində molekullar arasında təxmin edilmişdir. Burada hər hansı yaxın qonşu molekulyar cütlər arasında ümumi qarşılıqlı təsir enerjisi dörd komponent baxımından verilir: elektrostatik, polyarizasiya, dispersiya və mübadilə-itirmə. Bu, əsas qarşılıqlı təsir enerjisi haqqında fikir verir və Cədvəl 2.2.6.1-də ümumiləşdirilmiş kristal maddələrdə supramolekulyar arxitekturalarda kristal qablaşdırmanın təşkilinə gətirib çıxarır. İkili qarşılıqlı təsir enerjilərinin təmsil olunan enerji çərçivə diaqramı molekulyar mərkəzlər arasında silindrlər kimi göstərilir; hər bir silindrin qalınlığı qarşılıqlı təsir enerjilərinin nisbi gücünə mütənasibdir. Simmetriya ilə birlikdə müvafiq istinad molekuluna münasibətdə qarşılıqlı təsirdə olan bütün molekulların ümumi enerjiləri ($x, y, z: -39.2$; $-x, -y, -z: -30.0$; və $-x, y + 1/2, -z + 1/2: -41,8$ kkal/mol) digər molekullara nisbətən ən yüksək enerji və mərkəz-mərkəz məsafəsi daşıyır. Elektrostatik, polyarizasiya enerjiləri molekulların topologiyasını açan dispersiya və mübadilə-itirmə enerjilərindən daha azdır və belə nəticəyə gəlmək olar ki, bu qarşılıqlı təsir göstərən molekulların kristal fazasındakı enerji molekulların yığılmasında böyük rol oynayır (Şəkil 2.2.6.1).

2.2.7. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difeniltsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) kvant kimyəvi hesablamasının təhlili

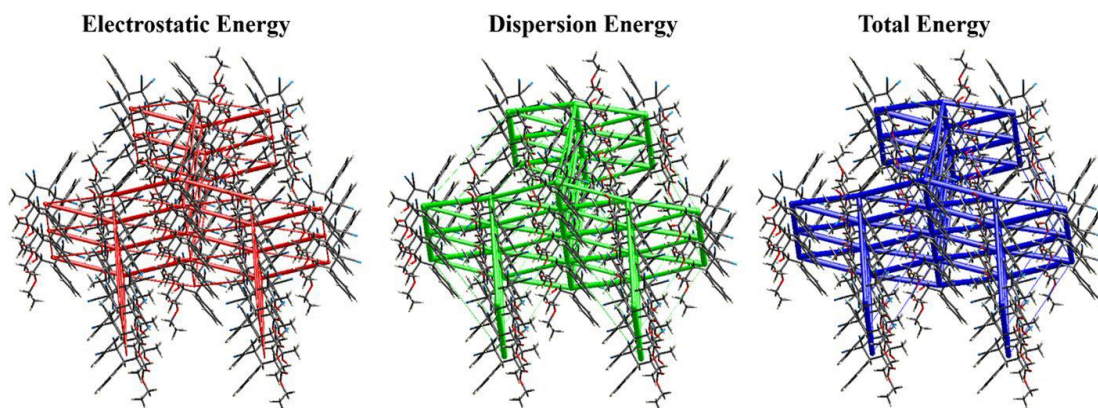
Molekulun vacibliyini anlamaq üçün atom yükləri, ən yüksəkdə məskunlaşmış molekulyar orbitallar (HOMO), ən aşağıda məskunlaşmış molekulyar orbitallar (LUMO) və elektrostatik potensial da analiz edilmişdir. Dolmuş və boş orbitallar arasında yer tutan qarşılıqlı təsirləri aşkar etmək üçün təbii bağlanma orbitalları (NBO) da yaradılmışdı [21, c. 195, s. 5338-5354]. Bütün bu tədqiqatların qrafik şərhini Qauss

görünüşi və 3 plot proqramı ilə araşdırılmışdır. XXV maddənin molekulunun optimallaşdırılmış həndəsəsinin müqayisəsi üst-üstə qoyulmuş quruluşda göstərilən kristal quruluşu ilə oxşarlığı aşkar edir (Şəkil 2.2.7.1).

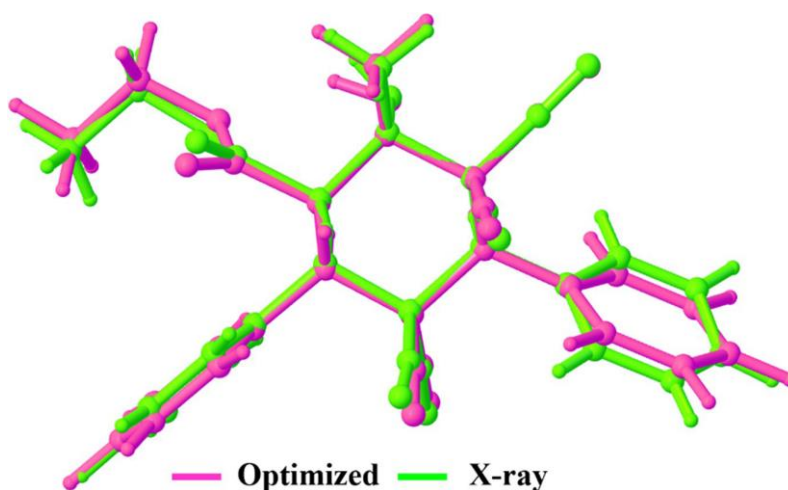
Cədvəl 2.2.7.1.

Qarşılıqlı təsir enerjiləri (kJ/mol); R Å-də molekulyar mərkəzlər (orta atom mövqeyi) arasındakı məsafə

	N	Symop	R	Elektron Sıxlıq	E_ele	E_pol	E_dis	E_rep	E_tot
	2	x, y, z	6.39	B3LYP/6-31G(d,p)	-9.3	-7.5	-49.8	31.5	-39.2
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	8.62	B3LYP/6-31G(d,p)	-26.5	-8.3	-32.4	33.4	-41.8
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	8.06	B3LYP/6-31G(d,p)	-12.1	-3.2	-41.6	21.9	-37.9
	1	-x, -y, -z	11.08	B3LYP/6-31G(d,p)	-12.0	-2.0	-32.3	19.8	-30.0
	1	-x, -y, -z	11.94	B3LYP/6-31G(d,p)	-10.2	-2.9	-21.0	16.8	-20.7
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	11.72	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.2	-0.2	-1.3	0.0	-1.4
	1	-x, -y, -z	13.59	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.2	-0.2	-1.1	0.0	-1.3
	2	x, -y+1/2, z+1/2	14.63	B3LYP/6-31G(d,p)	0.2	-0.3	-4.5	1.0	-3.2
	2	x, -y+1/2, z+1/2	15.64	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.0	-0.0	-0.6	0.0	-0.6
	2	x, y, z	12.78	B3LYP/6-31G(d,p)	0.2	-0.1	-0.5	0.0	-0.3
	2	-x, y+1/2, -z+1/2	12.86	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.5	-0.1	-0.7	0.0	-1.2
	1	-x, -y, -z	15.62	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.1	-0.0	-0.4	0.0	-0.4
	2	x, -y+1/2, z+1/2	16.29	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.0	-0.0	-0.5	0.0	-0.5
	2	x, y, z	16.53	B3LYP/6-31G(d,p)	0.4	-0.0	-0.2	0.0	0.3
	2	x, y, z	15.24	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.1	-0.0	-0.3	0.0	-0.4
	2	x, -y+1/2, z+1/2	15.28	B3LYP/6-31G(d,p)	0.6	-0.0	-0.4	0.0	0.2
	2	x, -y+1/2, z+1/2	13.49	B3LYP/6-31G(d,p)	-2.8	-0.8	-3.2	0.6	-5.9
	2	x, y, z	16.53	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.1	-0.0	-0.2	0.0	-0.3
	2	x, -y+1/2, z+1/2	14.58	B3LYP/6-31G(d,p)	-2.3	-0.2	-1.0	0.0	-3.5



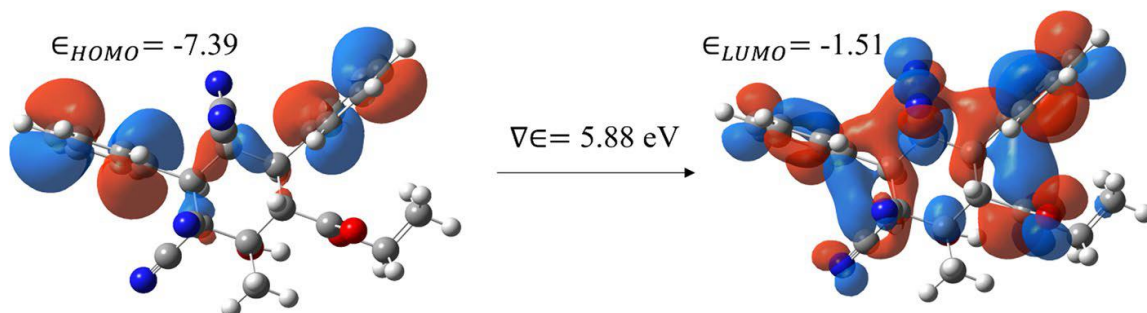
Şəkil 2.2.7.1. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difeniltsikloheksan-1-karboksilat molekulunun (XXV) enerji çərçivəsi



Şəkil 2.2.7.2. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difeniltsikloheksan-1-karboksilat (XXV) molekulunun həm kristal, həm də optimallaşdırılmış strukturlarının üst-üstə düşmüş görünüşü

Struktur, sabitlik və qlobal kimyəvi reaktivlik arasındakı əlaqəni başa düşmək üçün birləşmənin reaktiv deskriptorları konseptual sıxlıq funksional nəzəriyyəsiindən əldə edilə bilər. İonlaşma potensialı və elektron sıxlığı ən yüksək məskunlaşmış molekulyar orbitalın (HOMO) və ən aşağı məskunlaşmış molekulyar orbitalın (LUMO) enerjisi ilə bağlıdır. Bu orbital enerjilər, molekulun reaktivliyini təkrar yaratmaq üçün qapalı molekullar üçün Koopman teoremindən istifadə edərək hesablama üsulunda çox əhəmiyyətlidir. Bu birləşmənin ionlaşma potensialının, elektron yaxınlığının və elektromənfilliyinin hesablanmış dəyəri müvafiq olaraq 7,39, 1,51 və 4,45 eV-dir. Hesablanmış elektrofillik indeksi (w) 3,37 eV-dir. HOMO və

LUMO kimyəvi reaksiyalarda molekulların səciyyələndirilməsində əsas hissələrdir.



Şəkil 2.2.7.3. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat molekulunun (XXV) HOMO və LUMO əlaqəsi

HOMO elektronlarla tam dolmuş ən xarici orbitalı diqqətə alaraq donor kimi çıxış edir və LUMO elektronlar tərəfindən doldurulmayan ilk daxili orbitalı göstərərək qəbuledici, yəni akseptor rolunu oynayır. HOMO-LUMO-nun 3D xəritələri Şəkil 2.2.7.3-də göstərilmişdir, burada HOMO yalnız fenil halqaları ətrafında lokallaşdırılmış, LUMO isə molekuldakı metil qrupları istisna olmaqla, bütün molekulda lokallaşdırılmışdır (Cədvəl 2.2.7.2).

Cədvəl 2.2.7.2.

Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat molekulunun (XXV) hesablanmış qlobal reaktivlik xassələri

Qlobal reaktivlik deskriptorları	DFT Enerji (eV) XXV birləşmə
Qrup boşluğu	5,88
HOMO enerjisi	-7,39
LUMO enerjisi	-1,51
İonlaşma potensialı $I = -E_{HOMO}$	7,39
Elektron yaxınlığı $A = -E_{LUMO}$	1,51
Qlobal sərtlik $\eta = (I - A)/2$	2,94
Elektroneqativlik $\chi = (I + A)/2$	4.45
Elektrofillik $\omega = \mu^2/2\eta$, $\mu = -\chi$	3.37

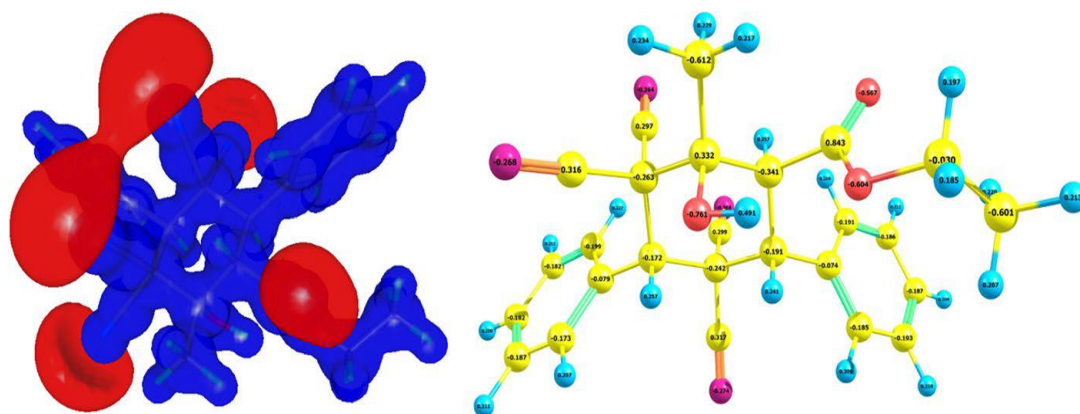
Molekulun yük paylanması öyrənilməsində elmin kvant kimyası sahəsində

atom yüklərinin təsiri, dipol momenti, polyarizasiya qabiliyyəti və s. təsirlər molekulyar sistem üçün çox önəmlidir. Atom yüklərinin molekul üzərində paylanması ilə yerləşdirilən donor və akseptor cütlərinin yaradılması, bu molekulların içərisində və arasında yük transferini əlaqələndirir. Bu yük transferi bizə kimyəvi reaktivliyi, molekulyar elektrostatik potensialı və elektrostatik qarşılıqlı təsirləri anlamağa kömək edir. Molekulun atom yükləri sferik yükün yaxınlaşmasında molekulun elektrostatik xüsusiyyətlərini araşdırmaq üçün hesablanır. $C\equiv N$ əlaqəsində karbon və azot atomlarının atom yükləri müvafiq olaraq təxminən $0,307e$ və $-0,269 e$ -dir. Bütün karbon atomları arasında metil qrupun karbon atomları yüksək bir mənfi yük ($\sim -0,607e$) və oksigenlə əlaqəli ketokarbon ($C = O$) yüksək müsbət yüklər ($0,843e$) daşıyır. Karbon atomunun müsbət yükləri molekulda oksigen və azot atomlarının mənfi yükünün əvəzlənməsi ilə təsdiqlənir. Bundan əlavə, hidrosil qrupunun ($O-H$) oksigen atomu molekuldakı digər iki oksigen atomuna nisbətən yüksək mənfi yükə ($-0,761e$) malikdir və hidrosil qrupundakı hidrogen atomu molekuldakı digər hidrogen atomlarından daha böyük yük nümayiş etdirir. Bu molekulda hidrosil qrupu molekullararası və molekul daxili qarşılıqlı təsirlərdə böyük rol oynayır.

Molekulyar elektrostatik potensial molekulyar qarşılıqlı təsirləri və onların yük paylanmasını başa düşmək üçün vacib bir xüsusiyyətdir. Elektrofillik və nukleofilik həmlələrin yerlərini anlamaq və proqnozlaşdırmaq üçün çox faydalıdır. Buna görə də molekulyar elektrostatik potensial xəritəsi fiziki-kimyəvi xassəsi ilə yanaşı molekulyar quruluşun tədqiqində də mühüm rol oynayır. Şəkil 2.2.7.4-də birləşmənin molekulunun elektrostatik potensial (ESP) xəritəsini göstərir; o, həmçinin dərman reseptorlarının qarşılıqlı təsirindəki rolu və reseptorun aktiv yerində molekulun düzülüşü haqqında məlumat verir. Böyük bir mənfi ESP (qırmızı səth) molekulda $C\equiv N$ və $C=O$ rabitəsi ətrafında olan molekulda konsentrasiya olunmuş elektron sıxlığı ilə protonun cəlb edilməsinə uyğundur və o, nukleofil hücumu kimi çıxış edir. Halbuki müsbət ESP (mavi səth) protonun atom nüvələri tərəfindən itələnməsinə və bu bölgələrdə müşahidə olunan aşağı elektron sıxlığına uyğundur. Buna görə də, birləşmənin molekulunun molekulyar elektrostatik potensial xəritəsi azot və oksigen atomları ətrafındakı mənfi səthi, bütün karbon və hidrogen atomları ətrafındakı müsbət səthi təsdiqləyir. Bu,

reseptorun aktiv yerində molekulun düzülməsinə təxmin etmək üçün istifadə edilə bilər.

İkinci dərəcəli qeyri-xətti optik (NLO) xassələri olan üzvi molekullar tibbdə molekulyar açarlar, telekommunikasiya və məlumatların saxlanması kimi çoxsahəli tədqiqatlarda əhəmiyyətli roluna görə böyük maraq göstərilir. İstənilən qeyri-xətti optik xüsusiyyətlərə sahib olmaq üçün müəyyən elektron xüsusiyyətləri təsdiqləyən bir çox məlumat var. Hesablama üsulu ilə Gauss proqramı molekulun dipol momentindən (μ) $3 \times 3 \times 3$ matrisin müxtəlif komponentlərini verir. Dipol momenti, polyarlaşma qabiliyyəti, kiçik HOMO_LUMO enerji boşluğu və molekulun planarlığı qeyri-xətti optik xüsusiyyətlərə cavabdehdir. Molekulun dipol momenti (μ), qütbləşmə qabiliyyəti ($\alpha_{\text{cəmi}}$) və birinci dərəcəli hiperpolarizasiya qabiliyyəti ($\beta_{\text{cəmi}}$) müvafiq olaraq 6,287 Debye, $-28,54 \times 10^{-24}$ esu və $2,07 \times 10^{-30}$ esu təşkil edir.



Şəkil 2.2.7.4. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın molekulunun (XXV) ESP xəritəsi və b atom yükləri

DFT/B3LYP 6-311G metodunun əsas səviyyəsindən istifadə etməklə, birləşmənin Debye (D)-də dipol momenti (μ), qütbləşmə qabiliyyəti (α) və hiperpolarizasiyası (β)**

	esu ($\times 10^{-24}$)		esu ($\times 10^{-33}$)
α_{xx}	-25,42	β_{xxx}	591,056
α_{xy}	-1,669	β_{xxy}	674,217
α_{yy}	-29,84	β_{xyy}	900,283
α_{xz}	-0,509	β_{yyy}	-478,387
α_{zz}	-30,37	β_{xxz}	-454,158
α_{yz}	0,706	β_{xyz}	127,729
$\alpha_{\text{ümumi}}$	-28,54	β_{yyz}	118,384
$\Delta\alpha$	4,708	β_{xzz}	348,02
μ_x	4,925 D	β_{yzz}	-65,64
μ_y	-1,078 D	β_{zzz}	604,8
μ_z	-3,757	$\beta_{\text{ümumi}}$	2070,00
$\mu_{\text{ümumi}}$	6,287 D		

Ümumiyyətlə, üzvi materialların hesablanmış NLO xassələri eyni səviyyədə baza dəstində hesablanan karbamid ilə müqayisə edilir; qiymət $0,37 \times 10^{-30}$ -dur. Alınan XXV birləşmənin hiperpolarizasiya qabiliyyəti (β -total) karbamiddən xeyli yüksəkdir və bu, sintez etdiyimiz birləşmənin molekulunun NLO tətbiqləri üçün yaxşı material olduğunu aydın şəkildə təsdiqləyir.

2.2.8. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) molekulyar dokinqi

Molekulyar dokinq texnikası molekullar arasında molekullarası rabitə konformasiyasını təxmin edilməsində çox faydalıdır. Birləşmənin dokinq balı – 12,14 kkal/mol təşkil edir və DNT-nin kiçik yarığına bağlanır. Birləşmənin rabitə rejimi

elədir ki, maddə mərkəzdə yerləşir; mərkəzi 2-hidroksi-2-metiltsikloheksan-1,1-dikarbonitril halqası doğrudan azot əsasları üzərində yerləşdirilərkən etil formiat hissəsinə daha çox yaxındır.

Cədvəl 2.2.8.1.

Kinoksalin törəməsinin NBO analizi

n_A tipi	n_A -nın elektron konfigurasiyası	Orbitalın qarşılıqlı təsir növü	E(2) (kkal/mo l ilə)	$^{\circ}\text{H-D}^*$ ilə doluluq	$^{\circ}\text{H-D}^b$ -nin bağlanma qaydası
LP ₂ O ₃	s(38,01%)p(61,97%) d(0,02%)	LP(O ₂)- σ^* (O ₄ -H ₅)	2,20	0,01653	0,3941
LP ₂ O ₄	s(0,01%)p(99,95%) d(0,4%)	LP(O ₄)- σ^* (C ₅₂ -H ₅₃)	0,89	0,00640	0,3859
LP ₂ O ₃	s(0,05%)p(99,91%) d(0,04%)	LP(O ₃)- σ^* (C ₂₀ -H ₂₁)	1,81	0,01868	0,3699

Birləşmələrin qarşılıqlı təsirində Van der Waals təsirləri üstünlük təşkil edir. DNT ilə birləşmənin əhatələnmiş bağlanma rejmi və onun qarşılıqlı əlaqəsi Şəkil 2.2.8.1-də təqdim olunur.

Dərmanın mövcud olduğu yerdə reseptor DNT molekulunun əlaqələndirici qarşılıqlı təsirlərini və əlqələnmə rejminin dayanıqlılığını müəyyən etmək üçün 100 ns-də işin molekulyar dinamikasının stimulyasiyası aparılmışdır. Şəkil 2.2.8.2-də görüldüyü kimi həm DNT-nin, həm də birləşmənin stimulyasiya müddəti əhəmiyyətli dərəcədə bir sabitlik əldə etdiyi aşkar edilmişdir. DNT və birləşmələrin konformasiya sabitliyi orta kvadrat yayınma (RMSD) analizi ilə qiymətləndirilmişdir. DNT və birləşmə üçün RMSD 1 Å ətrafında dəyişir ki, bu da yüksək tarazlıq sisteminin göstəricisidir. 50 ns-ə yaxın birləşmənin RMSD-sində daha çox sabitlik əldə etmək üçün bir az konformasiya dəyişikliyinə uyğun gələn kiçik bir yayınma müşahidə edilmişdir. Daha sonra birləşmə üçün orta kvadrat yayınmanın qrafikinə vahid tipi və bərkidici konformasiyası göründü. DNT molekulu birləşmənin mövcudluğunda yüksək sabitlik səviyyəsinə malikdir. Bu məlumatlar yüksək molekullararası əlaqəni və güclü, sabit kompleksin formalaşmasını əks etdirir. Bundan əlavə, yerləşdirmə və

Həm Van der Vaals, həm də elektrostatik enerji təmiz rabitə enerjisi verməsinə səbəb olur. Sistemin tam həllolma enerjisi 15,56 kkal/mol, qeyri-polyar enerjisindən əlverişli enerji (– 9,48 kkal/mol) və polyar həllolma enerjisindən (25,04 kkal/mol) qeyri-əlverişlidir. Sistemin təxmin edilən ümumi bağlanma enerjisi – 26,82 kkal/mol təşkil edir. Kompleks üçün təxmin edilən müxtəlif bağlayıcı sərbəst enerji Cədvəl 2.2.8.2-də verilmişdir.

Uğurlu bir dərmana bənzər molekulun əsas xüsusiyyətlərindən biri də müəyyən müddətdə hər hansı bir orqanizmdə yaxşı sorulmasıdır. Bu, birləşmənin yaxşı paylanması və effektiv fəaliyyəti üçün maksimum konsentrasiyada hədəf olunan sahəyə çatmasını dəstəkləyir [228, s.159–168].

Cədvəl 2.2.8.2.

DNT-mürəkkəb kompleksi üçün MMGBSA bağlayan sərbəst enerjinin qiymətləndirilməsi

Enerji komponenti	Orta qiymət(kkal/mol)
Van der Vaals	-31,54
Elektrostatik	-10,84
Polyarlıq	25,04
Qeyri-polyarlıq	-9,48
DELTA G qaz	-42,38
DELTA G həlledici	15,56
Delta ümumi	-26,82

Həmçinin, dərmanın toksik olmaması lazımdır, çünki klinik sınaqlarda dərman molekulunun uğursuzluğu çox baha başa gəlir. Silikonda belə xassələrin təxmin edilməsi dərmanın kəşfi prosesini sürətləndirməyən uyğun dərman molekulunun seçilməsinə imkan verir [121, s.3935–3953]. Birləşmə Lipinski beşlik qaydasının, Qaus qaydası və Müegge qaydasının bütün parametrlərini yerinə yetirmək üçün təqdim edildi. Bununla belə, həm Veber, həm də Egan qaydalarında TPSA dəyərini pozaraq uğursuz olur. Yuxarıdakı qaydaların hər biri bir birləşmənin yaxşı bir dərman namizədi olmaq şansının olub-olmadığını təsnif etmək üçün öz kriteriyalarından istifadə edir.

Məşhur Lipinski beşlik qaydasına görə, birləşmə TPSA dəyəri tələb olunan diapazondadır və beləliklə, hüceyrədə daha yaxşı nüfuz etmək qabiliyyətinə malikdir və hədəf olunan fəaliyyət sahəsinə çatır. Birləşmənin molekulyar çəkisi 438,48 q/mol təşkil edir. Bu çəki təsdiq edir ki, birləşmə artırılmış udma dərəcəsi əldə edə bilər [38, s. 892–909]. Dönən rabitələrin, hidrogen rabitələrinin akseptorlarının, hidrogen rabitələrinin donorlarının, molyar refraktivlik və topoloji polyar səthinin sahəsinin (TPSA) sayı müvafiq olaraq 5, 7, 1, 117.23 və 141.69 Å²-dir. Birləşmənin LogP dəyəri 2,83-dür, bu, birləşmənin yaxşı udulmasını və nüfuz etməsini göstərir. Birləşmə hədlər daxilində TPSA dəyərində malikdir və hüceyrədən kənara axıdılması üçün, p-qlikoprotein üçün substrat olmayacaq. Müəyyən bir dərman kimi qaydalar parametrlərinin yerinə yetirilməsi və pozulması ilə bağlı təfərrüatlar Cədvəl 2.2.8.3-də verilmişdir.

Cədvəl 2.2.8.3.

Birləşmənin dərmana bənzərliyinin müxtəlif qaydalara tətbiqi analizi.

Parametrlər	Lipinski beşlik qaydası	Ghouse qaydası	Veber qaydası	Egan qaydası	Muegge qaydası
Molekulyar çəki	Var	Var	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	Var
LogP	Var	Var	Var	Var	Var
Hidrogen rabitəsinin donorlarının sayı	Var	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	Var
Hidrogen rabitəsinin akseptorlarının sayı	Var	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	VarZ
TPSA	Var	tətbiq edilmir	Yoxdu	yoxdu	Var
Molekulyar refraktivlik	tətbiq edilmir	Var	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir
Atomların sayı	tətbiq edilmir	Var	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir
Dönən rabitələr	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	Var	tətbiq edilmir	Var
Halqaların sayı	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	Var
Karbon sayı	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	Var
Heteroatomların sayı	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	tətbiq edilmir	Var

Nəticədə, etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat (XXV) benzaldehydin etilasetoasetat və malononitril ilə trixlorasetat turşusu iştirakında üçkomponentli kondensasiyası yolu ilə sintez edilmişdir və onun quruluşu rentgen analizi ilə sübut edilmişdir. Sonra bir neçə hesablamalı əlaqələnmə analizi aparıldı. Birincisi, xəritələnmiş Hirsfeld səthi analizi O-H...N tipli hidrogen əlaqəsi qarşılıqlı təsirinin kristal fazada olduğunu təsdiqləyir. Metil qrupun karbon atomları və hidroksil qrupun (O-H) oksigen atomu yüksək yüklər nümayiş etdirir. Nitril və keto qruplarının elektromənfı qruplar olduğu aşkar edilmişdir. Bundan əlavə, molekulun NLO və NBO analizləri XXV maddənin molekulunun daha ətraflı molekulyar xüsusiyyətlərini ortaya qoyur. Kompüter dəstəklı dərman analizi birləşmənin DNT molekuluna yaxşı bağlandığını nümayiş etdirdi. Dinamik olaraq, DNT ilə mürəkkəb birləşmə uyğunluğu sabit qalmış və Van der Vaals enerjisi ilə güclü qarşılıqlı təsir nümayiş etdirmişdir. Birləşmənin həmçinin daha yaxşı dərmana bənzər xüsusiyyətlərə və farmakokinetik profilə malik olduğu öyrənilmişdir; lakin, birləşmənin gələcəkdə optimallaşdırılması lazım olan toksiki kimyəvi xüsusiyyətləri araşdırılmalıdır.

2.3. Sintez edilən bəzi birləşmələrin antimikrob xassələrinin tədqiqi

Bildiyimiz kimi antibiotiklərin istehsalı əczaçılıq sənayesinin aparıcı sahələrindəndir. Antibiotiklərin də tərkibini müxtəlif qrup antimikrob preparatlar təşkil edir. Canlı orqanizmdə mikroorqanizmlərin fəaliyyəti çox geniş yayıldığından onlarla mübarizə aparmaq üçün yeni daha effektiv preparatların hazırlanması həmişə gündəmdədir. Məlumdur ki, mikroorqanizmlər (bakteriyalar, ibtidai parazitlər, göbələklər) faydalı və zərərli (patogen) olmaqla iki qrupa bölünür. Faydalı bakteriyalara misal olaraq bağırsağın çöpünü, paxlalı bitkilərin kökündə olan azot fiksasiya edən bakteriyaları, süd turşusu bakteriyalarını, maya və pensil göbələklərini, vaksinasıya məqsədi üçün istifadə edilən bakteriyaları və s. misal göstərmək olar. Lakin həyat fəaliyyətində faydalı bakteriyalardan daha çox zərərli bakteriyalarla qarşılaşırıq. Onların çox kiçik ölçülü olması (0,1-10 μm) onlar ilə

mübarizə aparmağı çətinləşdirir. Zərərli bakteriyalara misal olaraq dizenteriya, toksoplazma, vərəm, səpkili yatalaq, qarın yatalağı, skleroma, endokardit, qızılyel, cüzam, meningit, difteriya, botulizm, trixosefalyoz, skleroma, tetanus, xəylit və s xəstəliklərin törədicilərini göstərmək olar. Bu günə qədər kifayət qədər antibakterial preparatlar sintez edilsə də həmişə yenilərinə ehtiyac duyulmaqdadır. Çünki mikroorqanizmlər onların ələhinə tətbiq edilən preparatlara qarşı davamlı formalar yaradırlar. Bu da onlara qarşı yeni antimikrob preparatların tətbiqini zəruri edir.

Deyilənləri nəzərə alaraq sintez etdiyimiz bəzi maddələrin antimikrob xassələri Azərbaycan Tibb Universiteti və Bakı Dövlət Universiteti arasında bağlanmış elmi əməkdaşlığa dair müqaviləyə əsasən aparılan birgə tədqiqat işinin tərkib hissəsi kimi ATU- nun “Mikrobiologiya və immunologiya” kafedrasında tədqiq edilmişdir.

Bu məqsədlə adları aşağıda göstərilən maddələrin antimikrob xassələrinin tədqiqi seriyalarla durulaşdırma üsulu ilə öyrənilmişdir [102, s.391-394]..

1. Allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon) butanat (Maddə VII)
2. 2-(2-(2-triflürometilfenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dion (Maddə VI)
3. 2-(2-(4-flüorofenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dion (Maddə I)
4. 2-amin-4-(furan-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (Maddə XIV)
5. 2-amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (Maddə XII)
6. 2-Amin-4-(2-xlorfenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (Maddə XIII)

Bunun üçün hər bir maddələrin etil spirtində hazırlanmış 1%- li məhlulunun steril distillə suyunda aşağıdakı durulaşdırılması həyata keçirilmişdir: 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 (1, 2, 3, 4).

Bu maddələrin antimikrob təsiri geniş istifadə olunan spirt, furasilin, nitrofunginlə müqayisəli surətdə öyrənilmişdir. Test- kultura kimi Qram müsbət mikroorqanizmlərdən qızılı stafilokoklar (St. aureus), Qram mənfilərdən bağırsaq

çöpləri (*E. coli*), piqment əmələ gətirənlərdən göy- yaşıl irin çöpləri (*Ps. aeruginoza*), göbələklərdən isə *Kandida* cinsindən olan (*Cand. albicans*) götürülmüşdür. Bakteriyaları becərmək üçün ƏPA (ət- peptonlu aqar), göbələkləri becərmək üçün Saburo qidalı mühitindən istifadə edilmişdir.

Əkmələr bakteriyalar üçün 37°C temperaturu termostatda 24 saat, göbələklər üçün 28°C temperaturu termostatda 48 saat saxlanılmışdır.

Bütün təcrübələr kontrollarla da eyni cür qoyulmuşdur (etil spirti, furasilin, nitrofungin). Nəticələr cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 2.3.1.

Kontrol maddələrin antimikrob təsiri

Test kulturalar	Ekspozisiya müddəti (dəq)	Kontrol maddələr											
		Furasilin				Etil spirti				Nitrofungin			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
St. Aureus	10	-	+	+	+	-	+	+	+				
	20	-	+	+	+	-	+	+	+				
	40	-	+	+	+	-	+	+	+				
	60	-	+	+	+	-	+	+	+				
Ps. Aeruginoza	10	+	+	+	+	+	+	+	+				
	20	+	+	+	+	-	+	+	+				
	40	+	+	+	+	-	+	+	+				
	60	-	+	+	+	-	+	+	+				
E. coli	10	-	+	+	+	+	+	+	+				
	20	-	+	+	+	-	+	+	+				
	40	-	-	+	+	-	+	+	+				
	60	-	-	-	+	-	+	+	+				
Cand. Albicans	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	60	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+

Cədvəldən göründüyü kimi sintez olunmuş maddələr ümumilikdə antimikrob təsirlidir. Lakin hamısının *Candida albicans*-a təsiri tam fərqlidir, xüsusən maddə VII maddə I və maddə XIII 1:200 nisbətində 10 dəqiqəyə məhv etmişdir, 1:400 nisbətdə durulaşdırılmaları isə 40 dəqiqəyə onları məhv etmişdir, maddə XII isə 1:400 nisbətdə *Canididanı* 20 dəqiqəyə öldürmüşdür. Maddə VI və maddə XIV 1:200 nisbətdə onları 10 dəqiqəyə öldürmüşdür. Digər nisbətlərdə olan durulaşdırmalar göbələyin inkişafına heç 60 dəqiqəyə belə mənfi təsir etməmişdir. Bakteriyalara təsirinə gəlincə XII maddə daha aktiv bakterisid təsirlidir: 1:400 nisbətdə *St. Aureus*, *E.coli* və *Ps.aeruginozanı* 10

dəqiqəyə öldürmüşdür. VII maddə Qram mənfilərə 1:200 nisbətə 10 dəqiqəyə, stafilokoklara isə 20 dəqiqəyə öldürücü təsir göstərmişdir, VI maddə Qram mənfilərə daha passiv təsir göstərir: yalnız 1:100 nisbətə (1%-lisi) onları inkişafdan saxlayır, stafilokokları isə ancaq 1:200 nisbətə 10 dəqiqəyə öldürür. Maddə VI isə stafilokokları 1:400 nisbətə 40 dəqiqəyə inkişafdan saxlayır.

Cədvəl 2.3.2.

Sintez olunan maddələrin antimikrob təsiri

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

Qeyd: 1 (1:100), 2 (1:200), 3 (1:400), 4 (1:800) nisbətində durulaşmalardır.

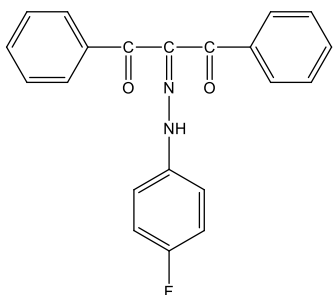
“+” tam bitməni göstərir.

“-” bitmənin olmamasını göstərir.

Aparılan təcrübələrə əsasən demək olar ki, V və VI maddələri aktiv antimikrob maddə hesab etmək olar.

III FƏSİL TƏCRÜBİ HİSSƏ

3.1. 2-(2-(4-halogenəvəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların (I- III) ümumi sintez üsulu

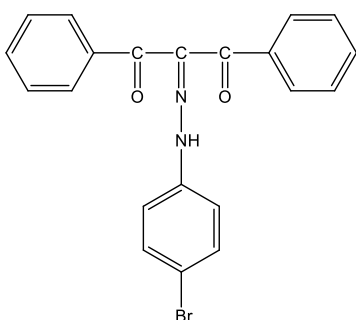


Maddə 1. 2-(2-(4-flüorfenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion (I). Məlum metodikaya əsaslanaraq

[217,c.14,s.797-803] üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (0.95 ml) p-flüor anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- ın 10 ml distillə suyunda məhlulu əlavə olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir. Həll olunmuş qarışıqın üzərinə

0,0225 mol (1,55 q) NaNO_2 - in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və mexaniki qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna (0°C) nəzarət etməklə qarışıqın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur 0°C - dən yuxarı qalxarsa qarışıqın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya 0°C - də 30 dəq. müddətində aparılır.

Sonra 0,00625mol (1.4q) 1,3-difenil-1,3 propandion, 0,00625mol (0,5125 q) CH_3COONa və 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq 0°C -yə qədər soyudulur və mexaniki qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki qarışıqın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası 0°C - də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu (I) filtr kağızında süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 73%). $T_{\text{ar}} = 119-121^\circ\text{C}$. Element analizi: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$; Hesablanan (%): C 72,83; H 4,33; N 8,09; F 5,49 Tapılan (%): C 76,79; H 4,28; N 8,11; F 5,52.

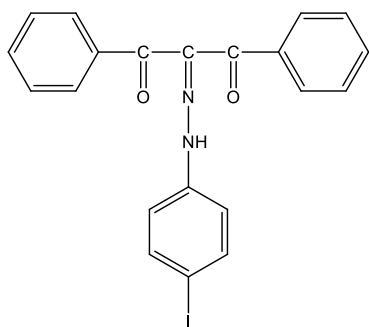


Maddə 2. 2-(2-(4-bromfenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion (II). Məlum metodikaya

əsaslanaraq [217,c.14,s.797-803] üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (1.08q) p-brom anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- ın 10 ml distillə suyunda məhlulu əlavə

olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir. Həll olunmuş qarışıqın üzərinə 0,0225 mol (1,55 q) NaNO_2 - in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və mexaniki qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna (0°C) nəzarət etməklə qarışıqın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur 0°C - dən yuxarı qalxarsa qarışıqın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya 0°C - də 30 dəq. müddətində aparılır. Sonra 0,00625mol (1.4q) 1,3-difenil-1,3 propandion, 0,00625mol (0,5125 q) CH_3COONa və 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq 0°C -yə qədər soyudulur və mexaniki qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki qarışıqın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası 0°C - də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu (II) filtr kağızında süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 72%). $T_{\text{er}} = 148-150^\circ\text{C}$.

Element analizi: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$; Hesablanan (%): C 61,91; H 3,68; N 6,87; Br 19,65 Tapılan (%): C 61,85; H 3,63; N 6,81; Br 19,60.



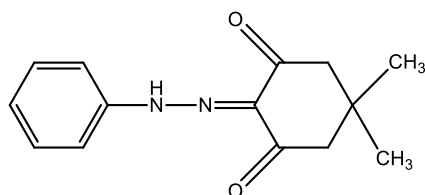
Maddə 3. 2-(2-(4-yodfenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion (III).

Məlum metodikaya əsaslanaraq [217,c.14,s.797-803] üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (1.37q) p-yod anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- ın 10 ml distillə suyunda məhlulu əlavə olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir.

Həll olunmuş qarışıqın üzərinə 0,0225 mol (1,55 q) NaNO_2 - in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və mexaniki qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna (0°C) nəzarət etməklə qarışıqın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur 0°C - dən yuxarı qalxarsa qarışıqın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya 0°C - də 30 dəq. müddətində aparılır. Sonra 0,00625mol (1.4q) 1,3-difenil-1,3 propandion, 0,00625mol (0,5125 q) CH_3COONa və 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq 0°C -yə qədər soyudulur və mexaniki qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki qarışıqın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası 0°C - də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu (III) filtr kağızında süzülür və

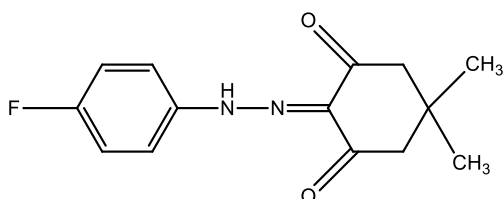
etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 70%). $T_{er} = 145-147^{\circ}C$. Element analizi: $C_{21}H_{15}N_2O_2$; Hesablanan (%): C 55,50; H 3,30; N 6,16; J 27,97 Tapılan (%): C 55,45; H 3,33; N 6,19; J 27,90.

3.2. 2-(2-(Feniləvəzli)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionların (IV-VI) ümumi sintez üsulları



Maddə 4. 5,5-dimetil-2(fenilhidrazon) tsikloheksan-1,3-dion(IV).

Məlum metodikaya əsaslanaraq [57,c.109,s.695-699] üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (0.58 ml) anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- ın 10 ml distillə suyunda məhlulu əlavə olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir. Həll olunmuş qarışıqın üzərinə 0,0225 mol (1,55 q) $NaNO_2$ - in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna ($0^{\circ}C$) nəzarət etməklə qarışıqın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur $0^{\circ}C$ -dən yuxarı qalxarsa qarışıqın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya $0^{\circ}C$ - də 30 dəq. müddətində aparılır. Sonra 0,00625mol (0.88q) 5.5-dimetilsikloheksan-1.3-dion, 0,00625mol (0,5125 q) CH_3COONa və 10 ml C_2H_5OH əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq $0^{\circ}C$ - yə qədər soyudulur və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki qarışıqın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası $0^{\circ}C$ - də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu (IV) filtr kağızında süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 69%). $C_{14}H_{16}N_2O_2$; Hesablanan (%): C 68,85; H 6,55; N 11,47. Tapılan (%): C 68,65; H 6,61; N 10,96.



Maddə 5. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion(V).

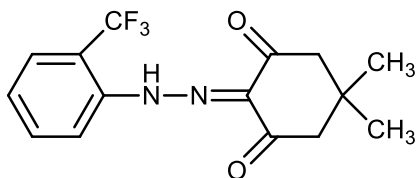
Məlum metodikaya əsaslanaraq [57,c.109,s.695-699] üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (0.95 ml) p-flüor anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- ın 10 ml distillə suyunda məhlulu əlavə olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir. Həll olunmuş qarışıqın

üzərinə 0,0225 mol (1,55 q) NaNO₂- in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna (0⁰C) nəzarət etməklə qarışıqın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur 0⁰C- dən yuxarı qalxarsa qarışıqın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya 0⁰C- də 30 dəq. müddətində aparılır. Sonra 0,00625mol (0,88q) 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion, 0,00625mol (0,5125 q) CH₃COONa və 10 ml C₂H₅OH əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq 0⁰C-yə qədər soyudulur və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki qarışıqın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası 0⁰C- də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış yeni reaksiya məhsulu (V) filtr kağızında süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 74%). T_{ər} = 198-200⁰C. Element analizi: C₁₄H₁₅N₂O₂F; Hesablanan (%): C 64,12; H 5,72; N 10,68; F 7,25. Tapılan (%): C 64,21; H 5,59; N 10,71, F 7,15. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: m.h.; 0,97-1,09 (6H, 2CH₃), 2,64-2,71 (4H, 2CH₂), 6,61-6,99 (4H, CH-Ph), 8,21 (1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: m.h. (;26. 2CH₃), 30,61 (C), 50,51-51,12 (2CH₂), 11,99-116,58 (4CH, Ph), 137,91 (C=N), 137,9 (C-NH), 156,92 (C-NH), 156,92 (C-F), 187,23 (2CO).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 0.99 m.h. (6H, 2CH₃), 2.65 m.h. (4H,CH₂), 6.61-6.99 m.h. (4H, CH-Ar), 7.1 m.h. (1H, NH).

¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆): 26.6 (C-CH₃) 50.0 (2CH₂), 115.4-116.3 (4CH, 4-fluor-Ar), 137.9 (C-NH), 137.9 (NH-N=C), 156.9 (F-C, Ar), 167.1 (N=C-Ar).

Maddə 6. 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (VI).



Üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (0,79ml) 2-triflüormetil anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- ın 10

ml distillə suyunda məhlulu əlavə olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir. Həll olunmuş qarışıqın üzərinə 0,0225 mol (1,55 q) NaNO₂- in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna (0⁰C) nəzarət etməklə qarışıqın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur 0⁰C- dən yuxarı qalxarsa qarışıqın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya

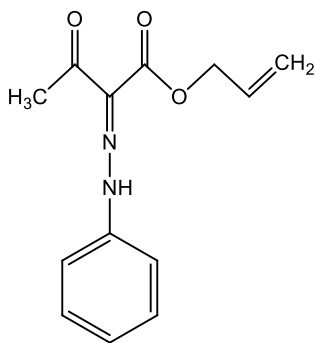
0°C- də 30 dəq. müddətində aparılır. Sonra 0,00625mol (0.88q) 5,5-dimetilsikloheksan-1.3-dion, 0,00625mol (0,5125 q) CH₃COONa və 10 ml C₂H₅OH əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq 0°C- yə qədər soyudulur və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki qarışığın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası 0°C- də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu (VI) filtr kağızında süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 73%). Element analizi: C₁₅H₁₅N₂O₂F₃; T_{er} = 100-102°C. Hesablanan (%): C 57,69; H 4,80; N 8,97; F 18,26; Tapılan (%): C 57,79; H 4,65; N 8,73; F 18,42.

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ, m.h.; 0.97-1.06 (6H, 2CH₃), 2.64-2.69 (4H, 2CH₂), 6.55-7.49 (4H, CH-Ph), 8.16 (1H, NH).

¹³C NMR(75MHz, DMSO-*d*₆): δ, m.h.; 26.71-27.12 (2CH₃), 29.94 (2C), 50.2-51.6 (2CH₂), 119.1-133.2 (4CH-Ph), 135.49 (C-CF₃), 137.34 (C-NH), 137.72 (C=N), 125.4 (CF₃), 187.01 (2CO).

3.3. Allil 3-oksobutanoat iştirakında diazolaşma reaksiyası (VII)

Maddə 7. Allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon) butanoatın sintezi (VII).



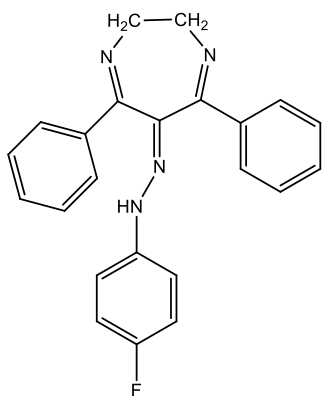
Üçboğazlı kolbaya 0,00625 mol (0.661 ml) anilin və 0,00625 mol (0,35q) KOH- in 10 ml distillə suyunda məhlulu əlavə olunur. Amin tam həll olaraq qələvi xassəli qarışıq əmələ gətirir. Həll olunmuş qarışığın üzərinə 0,0225 mol (1,55 q) NaNO₂- in 2ml distillə suyunda məhlulu əlavə edilir və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılır. Sistemin temperaturuna (0°C) nəzarət etməklə qarışığın üzərinə 2ml HCl məhlulu damcı-damcı əlavə olunur. HCl məhlulu əlavə edərkən temperatur 0°C- dən yuxarı qalxarsa qarışığın üzərinə distillə suyundan hazırlanmış buz parçaları əlavə edilir. Reaksiya 0°C- də 30 dəq. müddətində aparılır.

Sonra 0,00625mol (0,86 ml) allil 3-oksobutanoat, 0,00625mol (0,5125 q) CH₃COONa və 10 ml C₂H₅OH əlavə olunmuş qarışıq hazırlanır. Alınmış qarışıq 0°C- yə qədər soyudulur və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırılmaqla damcı-damcı əvvəlki

qarışıqın üzərinə əlavə olunur. Azobirləşmənin sintez reaksiyası 0°C- də 1 saat müddətində aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu (VII) filtr kağızında süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır (Çıxım 61%). Element analizi: C₁₃H₁₄N₂O₃; Hesablanan (%): C 63,42; H 5,69; N 11,38; Tapılan (%): C 63,51; H 5,56; N 11,39.

3.4. 2-(2-(4-halogenəvəzlifenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların etilendiamin əsasında 6-(2-(4-halogenəvəzlifenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin sintezi (VIII-X)

Maddə 8. 6-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepin (VIII).



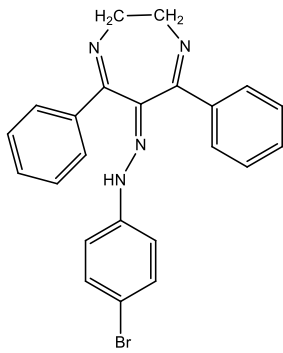
Üçboğazlı kolbada 2 mmol (0,692 mq) 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion 15-20 ml etanolda həll edilir. Üzərinə bir damcı qatı HCl əlavə olunaraq təxminən 50°C-yə kimi qızdırılır. Sonra 1 mmol (0,067 ml) etilendiamin əlavə olunaraq 1 saat maqnit qarışdırıcıda reaksiya aparılır. Alınan 6-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepin (XII) süzülür və yenidən

kristallaşma metodu ilə təmizlənir (Çıxım 73%).

Element analizi: C₂₃H₁₉N₄F; Hesablanan (%):C 74,59; H 5,13; N 15,13; F 5,13. Tapılan (%):C 74,51; H 5,06; N 15,20, F 5,15. T_{er.}=200-201°C; ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): 3.93 t (4H, 2CH₂), 6.78-7.12 d (4H, CH-4-flüor-Ar), 7.38 t (4H, CH-Ar), 7.46 t (2H, CH-Ar), 7.71 d (4H, CH-Ar), 8.01 s (1H, NH). ¹³C NMR(75MHz, DMSO-*d*₆): 48.7 (2CH₂), 114.9-116.1 (4CH, 4-flüor-Ar), 129.2-130.1 (10 CH, Ar), 138.9 (C-NH), 139.2 (2 N=C-C, Ar), 142.1 (NH-N=C), 156.9 (F-C, Ar), 167.1 (2 N=C-Ar).

Maddə 9. 6-(2-(4-bromfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepin (IX).

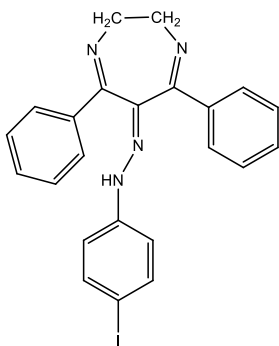
Ədəbiyyata əsaslanaraq [83,c.4,s. 601-606] üçboğazlı kolbada 2 mmol (0,814 mq) 2-



(2-(4-bromfenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion 15-20 ml etanolda həll edilir. Üzərinə bir damcı qatı HCl əlavə olunaraq təxminən 50°C-yə kimi qızdırılır. Sonra 1 mmol (0,067 ml) etilendiamin əlavə olunaraq 1 saat maqnit qarışdırıcıda reaksiya aparılır. Alınan 6-(2-(4-bromfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepin (IX) süzülür və yenidən kristallaşma metodu ilə təmizlənir (Çıxım 67%).

Element analizi: C₂₃H₁₉N₄Br; Hesablanan (%): C 64,03; H 4,40; N 12,99, Br 18,56. Tapılan (%): C 64,08; H 4,37; N 12,88, Br 18,62. T_{er} = 199-201°C ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): 3.92 t (4H, 2CH₂), 6.81-7.43 d (4H, CH-4-brom-Ar), 7.44 t (4H, CH-Ar), 7.51 t (2H, CH-Ar), 7.83 d (4H, CH-Ar), 8.07 s (1H, NH). ¹³C NMR(75MHz, DMSO-*d*₆): 48.5 (2CH₂), 118.9 (Br-C, Ar), 124.6-132.2 (4CH, 4-brom-Ar), 129.6-130.9 (10 CH, Ar), 139.5 (2 N=C-C, Ar), 142.3 (NH-N=C), 142.9 (C-NH), 167.3 (2 N=C-Ar).

Maddə 10. 6-(2-(4-yodfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepin (X)



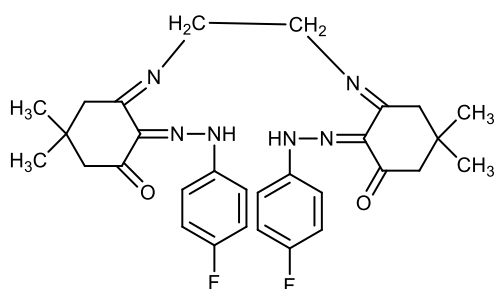
Ədəbiyyata əsaslanaraq [83,c.4,s. 601-606] üçboğazlı kolbada 2 mmol (0,908 mq) 2-(2-(4-yodfenil) hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dion 15-20 ml etanolda həll edilir. Üzərinə bir damcı qatı HCl əlavə olunaraq təxminən 50°C-yə kimi qızdırılır. Sonra 1 mmol (0,067 ml) etilendiamin əlavə olunaraq 1 saat maqnit qarışdırıcıda reaksiya aparılır. Alınan 6-(2-(4-yodfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepin (X) süzülür və yenidən kristallaşma metodu ilə təmizlənir (Çıxım 63%).

Element analizi: C₂₃H₁₉N₄I; Hesablanan (%): C 57,74; H 3,97; N 11,71, I 26,56. Tapılan (%): C 57,77; H 3,92; N 11,76, I 26,42. T = 198-200°C; ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): 3.94 t (4H, 2CH₂), 6.56-7.38 d (4H, CH-4-yod-Ar), 7.54 t (4H, CH-Ar), 7.56 t (2H, CH-Ar), 7.89 d (4H, CH-Ar), 8.06 s (1H, NH). ¹³C NMR(75MHz, DMSO-*d*₆): 48.6 (2CH₂), 91.3 (I-C, Ar), 121.5-132.6 (4CH, 4-yod-Ar), 129.4-131.3 (10 CH, Ar), 139.4 (2 N=C-C, Ar), 141.7 (NH-N=C), 141.9 (C-NH), 167.4 (2 N=C-Ar).

3.5. 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dionun etilendiamin əsasında (3Z, 3'Z)-3,3'-(etan-1,2-dibis(azanililiden))bis(2-(2-4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksanonun sintezi (XI)

Maddə 11. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın sintezi (XI).

Üçboğazlı kolbada 2 mmol (0,524 mq) 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-



dimetilsikloheksan 1,3-dion (VI) 15-20 ml etanolda həll edilir. Üzərinə bir damcı qatı HCl əlavə olunaraq təxminən 50°C-yə kimi qızdırılır. Sonra 1 mmol etilendiamin əlavə olunaraq 1 saat maqnit qarışdırıcıda reaksiya aparılır. Alınan

(5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)] bis{5-[2-(4-flüorofenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidrat (XI) süzülür və yenidən kristallaşma metodu ilə təmizlənir (Çıxım 59%). Element analizi: C₃₀H₃₄N₆O₂F₂; Hesablanan (%): C 65,93; H 6,22; N 15,38; F 6,59; Tapılan (%): C 65,77; H 6,41; N 15,52; F 6,50.

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ, m.h.; 0.99-1.08 (12H, 4CH₃), 1.43-1.49 (4H, 2CH₂), 2.61-2.69 (4H, 2CH₂), 2.69 (4H, 2CH-N), 6.63 (4H, CH-Ph), 6.94 (4H, CH-Ph), 8.47 m.h. (2H, NH). ¹³C NMR(75MHz, DMSO-*d*₆): δ, m.h.; 26.51-27.12 (4CH₃), 30.41 (2C) 41.93-50.21 (4CH₂), 62.91-62.71 (2CH₂-N), 115.31-116.52 (8CH-Ph), 137.71(2C=N-NH), 138.61(2C-NH), 155.23(2C=N-CH₂), 157.14 (2C-F), 186.45 (CO).

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

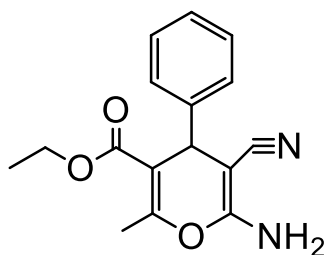
Optiki aktiv 4H-piranların sintezinə dair ədəbiyyatda müxtəlif sintetik yanaşmalara əsaslanaraq [72, s. 4300-4312], [108,c. s. 188-196] kolbada müvafiq aldehid (1mmol), malonnitril (1,1mmol) və 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (1mmol), katalizator kimi biz fərqli optiki aktiv α-amin turşular (L-qlutamin turşusu, L-sistein, L-arginin) götürdük. Miqdari olaraq 0,1mmol optiki aktiv α-amin turşular

(L-qlutamin turşusu, L-sistein, L-arginin) götürülür. Həllədicisi kimi 8-10 ml qliserin və ya spirtədən istifadə olunur. Reaksiya adi otaq temperturunda maqnit qarışdırıcıda aparılır. Alınmış reaksiya məhsulu filtr kağızından süzülür və etanolda yenidən kristallaşdırılır. Hər bir reaksiya çıxımı daha çox L-qlutamin turşusu iştirakında olmuşdur.

3.7. Etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) ümumi sintez metodu

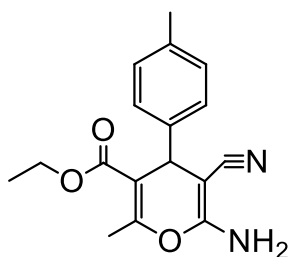
Müvafiq olaraq kolbada aldehid (5mmol), malonitril (5,5mmol), asetisirkə efiri (5mmol), 0,5mmol optiki aktiv α -amin turşusu katalizator kimi götürülür. Həllədicisi olaraq 8-10 ml qliserindən istifadə olunur. Reaksiya otaq temperaturunda maqnit qarışdırıcıda aparılır. Alınan reaksiya məhsulu etanolda filtr olunur və yenidən kristallaşdırılır.

Maddə 17. Etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-fenil-4H-piran-3-karboksilat (XVII)



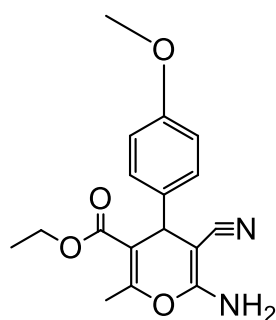
IR(KBr):3402.49 (NH₂), 3329.96 (NH₂), 2972.32 (C-H), 2190.34 (C≡N), 1692.10 (C=O), 1652.27, 1609.54, 1375.88, 1259.12, 1120.31, 1062.19 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =1.21-1.30 (3H, CH₃, t), 2.50 (3H, CH₃, s), 3.81-4.05 (2H, CH₂, q), 4.60 (H, CH, s), 6.26 (2H, NH₂, s), 7.67-7.88 (5H, H-Ar, m) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ =12.53, 15.37, 55.53, 61.81, 108.85, 119.22, 125.51, 125.72, 127.53, 127.78, 142.85, 152.53, 154.37, 166.85 ppm.

Maddə 18. Etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-(p-tolil)-4H-piran-3-karboksilat (XVIII)



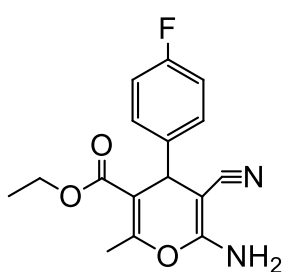
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =1.31- 1.35 (3H, CH₃, t), 2.12 (3H, CH₃, s), 3.93- 4.05 (2H, CH₂, q), 4.44 (H, CH, s), 6.83 (2H, NH₂, s), 7.07-7.57 (4H, H-Ar, d,d) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ =14.59, 17.61, 21.43, 38.13, 58.36, 61.48, 107.31, 119.58, 128.36, 135.99, 141.51, 155.63, 159.87, 165.71 ppm.

Madda 19. Etil-6-amin-5-sian-4-(4-metoksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilat (XIX)



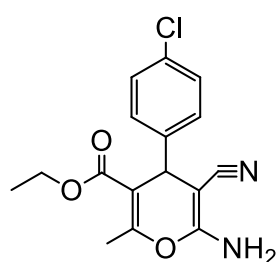
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta=1.31-1.35$ (3H, CH_3 , t), 2.12 (3H, CH_3 ,s), 3.74 (CH_3 , s), 3.93–3.4 (2H, CH_2 , q), 4.44 (H, CH, s), 6.83 (2H, NH_2 , s), 6.91–7.10 (4H, H-Ar, d, d) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 14.59, 17.61, 38.45, 55.25, 56.48, 61.64, 108.25, 114.30, 119.58, 130.90, 136.73, 155.38, 157.85, 159.72, 165.25$ ppm.

Madda 20. Etil-6-amin-5-sian-4-(4-fluöfenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilat (XX)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1.13-1.24$ (3H, CH_3 , t), 2.46 (3H, CH_3 , s), 4.02-4.07 (2H, CH_2 , q), 4.34 (H, CH, s), 6.91 (2H, NH_2 , s), 7.12–7.43 (4H, H-Ar, d, d) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13.81, 17.61, 37.93, 56.81, 61.48, 107.31, 115.77, 119.14, 130.90, 139.45, 155.72, 159.12, 159.26, 165.14$ ppm.

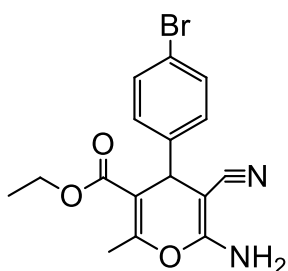
Madda 21. Etil-6-amin-4-(4-xlorfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilat (XXI)



IR (KBr): 3409.17 (NH_2), 3332.69 (NH_2), 2979.48 (C–H), 2193.69 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1693.41 ($\text{C}\equiv\text{O}$), 1650.55, 1609.34, 1489.39, 1335.42, 1266.26, 1174.09, 1120.47 cm^{-1} . $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 1.01-1.09$ (3H, CH_3 ,t), 2.50 (3H, CH_3 , s), 3.81-4.03 (2H, CH_2 , q), 4.28 (H, CH, s), 6.26 (2H, NH_2 , s), 7.29–7.52 (4H, H-Ar, d, d) ppm. $^{13}\text{CNMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 14.33, 17.37, 38.18, 58.53, 61.65, 107.85, 118.82, 128.54, 128.72, 130.53, 130.78, 131.51, 141.88, 155.55, 158.67, 165.85$ ppm.

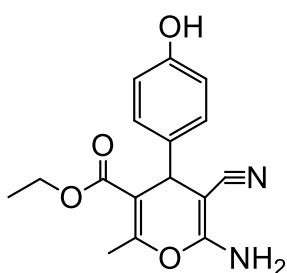
Madda 22. Etil-6-amin-4-(4-bromfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilat (XXII)

IR (KBr): 3408.10 (NH_2), 3330.18 (NH_2), 2979.27 (C–H), 2194.09 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1689.50 ($\text{C}\equiv\text{O}$), 1645.77, 1608.19, 1483.62, 1374.06, 1262.54, 1180.44, 1068.31 cm^{-1} . $^1\text{HNMR}$



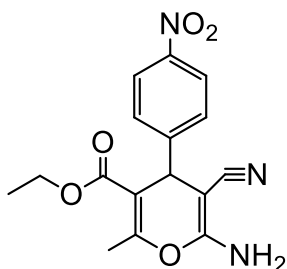
(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.31–1.39 (3H, CH₃, t), 2.29 (3H, CH₃, s), 3.88–4.00 (2H, CH₂, q), 4.55 (H, CH, s), 6.96 (2H, NH₂, s), 7.29–7.89 (4H, H-Ar, d, d) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.39, 17.33, 38.15, 58.42, 61.54, 107.84, 119.15, 131.25, 131.51, 143.58, 156.50, 159.25, 165.41 ppm.

Maddə 23. Etil-6-amin-5-sian-4-(4-hidroksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilat (XXIII)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.84–0.89 (3H, CH₃, t), 2.25 (3H, CH₃, s), 3.77–3.87 (2H, CH₂, q), 4.24 (H, CH, s), 6.59 (2H, NH₂, s), 6.71–6.90 (4H, H-Ar, d, d), 9.09 (OH, s) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.25, 17.00, 37.52, 58.29, 61.48, 107.87, 115.31, 119.15, 131.24, 136.61, 155.14, 156.77, 159.20, 164.92 ppm.

Maddə 24. Etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-(4-nitrofenil)-4H-piran-3-karboksilat (XXIV)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.13–1.24 (3H, CH₃, t), 2.40 (3H, CH₃, s), 3.94–4.01 (2H, CH₂, q), 4.28 (H, CH, s), 6.88 (2H, NH₂, s), 7.50–8.11 (4H, H-Ar, d, d) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.84, 17.61, 38.47, 58.05, 61.48, 107.91, 119.58, 124.03, 127.03, 144.60, 150.69, 155.74, 159.68, 165.58

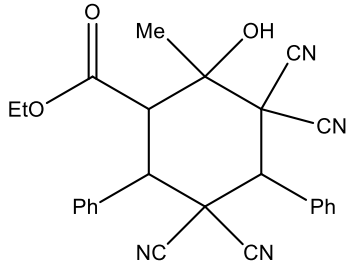
3.8. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) sintezi

Mexaniki qarışdırıcı ilə təchiz olunmuş dairəvi dibli kolba 0,102 ml (1 mmol) benzaldehyd, 0,07 q (1 mmol) malononitril, 0,127 mL (1 mmol) asetosirkə efiri, 25 mq trixlorasetat turşusu və 10 ml etanol əlavə edilmişdir. Qarışıq otaq temperaturunda 7-9 saat ərzində qarışdırıldı. Alınan çöküntü süzüldü, etanol ilə yuyuldu, quruduldu və sulu etanoldan yenidən kristallaşdırıldı.

İzolyasiya edilmiş birləşmələrin təmizliyi eluent kimi etil asetat-benzoldan (1:3) istifadə etməklə Sorbfil lövhələrində NTX ilə yoxlanılmışdır; ləkələr yod buxarı altında

görüntülənib.

Maddə 25. Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil- 4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXX) sintezi.



Çıxım 63%, T_{ar} 120–124°C. Tapılan %: C 71.29; H 5.09; N 12.72. $C_{26}H_{22}N_4O_3$. Hesablanan, %: C 71.23; H 5.02; N 12.78.

NƏTİCƏLƏR

1. Metilenaktiv birləşmələrin müxtəlif halogenəvəzli aromatik aminlərlə qarşılıqlı təsirindən ketohidrazonlar sintez edilmiş və alınan birləşmələrin molekulyar quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur.
2. Sintez olunan yeni ketohidrazonlar üçün molekulyar dokinq metodu ilə müqayisəli hesablamalar, DFT hesablamaları, Hirşfeld səth analizi, ADMET tədqiqatları aparılmış və COX-2-yə qarşı bioloji aktivliyi araşdırılmışdır.
3. Sintez olunan ketohidrazonların etilendiaminlə reaksiyası araşdırılmış və müəyyən olunmuşdur ki, dibenzoilmetanla əsasında alınan ketohidrazonlar 1,4-diazepinlərin sintezinə gətirib çıxarır. Sintez olunan birləşmələrin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir.
4. Metilenaktiv birləşmələrin xiral üzvi katalizatorlar α - aminturşular iştirakında malonnitril və müxtəlif aromatik aldehidlərlə çoxkomponentli kondensləşməsi nəticəsində optiki aktiv 4H-piran törəmələri sintez olunmuş, quruluşları RQA metodu və NMR spektroskopiya metodu ilə təsdiq olunmuş, xüsusi dönmə bucaqları AUTOPOL III polyarimetrində təyin edilmişdir.
5. Optiki aktiv 4H- benzopiranlar asetilxolinesteraza (AChE), butirilxolinesteraza (BChE), β - qlioksidaza fermentləri həmçinin karbonanhidraz I, II izoenzimlərin inhibitoru kimi xassələri tədqiq edilmiş və onların antiepileptik, antidiabetik və antixolinergik potensiala malik olduğu müəyyən olunmuşdur. Həmçinin optiki aktiv 4H- piranlar yanacağa antioksidant əlavə olaraq tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, bu birləşmələr yüksək antioksidant xassələrə malikdirlər.
6. İlk dəfə olaraq bizim tərəfimizdən trixlorsirkə turşusu iştirakında benzaldehidin, asetosirkə efiri və malonnitrillə kondensləşməsindən yeni bir istiqamət üzrə ədəbiyyatda məlum olmayan etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat sintez edilmiş, quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və molekulyar dokinq metodu əsasında Dana Timus DNT-də rabitə hesablamaları ilə analizi aparılmış və farmakoloji xassələri müəyyən edilmişdir.
7. Sintez olunan bəzi birləşmələr Qram müsbət və Qram mənfi mikroorqanizmlərə

qarşı antimikrob maddə kimi sınaqdan keçirilmiş və onların bir sıra dərman preparatları ilə müqayisədə daha effektiv antimikrob xassəyə malik olduğu müəyyən olunmuşdur.

İSTİFADƏ OLUNMUŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Məhərrəmov A.M. Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında optiki aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin sintezi / A.M.Məhərrəmov A.Z.Sadiqova, B.A.Qurbanova [və b.] // Bakı Dövlət Universiteti xəbərləri, – 2017. №1, – s. 5-11. (4)
2. Məhərrəmov, A.M. β - Diketonlar əsasında 2-(2-(4-halognəvəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların sintezi və quruluşu / A.M. Məhərrəmov, A.Z.Sadiqova, L.T.Rüstəmov [və b.] // Kimya Problemləri, – 2016. №3, – s. 325-328. (9)
3. Abdalla A.M. Multicomponent Synthesis of Novel bis (2-amino-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile) Derivatives Linked to Arene or Heteroarene Cores / A.M. Abdalla, A.H.M. Elwahy, I.A. Abdelhamid // Current Organic Synthesis, – 2016. 13, – p. 601-610. (214)
4. Abdolmohammadi, S. Novel and efficient catalysts for the one-pot synthesis of 3,4- dihydropyrano [c] chromene derivatives in aqueous media / S. Abdolmohammadi, S. Balalaie // Tetrahedron Letters – 2007. v. 48, – p. 3299-3303. (47)
5. Adams, D.J. Chemistry in Alternative Reaction Media / D.J. Adams, P.J. Dyson, S.J. Tavener // Wiley-VHC, Weinheim, – 2004. v. 43, № 17, – p. 2195-2196. (33)
6. Akbarzadeh, T. 2-Amino-3-cyano-4-(5-arylisoxazol-3-yl)- 4H-chromenes: Synthesis and In vitro Cytotoxic Activity / T. Akbarzadeh, A. Rafinejad, J.M. Mollaghasem [et al.] // Archive der Pharmazie Chemistry in Life Sciences – 2012. v. 345, – p. 386-392. (40)
7. Akıncıoğlu, A. Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors / A. Akıncıoğlu, Y. Akbaba, H. Göçer [et. al] // Bioorganic and Medical Chemistry, – 2013. 21, – p. 1379-1385. (139)
8. Aksu, K. Antioxidant activity, acetylcholinesterase, and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel ureas derived from phenethylamines / K. Aksu, B.

- Ozgeris, P. Taslimi [et. al] // *Archive der Pharmazie* – 2016. 349, – p. 944-954. (179)
9. Aksu, K. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of sulfamides structurally related to dopamine / K. Aksu, M. Nar, M. Tanç [et. al] // *Bioorganic and Medical Chemistry*, – 2013. 21, – p. 2925-2931. (140)
 10. Al-Mousawi, S.M. Green synthetic approaches: Solventless synthesis of polyfunctional substituted aromatics as potential versatile building blocks in organic synthesis utilizing enamines and enaminonitriles as precursors / S.M. Al- Mousawi, M.S. Moustafa, M.H. Elnagdi // *Green Chemistry Letters and Reviews*, – 2011. v. 4, – p. 185-193. (61)
 11. Al-Matar, H.M. Green one pot solvent free synthesis of pyrano[2,3-c]-pyrazoles and pyrazolo[1,5-a]pyrimidines / H.M. Al-Matar, K.D. Khalil, A.Y. Adam [et al.] // *Molecules*, – 2010. v. 15, – p. 6619-6620. (58)
 12. Alonso F., Solvent- and catalyst-free regioselective hydrophosphanation of alkene / F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy [et. al] // *Green Chemistry* – 2012. v. 14, – p. 2699-2702. (202)
 13. Al-Zaydi, K.M. Green chemistry: A facile synthesis of polyfunctionally substituted thieno[3,4-c]pyridinones and thieno[3,4-c]pyridazinones under neat reaction conditions / K.M. Al-Zaydi, R.M. Borik, R.A. Mekheimer // *Ultrasonics Sonochemistry*, – 2010. v. 17, – p. 909-915. (59)
 14. Ananikov V.P. Challenges in the development of organic and hybrid molecular systems / V.P. Ananikov, K.I. Galkin, M.P. Egorov [et. al] // *Mendeleev Communications*, – 2016. 26(5), – p. 365-274. (211)
 15. Anderson, D. R. Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase- activated protein kinase 2 (MK-2) / D.R. Anderson, S. Hegde, E. Reinhard [et. al]. // *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, – 2005. v.15, № 6, – p. 1587-1590. (97)
 16. Armesto, D. Synthesis of cyclobutenes by the novel photochemical ring contraction of 4-substituted 2-amino-3,5-dicyano-6-phenyl-4H-pyrans, / D.

- Armesto, W.M. Horspool, N. Martin [et. al] // *Journal Organic Chemistry*, – 1989. 54, – p. 3069-3072. (116)
17. Babu N.S. A heterogeneous strong basic Mg/La mixed oxide catalyst for efficient synthesis of polyfunctionalized pyrans / N.S. Babu, N. Pasha, K.T. Rao [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2008. v. 47, – p. 2730-2733. (66)
 18. Bagley, M.C. Rapid synthesis of VX-745: p38 MAP kinase inhibition in Werner syndrome cells / M.C. Bagley, T. Davis, M.C. Dix [et al.] // *Bioorganic and Medical Chemistry Letters* – 2007. v. 17, – p. 5107. (31)
 19. Balalaie, S. DABCO-catalyzed efficient synthesis of naphthopyran derivatives via one-pot three-component condensation reaction at room temperature / S. Balalaie, S. Ramezanpour, M. Bararjanian [et al.] //, *Synthetic Communication*, – 2008. v. 38, – p. 1078-1089. (56)
 20. Ballini, R. Three- component process for the synthesis of 2-amino-chromenes in aqueous media / R. Ballini, G. Bosica, M.L. Conforti [et al.] // *Tetrahedron* – 2001. v. 57, № 7, – p. 1395-1398. (35)
 21. Banerjee, S. A green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst / S. Banerjee, A. Horn, H. Khatri [et al.] // *Tetrahedron Letters* – 2011. v. 52, – p. 1878-1881. (48)
 22. Banerjee, S. green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst / S. Banerjee, A. Horn; H. Khatri [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2011. v. 52, – p. 1878-1881. (70)
 23. Banerjee, S. One-step, three –component synthesis of highly substituted pyridines using silica nanoparticle as reusable catalyst / S. Banerjee, G. Sereda // *Tetrahedron Letters* – 2009. v. 50, – p. 6959-6962. (85)
 24. Banerjee, S. Pd-MCM-48: a novel recyclable heterogeneous catalyst for chemo- and regioselective hydrogenation of olefins and coupling reactions / S. Banerjee, V. Balasanthiran, R.T. Koodali, G. Sereda // *Organic Biomolecular Chemistry*, – 2010. v. 8, – p. 4316-4321. (86)

25. Banerjee, S. Remacable catalytic activity of silica in the bic-Michael addition of active methylene compounds to conjugated alkenes / S. Banerjee, S. Santra // *Tetrahedron Letters* – 2009. v. 50, – p. 2037-2040. (84)
26. Bhat, S.D., Mesoporous molecular sieve (MCM-41)–filled sodium alginate hybrid nanocomposite membranes for pervaporation separation of water–isopropanol mixtures / S.D. Bhat, B.V.K. Naidu, G.V. Shanbhag [et. al] // *Separation and Purification Technology* – 2006. v. 49, – p. 56-63. (103)
27. Bhattacharyya, P. Nano crystalline ZnO catalyzed one pot multicomponent reaction for an easy access of fully decorated 4H-pyran scaffolds and its rearrangement to 2-pyridone nucleus in aqueous media / P. Bhattacharyya, K. Prodhan, S. Paul [et al.] // *Tetrahedron Letters* –2012. v. 53, – p. 4687-4691. (46)
28. Bonsignore, L Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives / L. Bonsignore, G. Loy, D. Secci [et al.] // *European Journal Medical Chemistry*, – 1993. v. 28, – p. 517-520. (89)
29. Boztaş, M. Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes I, II, IX, and XII inhibitory effects of dimethoxy-bromophenol derivatives incorporating cyclopropane moieties / M. Boztaş, Y. Çetinkaya, M. Topal [et. al] // *Journal Medical Chemistry*, – 2015. 58, – p. 640-650. (143)
30. Brahmachari, G. Facile and one-pot acces to diverse and densleyfuntionalized 2-amino-3-cyano-4H-pyrans and pyran-annulated heterocyclic scaffolds via an eco-friendly multicomponent reaction at room temperature using urea as a novel organo-catalyst / G. Brahmachari, B. Banerjee // *ACS. Sustainable Chemistry and Engineering*, – 2014. 2, – p. 411-422. (134)
31. Chanda A., Organic Synthesis “On Water” / A. Chanda, V.F. Valery // *Chemical Review* – 2009. v. 109, – p. 725-748. (199)
32. Chico, L.K. Targeting protein kinases in central nervous system disorders / L.K. Chico, L.J. Van Eldik, D.M. Watterson // *Nature reviews Drug discovery*, – 2009. 8(11), – p. 892-909. (178)

33. Choi J.W., Uridine protects cortical neurons from glucose deprivation-induced death: possible role of uridine phosphorylase/ J.W. Choi, C. Y Shin, M. S. Choi [et. al] // *Journal Neurotrauma*, – 2008. v. 25, – p. 695-707. (200)
34. D'souza D.M., Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis / T.J.Muller // *Chemical Society Review*, – 2007. v. 36, – p. 1095-1108. (29)
35. Dax, S.L. Multi-component methodologies in solid- phase organic synthesis / S.L. Dax, J.J. McNally, M.A. Youngman // *Current Medical Chemistry*, – 1999. v. 6, № 3, –p. 255-270. (34)
36. Daina, A. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Scientific Reports* – 2017, (January), – p. 1-13. (173)
37. Daina, A., SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Nucleic Acids Res.*, – 2019. v.47, – p. 357-364. (227)
38. Daqing Shi, KF- Monmorillonite-catalyzed Michael Addition Reaction of Malononitrile to α , β - Unsaturated Ketones / Shi Daqing, Nan Wu, Qiya Zhuang // *Chinese Journal Chemistry* –2009. v. 27, – p. 169-173. (41)
39. Dalko P. I., In the Golden Age of Organocatalysis / P.I. Dalko, L. Moisan // *Angewandte Chemie International Edition* – 2004. 43, – p. 5138-5175. (207)
40. Danishefsky, S.J. Total synthesis of zincophorin / S.J. Danishefsky, H.G. Selnick, R.E. Zelle [et. al] // *Journal of the American Chemical Society*, – 1988. v. 110, – p. 4368-4378. (126)
41. Das B. Simple, Efficient, and Catalyst-Free Synthesis of (2-Amino-4H-1-benzopyran-4-yl)phosphonates in Polyethylene Glycol / B. Das P. Balasubramnyam, G.C. Reddy [et. al] // *Helvetica Chimical Acta* – 2011. 94, – p. 1347-1350. (210)
42. Dekamin, M. G., Potassium phthalimide-N-oxyl: a novel, efficient, and simple organocatalyst for the one-pot three-component synthesis of various 2-amino-4H-

- chromene derivatives in water / M.G. Dekamin, M. Mohammad Eslami, A. Maleki // *Tetrahedron*, – 2013. v. 69, – p. 1074-1085. (95)
43. Demchuk, D.V., “On Water” Knoevenagel Condensation of Isatins with Malononitrile / D.V. Demchuk, M. N. Elinson and G. I. Nikishin // *Mendeleev Communication*, – 2011. v. 21, – p. 224. (101)
 44. DeSimone R.W., Privileged structures: applications in drug discovery / R.W. DeSimone, K.S. Currie, S.A. Mitchell [et. al] // *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, – 2004. 7, – p. 473-494. (208)
 45. Devi, I. Sodium bromide catalyzed one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans via a three-component cyclocondensation under microwave irradiation and solvent free condition / I. Devi, P.J. Bhuyan // *Tetrahedron Letters* – 2004. v. 45, – p. 8625-8627. (38)
 46. Domling, A. Multicomponent Reactions with Isocyanides / Domling A., I.Ugi, Andrew // *Angewandte Chemie International Edition*, – 2000, v. 39, – p. 3168-3210. (27)
 47. Domling, A., Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry, *Chemical Reviews* – 2006. 106, – p. 17-89. (130)
 48. Eberhardt, J. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and optimization, and multithreading / J. Eberhardt, D. Santos-Martins, A.F. Tillack [et. al] // *Journal of Chemical Information Modeling* – 2021. v. 61, – p. 3891-3898. (224)
 49. El-Agrody A. M. Synthesis of 9-Methoxy and 9-Acetoxy-3-amino-1-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[f]chromene-2-carbonitriles via 2-(Imino-piperidin-1-yl-methyl)-3-(4-methoxyphenyl)acrylonitrile as Intermediate / A.M. El-Agrody, F.A. Eid, H.A. Emam [et. al] // *Zeitschrift für Naturforschung B*, – 2002. 57, – p. 579-585. (205)
 50. Elnagdi, M. Organocatalysis in synthesis: L-Proline as an enantioselective catalyst in the Sythesis of pyrans and thiopyrans / M. Elnagdi, N.S. Al-Hokbany // *Molecules*, – 2012. v. 17, – p. 4300-4312. (72)

51. Eruygur, N. Screening the in vitro antioxidant, antimicrobial, anticholinesterase, antidiabetic activities of endemic *Achillea cucullata* (Asteraceae) ethanol extract / N. Eruygur, M. Ataş, M. Tekin [et. al] // *South African Journal of Botany*, – 2018. 120, – p. 141-145. (147)
52. Ewa Opozda / *International renal-cell cancer study IV*// Jagiellonian University, - Poland, – 1995. – p. 601-605. (24)
53. Ewa Opozda, Sythesis and Spectral Characterization of 6-arylazo-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepines and 3,10-diarylazo-4,9-dimethyl-5,8-diaza-3,9-dodecadiene-2,11-diones / Ewa Opozda, Ewa Sledziewska // *Journal für Praktische Chemie*, 1991. v.333, – p. 601-606. (83)
54. Forli, W. AutoDock Version 4.2., A Force Field with Discrete Displaceable Waters and Desolvation Entropy for Hydrated Ligand Docking / W. Forli, A.J. Olson // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2012. 55, – p. 623-638. (167)
55. Frisch, M.J., Gaussian 16, Revision C.01/C.02 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel [et. al] // Wallingford, CT, USA, – 2016. (229)
56. Gaikwad D.S., An efficient multi-component synthesis of (2-amino-3-cyano-4H-chromen-4-yl) phosphonic acid diethyl ester / D.S. Gaikwad, K.A. Undale, T.S. Shaikh [et. al] // *Comptes Rendus Chimie* – 2011. v. 14, – p. 865-868. (197)
57. Ganem, B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design // *Accounts of Chemical Research Journal*, – 2009. v. 42, – p. 463-472. (28)
58. Gao Y. J., Enantioselective organocatalytic Michael-hemiketalization catalyzed by a trans-bifunctional indanethiourea catalyst / Y.J. Gao, Q. Ren, S.-W. Ang [et. al] // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2011. v. 9, – p. 3691-3697. (198)
59. Garibov, E.N. Cyclic thiocarbamides as inhibitors of cumene oxidation / E.N. Garibov, I.A. Rzayeva, N.G. Shikhaliev [et. al] // *Journal of Applied Chemistry*, – 2009. 83(4), – p. 655–659. (160)
60. Gawinecki, R. Stability of 1-phenacylpyridinium and 1-(2-hydroxy-2-phenylvinyl)pyridinium cations / R. Gawinecki, H. Janota, B. Osmialowski // *Polish Chemical Society* – 2003. 77, – p. 169-177. (218)

61. Genheden, S. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities, *Expert Opinion on Drug Discovery* / S. Genheden, U. Ryde // – 2015. 10(5), – p. 449-461. (172)
62. Gerencsér, J. Meldrum's Acid in Multicomponent Reactions: Applications to Combinatorial and Diversity-Oriented Synthesis / J. Gerencsér, G. Dormán, F. Darvas / *QSAR Combinatorial Science*, – 2006. 25, – p. 439-448. (128)
63. Gernot, A. S. Application of Designed Enzymes in Organic Synthesis / A.S. Gernot, P. Harald, M. Oliver [et. al] // *Chemical Review Journal* – 2011. 111, – p. 4141-4164. (122)
64. Ghozlan, S. A. Discrepancies in the reactivity pattern of azaenamines towards cinnamionitriles: synthesis of novel aza-steroid analogues / S.A. Ghozlan, A.M. Abdelmoniem, H. Butenschön [et. al] // *Tetrahedron* – 2015. 71, – p. 1413-1418. (119)
65. Ghozlan, S.A. Studies with enamines and azaenamines: A novel efficient route to 6-amino-1, 4-dihydropyridazines and their condensed derivatives / S.A. Ghozlan., I.A. Abdelhamid, H.M. Hassaneen [et. al] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*– 2007. 44 (1), – p. 105-108. (111)
66. Gompel, M. Meridianins, a new family of protein kinase inhibitors isolated from the Ascidian *Aplidium meridianum* / M. Gompel, M. Leost, E.B.K. Joffe [et. al] // *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, – 2004. v.14, – p. 1703-1707. (94)
67. Gou, S. D,L-Proline-catalyzed one-pot synthesis of pyrans and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives by a grinding method under solvent-free conditions / S. Gou, S.Wang, J. Li //, *Synthetic Communication* – 2007. v. 37, – p. 2111-2120. (68)
68. Gourdeau, H., amino-4-(3-bromo-4,5-dimethoxy chromenes, a novel series of anticancer agents / H. Gourdeau, L. Leblond, B. Hamelin [et. al] // *Molecular Cancer Therapeutics* – 2004. 3, – p. 1375-1384. (115)
69. Gozlan, S.A. Studies with functionally substituted enamines: Synthesis of new aminoazolo-pyrimidines and -1,2,3-triazines / S.A.Gozlan, I.A.Abdelhamid, H.Gaber [et al.] // *Jornal of Chemical Research*, – 2004. v. 12, p. 789-793. (54)

70. Göksu, S. Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel benzylsulfamides using molecular modeling and experimental studies / S. Göksu, A. Naderi, Y. Akbaba [et. al] // *Bioorganic Chemistry*, – 2014. 56, – p. 75-82. (142)
71. Grieco, P.A. *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science // London, *Organic Process Research Development* – 1998. v. 2, № 5, – p. 338. (26)
72. Gu, L. A highly chemo- and enantioselective nitroaldol reaction of haloenals: Preparation of chiral functionalized allylic alcohols / L. Gu, Y. Zhou, J. Zhang, [et al.] // *Tetrahedron Asymmetry* – 2012. v. 23, – p. 124-129. (65)
73. Guihuang, X. A facile and practical one-pot synthesis of multisubstituted 2-aminothiophenes via imidazole-catalyzed Gewald reaction / X. Guihuang, J. Liu, J. Den [et al.] // *Tetrahedron* – 2011. v. 67, – p. 6202-6205. (43)
74. Gulçin, İ. Antidiabetic and antiparasitic potentials: Inhibition effects of some natural antioxidant compounds on α -glycosidase, α -amylase and human glutathione S-transferase enzymes / İ. Gulçin, P. Taslimi, A. Aygün Gulçin, İ. [et. al] // *International Journal of Biological Macromolecules*, – 2018. 118, – p. 741-746. (151)
75. Gulçin, İ. Sulfonamide inhibitors: A patent review 2013-present, / İ. Gulçin, P. Taslimi // *Expert Opinion Therapeutic Patents*, – 2018. 28, – p. 541-549. (150)
76. Güney, M. Oxidation of cyanobenzocycloheptatrienes: Synthesis, photooxygenation reaction and carbonic anhydrase isoenzymes inhibition properties of some new benzotropone derivatives / M. Güney, A. Coşkun, F. Topal [et. al] // *Bioorganic and Medical Chemistry* – 2014. 22, – p. 3537-3543. (141)
77. Hafez, E.A. Nitriles in heterocyclic synthesis: Novel synthesis of benzo [c] coumarin and of benzo [c] pyrano [3,2-c]quinoline derivatives / E.A. Hafez, M.H. Elnagdi, A.G.A. Elagamey [et. al] // *Heterocycles*, – 1987. 26, – p. 903-907. (135)
78. Hasaninejad A., Silica bonded n-propyl-4-aza-1-azoniabicyclo [2.2.2] octane chloride (SB-DABCO): A highly efficient, reusable and new heterogeneous catalyst for the synthesis of 4H-benzo [b] pyran derivatives / A. Hasaninejad, M.

- Shekouhy, N. Golzar [et. al] // *Applied Catalysis A*, – 2011. 402,1-1, – p. 11-22. (212)
79. Hatakeyama, S. A new route to substituted 3-methoxycarbonyldihydropyrans: Enantioselective synthesis of (–)-methyl elenolate / S. Hatakeyama, N. Ochi, H. Numata [et. al] // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* – 1988. – p. 1202–1204. (118)
80. Hawash, M. Design, synthesis, molecular docking studies and biological evaluation of thiazole carboxamide derivatives as COX inhibitors / M. Hawash, N. Jaradat, M. Abualhasan [et. al] // *BMC Chemistry* – 2023. v.17, – p.11. (187)
81. Hernandez, J. G., Solvent-free asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (S)-proline-containing thiodipeptides under ball-milling conditions / J.G. Hernandez, V. Garcia-Lopez, E. // *Tetrahedron*, – 2012. v.68, – p. 92-97. (75)
82. Hinckley C.C. Paramagnetic shifts in solutions of cholesterol and the dipyridine adduct of trisdipivalomethane at europium (III). A shift reagent // *Journal of the American Chemical Society* – 1969. 91, – p. 5160-5162. (184)
83. Hodgson, J. ADMET—turning chemicals into drugs, *Nature biotechnology*, – 2001. 19(8), – p. 722-726. (174)
84. Hsu, K.-C., iGEMDOCK: A graphical environment of enhancing GEMDOCK using pharmacological interactions and post-screening analysis / K.-C. Hsu, Y.-F. Chen, S.-R. Lin [et. al] // *BMC Bioinformatics* – 2011. v. 12, – p. 33. (193)
85. Hudson, Z.M. Efficient and High Yield One-Pot Synthesis of Cyclometalated Platinum (II) β -Diketonates at Ambient Temperature / Z.M. Hudson, Blight Barry A., Wang Suning // *Journal Organic Letter* – 2012. 14, №7. – p.1700-1703. (20)
86. Ilovaisky, A.I. Green Approach to the Design of Functionalized Medicinally Privileged 4-Aryl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]-pyrazole-5-carbonitrile / A.I. Ilovaisky, M. G. Medvedev, V. M. Merkulova [et. al] // *Scaffold Journal of Heterocyclic Chemistry*, – 2014. 51, – p. 523-526. (129)
87. Innocenti, A. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of mammalian isoforms I-XIV with a series of natural product polyphenols and phenolic acids / A.

- Innocenti, S.B. Öztürk Sarıkaya, İ. Gülçin [et. al] // *Bioorganic and Medical Chemistry*, – 2010. 18, – p. 2159-2164. (137)
88. Işık, M. Oxidative stress and mRNA expression of acetylcholinesterase in the leukocytes of ischemic patients / M. Işık, S. Beydemir, A. Yılmaz [et. al] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*– 2017. 87, – p. 561-567. (180)
89. Ivanova, L., The impact of Software Used and the Type of Target Protein on Molecular Docking Accuracy / L. Ivanova, M. Karelson // *Molecules* – 2022. v. 27,– p. 9041. (189)
90. Iwamoto, F.M. Phase 2 trial of talampanel, a glutamate receptor inhibitor, for adults with recurrent malignant gliomas / F.M. Iwamoto, T.N. Kreisl, L. Kim [et. al] // *Cancer* – 2010. 116, – p. 1776-1782. (154)
91. Jadhav, S.M. Synthesis, characterization, potentiometry and antimicrobial studies of transition metal complexes of a tridentate ligand / S.M. Jadhav, V.A. Shelke, A.S. Munde [et. al] // *Journal of Coordinatin Chemistry* – 2010. 63(23), – p. 4153-4164. (215)
92. Jiang, B. Synthesis and cytotoxicity evaluation of novel indolylpyrimidines and indolylpyrazines as potential antitumoragents / B. Jiang, C.-G. Yang, W.-N. Xiong [et. al] // *Bioorganic and Medical Chemistry*, – 2001. v. 9, – p. 1149-1154. (93)
93. John, V.D. Antitumour activity of synthetic curcuminoid analogues (1,7-diaryl-1,6-heptadiene-3,5-diones) and their copper complexes / V.D. John, K. Krishanankutty // *Applied Organomettalic Chemistry* – 2006. 20, – p. 477-482. (159)
94. Jyoti Tiwari, Organocatalytic mediated green approach: A versatile new L-valine promoted synthesis of diverse and densley functionalized 2-amino-3-syano-4H-pyrans / J. Tiwri, S. Singh, M. Saquib [et. al] // *Synthetic Communications*, – 2018. v. 48, – p. 188-196. (108)
95. Kalevi, P. Behaviour of 1,3-diphenyl-2-arylhydrazono-1,3-propanediones under electron ionisation / P. Kalevi, T. Antti, G. Ryszard [et. al] // *Rapid Communications Mass Spectrometry* – 2003. 17, – p. 104-106. (216)

96. Karvembu R. Thiobis (β -diketonato)- bridged binuclear ruthenium(III) complexes containing triphenylphosphine or triphenylarsine / R. Karvembu, Chinnasamy Jayabalakrishanan, K. Natarajan // *Transition Metal Chemistry* – 2002. 27 (6), – p. 574-579. (164)
97. Keglevich, G. Phospha-Michael reactions involving P-heterocyclic nucleophiles / G. Keglevich, M. Sipos, D. Takacs [et. al] // *Heteroatom Chemistry*, – 2008. v. 19, № 3, – p. 288-292. (109)
98. Kemnitzer W., Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 3. Structure-activity relationships of fused rings at the 7,8-position / W. Kemnitzer, J. Drewe, S. Jiang [et. al] // *Jornal of Medical Chemistry* – 2007. 50, – p. 2858-2864. (204)
99. Khan A.T. One-pot three-component reaction for the synthesis of pyran annulated heterocyclic compounds using DMAP as a catalyst / A.T. Khan, M. Lal, S. Ali [et. al] // *Tetrahedron Letters*, – 2011. 52, – p. 5327-5332. (206)
100. Khan, A.T. One-pot three-component reaction for the synthesis reaction for the synthesis of pyran annulated heterocyclic compounds using DMAP as a catalyst / A.T. Khan, M. Lal, S. Ali, M. Khan, G. Sereda // *Tetrahedron Letters* – 2011. v. 52 – p. 5327-5332. (49)
101. Khersonsky O., Enzyme promiscuity: evolutionary and mechanistic aspects / O. Khersonsky, C. Roodveldt, D.S. Tawfik // *Current Opinion Chemical Biology* – 2006. v. 10, – p. 498-508. (196)
102. Khozhevnikov, I.V. Catalysis by heteropolyacids and multicomponent polyoxometales in liquid-phase reactions // *Chemical Reviews Journal* – 1998. 98, – p. 171-198. (157)
103. Krautler, V. A fast SHAKE algorithm to solve distance constraint equations for small molecules in molecular dynamics simulations / V. Krautler, W.F. Van Gunsteren, P.H. Hunenberger // *Journal of Computational Chemistry*, – 2001. 22(5), – p. 501–508. (170)

104. Kulkarni, M.A. A practical and highly efficient protocol for multicomponent synthesis of β -phosphonomalononitriles and 2-amino-4H-chromen-4-yl phosphonates using diethylamine as a novel organocatalyst / M.A. Kulkarni, V.R. Pandurangi, U.V. Desai [et. al] // *Comp.Ren. Chim.* – 2012. 15 (9), – p. 745-752. (117)
105. Kulkarni, M.A. Diethylamine: A smart organocatalyst in eco-safe and diastereoselective synthesis of medicinally privileged 2-amino-4H-chromenes at ambient temperature / M.A. Kulkarni, K.S. Pandit, U.V. Desai [et. al] // *Comptes Rendus Chimie* – 2013. 16, – p. 689-695. (120)
106. Kumar, C.U. Synthesis and spectral studies of some 4H-pyran derivatives: Crystal and molecular structure of isobutyl 6-amono-5-cyano-2-methyl-4-phenyl-4H-pyran-3-carboxylate / C.U. Kumar, A. Sethukumar, B.A. Prakasam // *Journal of Molecular Structure* – 2013. v. 1036, – p. 257-266. (51)
107. Kumar, D. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes / D. Kumar, V.B. Reddy, S. Sharad [et al.] // *European Journal of Medical Chemistry*, – 2009. v. 44, – p. 3805-3809. (69)
108. Kumar, D. Nanosized magnesium oxide as catalyst for the rapid and green synthesis of substituted 2-amino-2-chromenes / D. Kumar, V.B. Reddy, B.G. Mishra [et. al] // *Tetrahedron*, – 2007. 63 (15), – p. 3093-3097. (132)
109. Kumar, R. R. An efficient sythesis of 1,5-diazepine derivatives catalyzed by silver nitrate / R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, [et. al] // *Green Chremistry*, – 2006. 8, – p. 519-521. (156)
110. Kurbanova M., Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld surface analysis and Computational Study of Hydrazone Derivative of 5,5-Dimethylcyclohexane-1,3-Dione / M.Kurbanova , M.Ashfaq, A.Sadigova [et al.] // *Journal of Structural Chemistry*, – 2023. v.10, – p. 2137-2147. (14)
111. Kurbanova M.M., Synthesis, Characterization, DFT, and In Silico Investigation of Two Newly Synthesized β -Diketone Derivatives as Potent COX-2 Inhibitors /

- M.M.Kurbanova, A.M.Maharramov, A.Z. Sadigova [et al.] // *Bioengineering*, – 2023. v. 10, – p. 1361-1382. (12)
112. Kurbanova, M.M. A.M., First synthesis and structure of ethyl 3,3,5,5-tetracyano-2-hydroxy-2-methyl-4,6-diphenylcyclohexane-1-carboxylate / Kurbanova M.M., Sadigova A.Z., Gadirova E.M. [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*, – 2019. 55(3), – p. 381–383. (5)
113. Lasri, J., Solvent-dependent reactivates of acyclic nitrones with β -diketones: catalyst-free syntheses of endiones and enones / J. Lasri, G. Gajewski, S. Guedes Silva M. [et al.] // *Tetrahedron*, – 2012. 68, № 35, – p. 7019-7027. (22)
114. Legan, M. Cyclooxygenase-2, p53 and glucose transporter-1 as predictors of malignancy in the development of gallbladder carcinomas, / M. Legan, Bosn, *Jornal of Basic Medical Sciences* – 2010. 10, –p. 192-196. (222)
115. Lei, T. ADMET evaluation in drug discovery. 18. Reliable prediction of chemical-induced urinary tract toxicity by boosting machine learning approaches / T. Lei, H. Sun, Y. Kang [et. al] // *Molecular pharmaceutics* – 2017. 14 (11), – p. 3935-3953. (177)
116. Li, C.J., *Organic Chemistry in Water* / C.J Li, , L.Chen // *Chemical Society Reviews*, – 2006. v. 35, – p. 68-82. (30)
117. Li, J.T. One-pot synthesis of 2-amino-4-aryl-3-carbalkoxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives catalyzed by KF/basic Al₂O₃ under ultrasound irradiation / J.T. Li, W.Z. Xu, L.C. Yang [et. al] // *Synthetic Communicatios*, – 2004. v.34, – p. 4565-4571. (90)
118. Li, Y. Efficient One-Pot Synthesis of Spirooxindole Derivatives Catalyzed by L-Proline in Aqueous Medium / Y.Li, H. Chen, C. Shi, D. Shi, S. Ji // *Journal of Combinatorial Chemistry* – 2010. v.12 – p. 231-237. (37)
119. Lingaiah, B.P.V. Efficient and convenient method for the synthesis of poly functionalized 4H-pyrans / B.P.V. Lingaiah, G.V. Reddy, T. Yakaiah [et al.] // *Synthetic Communication*, – 2008. v. 34, – p. 4431-4437. (55)
120. Lipinski, C.A. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution / C.A. Lipinski // *Drug Discovery Today Technologies* – 2004. 1, – p. 337–341. (231)

121. Lipinski, C.A., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, , Lombardo, F., B.W. Dominy [et. al] // *Advanced Drug Delivery Reviews* – 2001. 46, – p. 3–26. (230)
122. Liu, J., Novel Iridium Complex with Carbazol-2-yl- β -diketone Derivative: Low-energy Excitation and Red Electrophosphorescent Devices / J. Liu, Chen Hongbin, Liu Shenggui // *Chemical Research Chinese Universities* – 2012. v. 28, № 4, – p. 572-576. (106)
123. Lu G-P, A facile, one-pot, green synthesis of polysubstituted 4H-pyrans via piperidine-catalyzed three-component condensation in aqueous medium / G-P Lu, C. Cai // *Jornal of Heterocyclic Chemistry*, – 2011. v. 48, – p. 124-128. (195)
124. Mackenzie C.F. CrystalExplorer model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems / C.F. Mackenzie, P.R. Spackman, D. Jayatilaka [et. al] // *International Union of Crystallography Journal* – 2017. 4, – p. 575-587. (191)
125. Magerramov, A.M. Synthesis and antioxidant properties of some 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-on (thion)s / A.M. Magerramov, M.M. Kurbanova, R.T. Abdinbekova [et. al] // *Jornal of Applied Chemistry* – 2006. 79(5), – p. 796-800. (161)
126. Maharramov, A. Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of optically active 2-amino-4-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromen-3-carbonitriles: Antiepileptic, antidiabetic, and anticholinergics potentials / A. Maharramov, R. Kaya, P. Taslimi [et al.] // *Archive der Pharmacy*, – 2019. 352 (2), – p.1-8. (3)
127. Marciniac, B. Photochemical properties of 1,3- diketonate transition metal chelates / B. Marciniac, G.E. Buono-Core // *Jornal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* – 1990. 52 –p. 1-25. (110)
128. Maurya, R.C. Encapsulation of N,N- ethylenis(salisylamide) metal complexes in fly ash based zeolite, characterization and catalytic activity/ R.C. Maurya, S. Rajput // *Journal of Molecular Structure* – 2004. 687, – p. 35. (158)

129. McGlacken, G.P. 2-Pyrone natural products and mimetics: Isolation, characterization and biological activity / G.P. McGlacken, I.J.S. Fairlamb // *Natural Product Reports* – 2005. v. 22, – p. 369-385. (52)
130. Mecadon, H. L- Proline as an efficient catalyst for the multi-component synthesis of 6-amino-4-alkylaryl-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles in water / H. Mecadon, Md. Rumum, I. Kharbangar [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2011. v. 52, – p. 3228-3231. (73)
131. Menter, D.G., Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: Understanding the risk should be worth the reward / D.G. Menter, R.L. Schisky, R.N. DuBois // *Clinical Cancer Research* – 2010. 16, – p1384-1394. (223)
132. Menz, H. Sythesis of stabile 2 H-pyran-5-carboxylates via a catalyzed Propalgyll-Claisen rearrangement/ Oxa-6 π electrocyclization strategy / H. Menz, S.F. Kirsch // *Organic Letters* – 2006. v. 8, – p. 4795-4797. (71)
133. Mitchell, A.D. The isolation and interconversion of tautomers of 2-arylhydrazones of 1-phenylbutane-1,2,3-trione / A.D. Mitchell, D.C. Nonhebel // *Tetrahedron Letters* – 1975. 44: – p. 3859-3862. (220)
134. Mohr S. J., Pyran copolymer as an effective adjuvant to chemotherapy against a murine leukemia and solid tumor / S.J. Mohr, M.A. Chirigos, F.S. Fuhrman [et. al] // *Cancer Research* – 1975. v. 35, – p. 3750-4. (194)
135. Morris, G.M., Autodock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et. al] // *Jornal of Computational Chemistry* – 2009. v.16 – p. 2785-2791. (221)
136. Morsy A.El-Asasery, Solvent-free one-pot synthesis of some azo disperse dyes under microwave irradiation: Dyeing of polyester fabrics / Morsy A.El-Asasery // – 2008. v. 109, – p. 695-699. (57)
137. Mosaddegh, E. An efficient, simple and green Zn(Phen)₂Cl₂ complex catalyzed synthesis of 4-H-benzo [b] pyrans in water at ambient temperature / E. Mosaddegh, A. Hassankhani, G. Mansouri // *Europian Journal of Chemistry*, – 2011. v. 8 – p. 529-534. (60)

138. Mukhopadhyay, C. L- Proline-catalyzed one-pot expeditious synthesis of highly substituted pyridines at room temperature / C. Mukhopadhyay, P.K. Tapaswi, R.J. Butcher // *Tetrahedron Letters*, – 2010. v. 51, p. 1797-1802. (74)
139. Muramulla, S. A new catalytic mode of the modularly designed organocatalysts (MDOs): Enantioselective synthesis of dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles / S. Muramulla, C. Zhao // *Tetrahedron Letters*, – 2011. v. 52, – p. 3905-3908. (79)
140. Naziroglu, H.N. Application of L-prolinamides as highly efficient organocatalysts for the asymmetric Michael addition of unmodified aldehydes to nitroalkenes / H.N. Naziroglu, M. Durmaz, S. Bozkurt [et al.] // *Tetrahedron Asymmetry*, – 2012. v. 23, – 164-169. (64)
141. Niknam, K. Silica-Grafted Ionic Liquids as Recyclable Catalysts for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[c]chromenes and Pyrano[2,3-c]pyrazoles / K. Niknam, A. Piran // *Green and Sustainable Chemistry*, – 2013.v. 3, – p. 1-8. (88)
142. Nohara , A. Studies on Antianaphylactic Agents. 7. Synthesis of Antiallergic 5-Oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridines / A. Nohara, T. Ishiguro, K. Ukawa [et. al] // *J. Med Chem* – 1985. 28, – p. 559-568. (124)
143. O’Boyle, N.M., Open Babel: An open chemical toolbox / N.M. O’Boyle, A. Daina, M.Banck // *Jornal of Cheminform*, – 2011. v.3, – p. 33. (228)
144. O’Reilly, M.C. Enantioselective synthesis of C2-functionalized, N-protected morpholines and orthogonally N,N’-protected piperazines via organocatalysis / M.C. O’Reilly, C.W. Lindsley // *Tetrahedron Letters*, – 2012. v. 53, – p. 1539-1542. (63)
145. Orru, R.V.A. Recent Advances in Solution-Phase Multicomponent Methodology for the Synthesis of Heterocyclic Compounds / R.V.A. Orru, M. de Greef // *Synthesis*, – 2003. v.10, – p. 1471-1499. (82)
146. Ough, M., Efficacy of beta-lapachone in pancreatic cancer treatment: exploiting the novel, therapeutic target NQO1/ M. Ough, A.Lewis, E. A. Bey [et. al] Cullen J. J. // *Cancer Biology and Therapy*, – 2005. v.4, №1, – p. 102-109. (98)
147. Ökten, S. Synthesis, characterization, crystal structures, theoretical calculations and biological evaluations of novel substituted tacrine derivatives as

- cholinesterase and carbonic anhydrase enzymes inhibitors / S. Ökten, M. Ekiz, U.M. Koçyiğit [et. al] // Journal of Molecular Structure, – 2019. 1175, – p. 906-915. (145)
148. Özbey, F. Synthesis of diaryl ethers with acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory actions / F. Özbey, P. Taslimi, İ. Gulcin [et. al] // Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry – 2016. 31, – p. 79-85. (182)
149. Öztürk Sarıkaya, S.B. In vitro inhibition of α -carbonic anhydrase isozymes by some phenolic compounds / S.B. Öztürk Sarıkaya, F. Topal, M. Şentürk [et. al] // Bioorganic and Medical Chemistry Letters, – 2011. 21, – p. 4259-4262. (138)
150. Pandey, G. Synthesis of Mannich type products via three component coupling reaction / G. Pandey, R.P. Singh, A. Gary [et al.] // Tetrahedron Letters, – 2005. v. 46, – p. 2137-2140. (53)
151. Pandey, J. L-Proline catalyzed multicomponent reaction of 3,4-dihydro-(2H)-pyran, urea/thiourea, and aldehydes: Diastereoselective synthesis of hexahydropyrano pyrimidinones (thiones) / J. Pandey, N. Anand, R.P.Tripathi // Tetrahedron, – 2009. v. 65, – p. 9350-9356. (76)
152. Pasha , M.A. Synthesis of 1,5-Diazepine derivatives catalyzed by zinc chloride / M.A. Pasha , V.P. Jayashankara // Heterocycles, – 2006. 68, – p. 1017-1023. (155)
153. Patil Siddappa, A. Formic Acid: A Low-Cost, Mild, Ecofriendly, and Highly Efficient Catalyst for the Rapid Synthesis of β -Enaminones / Siddappa Patil, Medina Phillip A., Gonzalez –Flores Diego [et al.] // Synthetic Communication – 2013. v. 43, № 17, – p. 2349-2364. (25)
154. Paul, S. One-pot synthesis of dihydropyrano [2,3c] chromenes via a three component coupling of aromatic aldehydes, malononitrile and 3-hydroxycoumarin catalyzed by nano-structured ZnO in water: a green protocol / S. Paul, P. Bhattacharyya, A.R. Das // Tetrahedron Letters – 2011. v. 52 – p. 4636-41. (45)

155. Pettersen, E.F. UCSF Chimera—a 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. (168)
156. Pettersen, E.F. UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers / E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang // *Protein Science*, – 2021. v.30, – p. 70-82. (226)
157. Polat Köse, L. LC-MS/MS analysis, antioxidant and anticholinergic properties of galanga (*Alpinia officinarum* Hance) rhizome / L. Polat Köse, İ. Gülçin, A. C. Gören [et. al] // *Industrial Crops Prod.* – 2015. 74, – p. 712-721. (148)
158. Pratap, U.R. Baker's yeast catalyzed one-pot three-component synthesis of polyfunctionalized 4H-pyrans / U.R. Pratap, D.V. Jawale, P.D. Netankar [et al.] // *Tetrahedron. Let.* – 2011. v. 52, № 44, – p. 5817-5819. (36)
159. Rachedine, K. Synthesis of Substituted 1,4-Diazepines and 1,5-Benzodiazepines Using an Efficient Heteropolyacid-Catalyzed Procedure / K. Rachedine, B. Norah, Saliha Bakhta [et al.] // *Houari Boumediene University, - Algeria; Molecules* – 2011. 16, – p. 92-99. (23)
160. Radwan, M.A.A. Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents / M.A.A. Radwan, E.A. Ragab, N.M. Sabry [et. al] // *Bioorganic and Medical Chemistry* – 2007. v.15, – p. 3832-3841. (91)
161. Raghuvanshi, D.S. An efficient protocol for multicomponent synthesis of spirooxindoles employing L-proline as catalyst at room temperature / D.S. Raghuvanshi, K.N. Singh // *Jornal of Heterocyclic Chemistry*, – 2010. v. 47, – p.1323-1327. (78)
162. Rajasekhar M., Green Synthesis and Bioactivity of 2-Amino-4H-chromen-4-yl-phosphonates / M. Rajasekhar, K.U.M. Rao, C.S. Sundar [et. al] //, *Chemical and Pharmaceutical Bulleten* – 2012. v. 60, – p. 854-858. (203)
163. Rajpara, V. Iron Oxide Nanoparticles Grown on Carboxy-Functionalized Graphite: An Efficient Reusable Catalyst for Alkylation of Arenes / V. Rajpara, S. Banerjee, G. Sereda // *Synthesis*, – 2010. v.16, – p. 2835-2840. (87)

164. Roe, D.R. III., PTRAJ and CPPTRAJ: Software for processing and analysis of molecular dynamics trajectory data / D.R. Roe, T.E. Cheatham // *Journal of chemical theory and computation* – 2013. 9(7), – p. 3084-3095. (171)
165. Rueping, M. Asymmetric Organocatalytic Domino Michael/ Aldol Reactions: Enantioselective Synthesis of Chiral Cycloheptanones, Tetrahydrochromenones, and Polyfunctionalized Bicyclo[3.2.1]octanes / M. Rueping, A. Kuenkel, F. Tato [et. al] // *Angewandte Chemie International Edition*– 2009. 48, – p. 3699–3702. (127)
166. Russo, A. Back to Natural Cinchona Alkaloids: Highly Enantioselective Michael Addition of Malononitrile to Enones, / A. Russo, A. Perfetto, A. Lattanzi // *Advanced Synthetic and Catalysis* – 2009. 351, – p. 3067-3071. (131)
167. Ryszard, G. Preponderance of 2-arylhydrazones of 1,3-diphenylpropane-1,2,3-trione over its proton transfer products / G. Ryszard, K. Erkki, J. Henryk [et. al] // *Journal of Physical Organic Chemistry* – 2001. 14, – p. 797-803. (217)
168. Sadıqova A.Z., Optically Active 2-Amine-4-Aryl-7,7-Dimethyl-5-Oxo-5,6,7,8-Tetrahydro-4H-Chromene-3-Carbonitriles Synthesized With The Participation of Chiral Organic Catalysts And Study of Antimicrobial Properties, Theoretical and Applied Science – 2019.v. 95, – p. 391-394. (6)
169. Sadıqova A.Z., Sintez Olunan Bəzi 4H-Piranların Antioxidant Xassələrinin Tədqiqi, / A.Z., Sadıqova, A.M Məhərrəmov, M.M.Qurbanova [və b.] // *Gənc Tədqiqatçı*, – 2021. №3, – s.49-56. (10)
170. Sadıqova A.Z., Computational Binding Analysis of Ethyl 3,3,5,5-tetracyano-2-hydroxy-2-methyl-4,6-diphenylcyclohexane-1-carboxylate in Calf Thymus DNA / A.Z. Sadıqova, A. Maharramov, M. Kurbanova [et al.] // *Applied Biochemistry and Biotechnology*, – 2022. v.195, – p. 5338-5354. (7)
171. Sadıqova A.Z., Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT study of (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[ethane-1,2-diylbis(azanylylidene)]bis{5-[2-(4-fluorophenyl)-hydrazono]-3,3-dimethylcyclohexanone}2.5-hydrate /A.Z.Sadıqova, M.M.Kurbanova, M.S.Haque Faizi [et al.] // *Crystallographic Communications*, – 2023. v.79, – p. 297-301. (13)

172. Sadigova A.Z., Synthesis and structure of allyl 3-oxo-2-(2-phenylhydrazone) butanoate /A.Z.Sadigova, M.M.Kurbanova, T.R.Khankishiyeva [et al.] // Theoretical and Applied Science, – 2019. v. 72, – p. 364-366. (11)
173. Sadigova, A.Z. Synthesis and Structure of 6-(2-(4- Substitutedhalogen Phenyl Hydrazone)-5,7- Diphenyl-3,6-Dihidro-2H-1,4-Diazepines / A.Z.Sadigova, L.T.Rustamova, A.M.Maharramov [et al.] // Proceedings of Young Scientists, – 2016. 13, – p. 35-38. (1)
174. Sadigova, A.Z. Synthesis, structure and translation of 2-(2- Substitutedphenyl) hydrazone) 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione / A.Z.Sadigova, R.K.Asgerov, A.M.Maharramov [et al.] // International journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology – 2017. 4, – p. 12-15. (2)
175. Saeedi, M. One-pot three-component synthesis of the spiroacenaphthylene derivatives / M. Saeedi, M. Heravi, Y. Beheshtina [et al.] // Tetrahedron – 2010. v. 66, – p. 5345-5348. (50)
176. Sakemi, S. Nortopsentins A, B, and C. Cytotoxic and antifungal imidazolediybis [indoles] from the sponge Spongosorites ruetzleri / S. Sakemi, H.H. Sun // Journal of Organic Chemistry, – 1991. v.56, №13, – p. 4304-4307. (2)
177. Sangani C. B. Microwave-assisted synthesis of novel 4H-chromene derivatives bearing phenoxy pyrazole and their antimicrobial activity assessment / C.B. Sangani, N.M. Shah, M.P. Patel [et. al] // Journal of Serbian Chemical Society – 2012. 77, – p. 1165-1174. (209)
178. Sapnakumari, M. Synthesis and characterization of new 1,2-diazepine derivative / M. Sapnakumari, B. Narayana, S. Samshuddin [et. al] // Der Pharma Chemica, – 2012. 4(6), – p. 2198-2201. (153)
179. Seeliger, F. Electrophilicity of 5-benzylidene-1,3-dimethylbarbituric and thiobarbituric acids / F. Seeliger; S.T.A. Berger; G.Y. Remennikov [et. al] // Journal of Organic Chemistry – 2007. 72, – p. 9170–9780. (123)
180. Seshu Babu N, A Heterogeneous Strong Basic Mg/La Mixed Oxide Catalyst for Efficient Synthesis of Polyfunctionalized Pyrans / N. Seshu Babu, N. Pasha, K.T.

- Venkateswara Rao [et. al] // *Tetrahedron Letters*, – 2008. v. 49, №17, – p. 2730-2733. (102)
181. Sharifi A, Modified Glaser Reaction of Terminal Alkynes on KF/Alumina / A. Sharifi, M. Mirzaei, M.R. Naimi-Jamal // *Monatshefte für Chemie*, 2006. 137, 213-217. (192)
182. Sharpless, K. B. Nobel Lectures. – 2001. – p. 225-241. (32)
183. Sheldrick, G.M., SADABS, v. 2.03, Bruker Siemens Area Detector Absorption Correction Program, Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS, – 2003. (163)
184. Sheldrick, G.M., SHELXTL, v. 6.12, Structure Determination Software Suite, Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS, – 2001. (162)
185. Shi, C. An Efficient one-pot three-component synthesis of tetrahydrofuro [3,4-b]quinolone-1,8(3H,4H)-dione derivatives catalyzed by L-proline / C. Shi, H. Chen, D. Shi // *Jornal of Hetericyclic Chemistry*, – 2012. v. 49, – p.125. (77)
186. Shia, D. One-pot synthesis of 2-amino-4-aryl-5-okso-5,6,7,8-4H-1-benzopyran-3-carbonitriles in aqueous media / D. Shia, J. Moua, Q. Zhuanga [et. al] // *Jornal of Chemical Research*, – 2004. – p. 821-823. (136)
187. Shobana, S. Composition and enzyme inhibitory properties of finger millet (*Eleusine coracana* L.) seed coat phenolics: Mode of inhibition of α -glucosidase and pancreatic amylase / S. Shobana, Y.N. Sreerama, N.G. Malleshi // *Food Chemistry*, – 2009. 115, – p. 1268-1273. (183)
188. Skommer, J., HA14-1, a small molecule Bcl-2 antagonist, induces apoptosis and modulates action of selected anticancer drugs in follicular lymphoma B cells / J. Skommer, D.Wlodkowic, M. Mättö [et. al] // *Leukemia Research* – 2006. v. 30, № 3, – p. 322-331. (100)
189. Sobhani, S. Ionic liquid immobilized on γ -Fe₂O₃ nanoparticles: A new magnetically recyclable heterogeneous catalyst for one-pot three-component synthesis of 2-amino-3, 5-dicarbonitrile-6-thio-pyridine / S. Sobhani, M. Honarmand // *Catalysis Letters*, – 2013. v. 143, – p. 456-462. (96)
190. Spackman, M.A. Hirshfeld surface analysis / M.A. Spackman, D. Jayatilaka // *Cryst.Eng.Comm.*, – 2009. 11(1), – p. 19-32. (165)

191. Stash, A.I. Developing WinXPRO: A software for determination of the multipole-model-based properties of crystals / A.I. Stash, V.G. Tsirelson // *Journal of Applied Crystallography* – 2014. 47(6), – p. 2086-2089. (166)
192. Subba Reddy, B.V. A domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction for the synthesis of polycyclic chromene derivatives and evaluation of their cytotoxicity / B.V. Subba Reddy, B. Divya, M. Swain [et al.] // *Bioorganic and Medical Chemistry Letters* – 2012. v. 22, – p. 1995-1999. (62)
193. Sujayev, A. Synthesis of some tetrahydropyrimidine-5-carboxylates, determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase / A. Sujayev, E. Garibov, P. Taslimi [et. al] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry* – 2016. 31, – p. 1531-1539. (181)
194. Tabatabaeian, K Surprises in the Study of Ruthenium-catalyzed Stereo- and Chemoselective Aldolizations / K. Tabatabaeian, H. Hedari, M. Mamaghani [et al.] // *Oriental Journal of Chemistry* – 2015. v. 31, № 4, – p. 2189-2194. (42)
195. Taghrir, H. Preparation of 1-amidoalkyl-2-naphthol derivatives using barium phosphate nano-powders / H. Taghrir, M. Ghashang, M.N. Biregan // *Chinese Chemical Letters*– 2016. 27,– p.119-126. (112)
196. Tarlani A. Immobilization of Keggin and Preyssler tungsten heteropolyacids on various functionalized silica / A.Tarlani, M. Abedini, A. Nemati [et. al] // *Jornal of Colloid Interface Science* – 2006. 303, – p. 32-38. (213)
197. Taslimi, P. Diarilmethanon, bromophenols and diarilmetan compounds: Discovery of potent aldose reductase, α -amylase and α -glycosidase inhibitors as new therapeutic approach in diabetes and functional hyperglycemia / P. Taslimi, H.E. Aslan, Y. Demir Gulçin, İ. [et. al] // *International Journal of Biological Macromolecules*, – 2018. – p. 857-863. (152)
198. Taslimi, P. Synephrine and Phenylephrine Act as α -Amylase, α -Glycosidase, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Carbonic Anhydrase Enzymes Inhibitors / P. Taslimi, H. Akıncıoğlu, İ. Gulçin // *Jornal of Biochemical Molecular Toxicology* – 2017. 31, – e21973. (185)

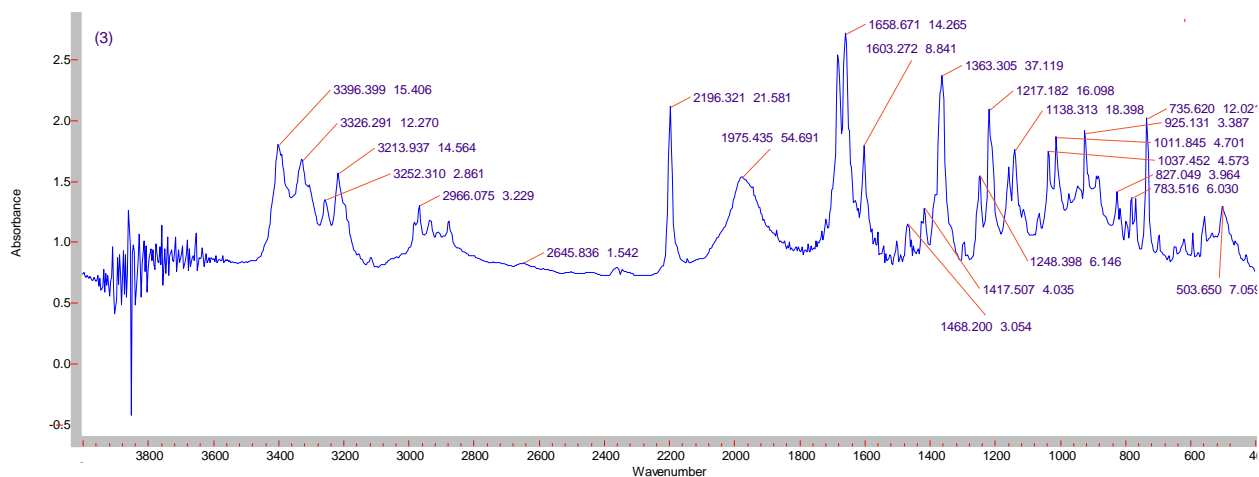
199. Thareja, S. Novel chromene imidazole derivatives as antifungal compounds: synthesis and in vitro evaluation / S. Thareja, A. Verma, A. Kalra [et. al] // *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research* – 2010. 67, – p. 423-427. (113)
200. Udhaya Kumar, C. // Water mediated synthesis, spectral and structural studies of ethyl 6-amino-4-aryl-5-cyano-2-propyl-4H-pyran-3-carboxilate: Single crystal X-ray structure of ethyl 6-amino-4-(2-chlorophenyl)-5-cyano-2-propyl-4H-pyran-3-carboxilate / C. Udhaya Kumar, A. Sethukumar, R. Agilandeshwari [et al.] // *Journal of Molecular Structure* – 2014. v. 1059, – p. 159-168. (39)
201. Ugi, I. Multicomponent reaction with organic chemistry / I.Ugi, A.Domling Endeavour [et al.] // *Organic Syntheses*–1994. v.18, – p. 115-122. (80)
202. Urbahns, K. 4-Phenyl-4H-pyrans as IKCa channel blockers / K. Urbahns, E. Horvath, J.P. Stach // *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, – 2003. v. 13, – p. 2637-2639. (67)
203. Vaidya, S.R., Synthesis and Characterization of β -Diketone Ligands and Their Antimicrobial Activity / S.R. Vaidya, V.A. Shelke, S.M. Jadhav [et. al] // *Archives of Applied Science Research*, – 2012. 4(4), – p. 1839-1843. (219)
204. Valdes-Tresanco M.S., AMDock: A versatile graphical tool for assisting molecular docking with Autodock Vina and Autodock4 / M.S. Valdes-Tresanco, M.E. Valdes-Tresanco, P.A.Valiente [et. al] / *Biology Direct* – 2020. v. 15, – p. 12. (225)
205. Veliyeva L., Towards fuel antioxidants of new types / L.Veliyeva, A.Sadiqova, Z. Israfilova [et al.] // *Applied Petrochemical Research*. – 2021. v.3, – p. 317-325. (8)
206. Vereshchagin, A.N., One-Pot ‘On- solvent’ Multicomponent Protocol for the Synthesis of Medicinally Relevant 4H-Pyrano[3,2-c]quinoline Scaffold / A.N. Vereshchagin, M.N. Elinson, R.F. Nasybullin [et. al] // *Helvetica Chimica Acta*, – 2015. v. 98, – p. 1104-1114. (104)
207. Vereshchagin, A.N., Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile, and 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one: A fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4H-chromene scaffold / A.N.

- Vereshchagin, M.N. Elinson, F.V. Ryzhkov [et. al] // *Comptes Rendus Chimie* – 2015. 18, – p. 1344. (114)
208. Wang J.L., Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells / J.L. Wang, D. Liu, Z.J. Zhang [et. al] // *Proc Natl Acad Sci*, – 2000. v. 97, – p. 7124-9. (201)
209. Wang, D., Cardiomyocyte cyclooxygenase-2 influences cardiac rhythm and function / D. Wang, V.V. Patel, E. Ricciotti [et. al] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* – 2009. v. 106, – p. 7548-7552. (186)
210. Wang, J. Development and testing of a general amber force field / J. Wang, R.M. Wolf, J.W. Caldwell [et. al] // *Journal of Computational Chemistry* – 2004. 25 (9), – p. 1157-1174. (169)
211. Weber, L. Discovery of new multi component reactions with combinatorial methods / L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter // *Synlett*, – 1999. 3, – p. 366-374. (81)
212. Williams, D.R. Total synthesis of (+)-4,5-deoxyneodolabelline / D.R. Williams, R.W. Heidebrecht // *Journal of American Chemical Society*, – 2003. 125, – p. 1843-1850. (133)
213. Włodzimierz U., Katarzyna J., Katarzyna W., Andrzej G., Bartosz S. Faculty of Chemical Technology and Engineering, University of Technology and Life Sciences Chemik, – 2011. v. 65, № 4, – p. 273-282. (105)
214. Yamamoto, E. Hydrolytic enantioselective protonation of cyclic dienyl esters and a β -diketone with chiral phase-transfer catalysts / E. Yamamoto, D. Gokudan, A. Nagai [et al.] // *Journal Organic Letter* – 2012. 14, № 24, – p. 6178-6181. (18)
215. Yang, H. admetSAR 2.0: Web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties, / H. Yang, C. Lou, L. Sun [et. al] // *Bioinformatics*, – 2019. 35(6), – p. 1067-1069. (175)
216. Yi, F. Multicomponent synthesis of cyclic frameworks on Knoevenagel-initiated domino reactions / F. Yi, M. Xi // *Current Organic Chemistry*, – 2010. 14 (4), – p.379-413. (121)

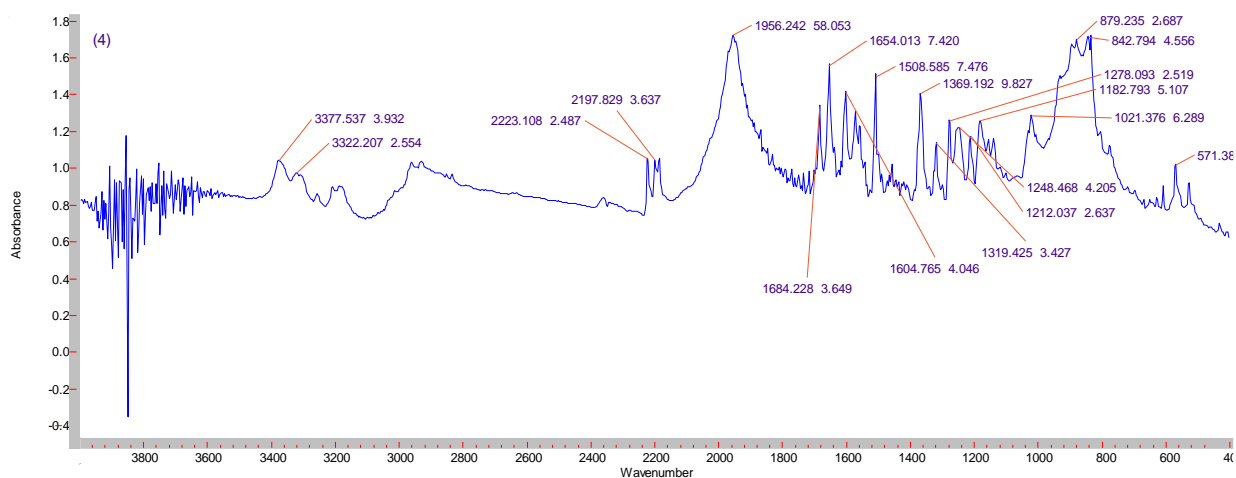
217. Yiğit, B. Novel benzylic substituted imidazolium, tetrahydropyrimidinium and tetrahydrodiazepinium salts-potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors / B. Yiğit, M. Yiğit, D. Barut Celepci [et. al] // *Chemistry Select*, – 2018. 3, – p. 7976-7982. (149)
218. Yiğit, B. Schiff bases and their amines: synthesis, and discovery of carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibitors / B. Yiğit, M. Yiğit, P. Taslimi [et. al] // *Archive der Pharmazie*, – 2018. 351 (9), –1800146. (146)
219. Zarghi A., Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships / A. Zarghi, S. Arfaei // *Iran Journal of Pharmaceutical Research*– 2011. v.10, –p. 655-683. (188)
220. Zengin, M. Novel Thymol Bearing Oxypropanolamine Derivatives as Potent Some Metabolic Enzyme Inhibitors-Their Antidiabetic, Anticholinergic and Antibacterial Potentials / M. Zengin, H. Genc, P. Taslimi [et. al] // *Bioorganic Chemistry* – 2018. 81, – p. 119-126. (144)
221. Zhang, X.N. Nickel chloride-catalyzed one-pot three-component synthesis of pyrazolophthalazinyl spirooxsindoles / X.N. Zhang, Y.X. Li, Z.H. Zhang // *Tetrahedron Letters* – 2011. v. 67, – p. 7426-7430. (44)
222. Zhang, Y. The gut as a barrier to drug absorption / Y. Zhang, L.Z. Benet // *Clinical pharmacokinetics*, – 2001. 40(3), – p. 159-168. (176)
223. Алексеева, А.Ю. Особенности гетероциклизации аддуктов присоединения по Михаэлю β-дикетонів к арилметилен производным димера малонитрила / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2014. 50, № 2, – с. 251-257. (17)
224. Алиева, Р.А. Изучения влияния производных □-дикетонів на комплексообразование железа(III) с фенотролином / Р.А. Алиева, В.И. Марданова, Ф.М. Чырагов // *Аналитика Сибири и Дальнего Востока: Материалы 9 Научной конференции, Красноярск, 8-13 окт.*, – Красноярск. – 2012. – с. 204. (16)
225. Белова, Н.В. Проблема кето-енольного таутомеризма в бета-дикетонах 7 Всероссийская школа-конференция молодых ученых “Теоритическая и

- экспериментальная химия жидкофазных систем” (Крестовские чтения), Иваново, 12-16 нояб. // Тезис докладов. Иваново. – 2012. – с. 208- 213. (19)
226. Берестовицкая, В.М. Гемияльно активированные β -нитростирола в реакциях с циклическими β -дикетонами / В.М. Берестовицкая, Р.И. Байчурин, Л.В. Байчурина [и др.] // Журнал общей Химии. – 2013. 83, № 9, – с. 1538-1546. (15)
227. Виль В.А. Новочеркасск – 2012. 4-6 июля, – с.178-179. Библи. 1. (21)
228. Тупиков А.С., Синтез-Дикетона Основе Гекса-Параметилкарбоксивеноксиклотрифосфазена / А.С. Тупиков, Е.М. Чистяков, В.В. Куреев // Успехи в химии и хим. Технол., – 2012. v. 26, № 4, – с. 114-117. (107)

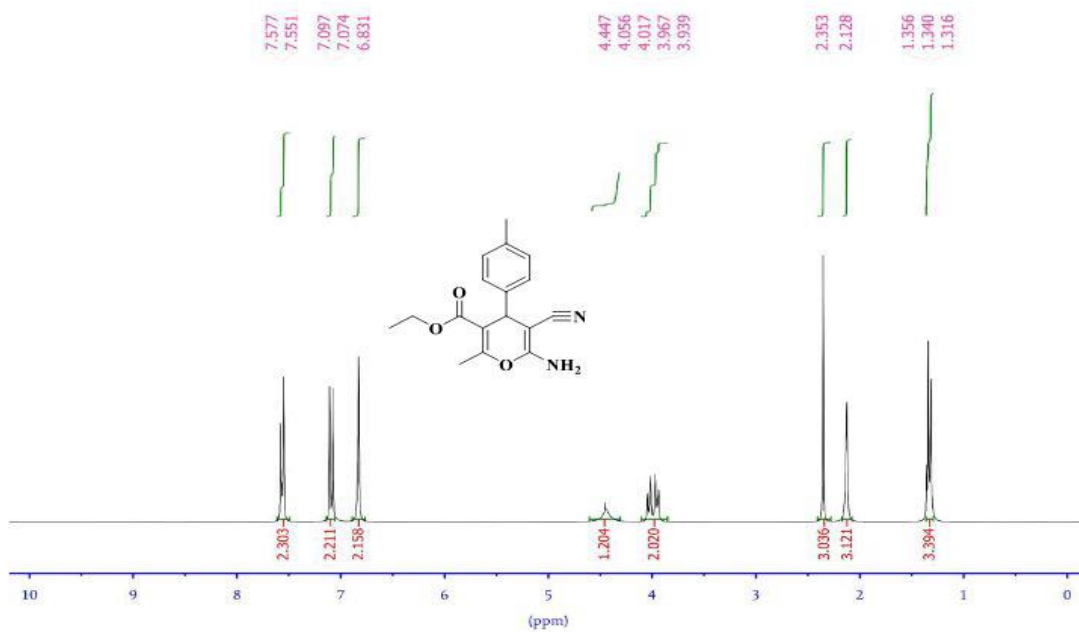
ƏLAVƏLƏR



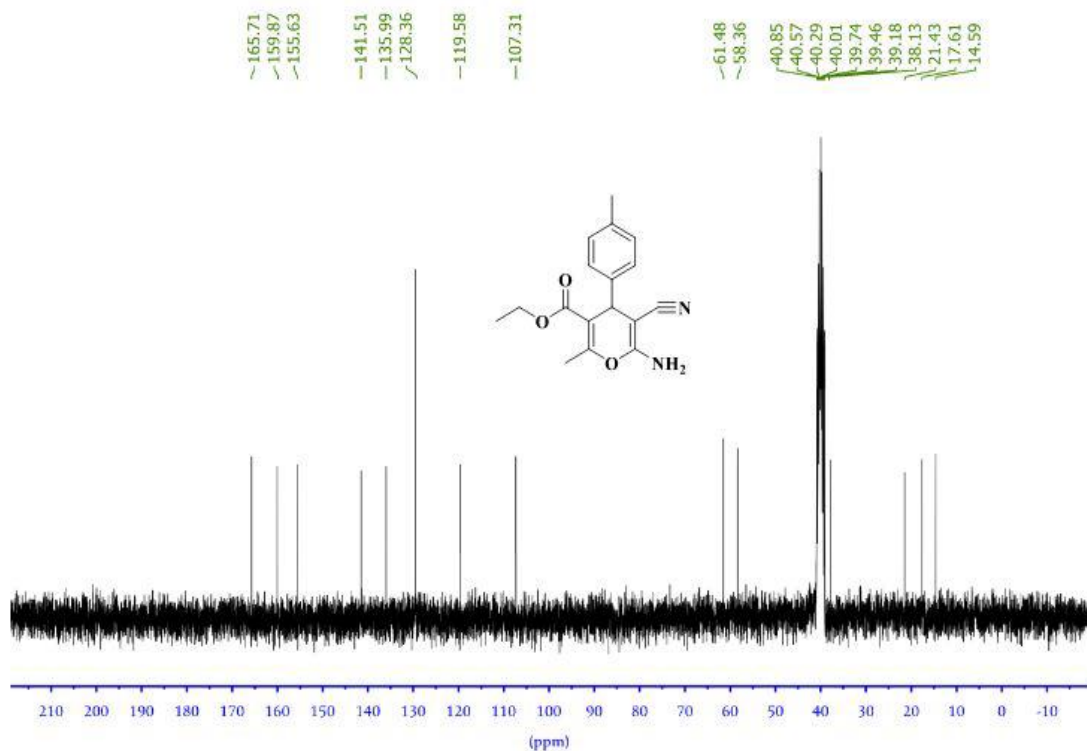
Əlavə 1. (S) 2-Amin-4-fenil-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XII) İQ spektri



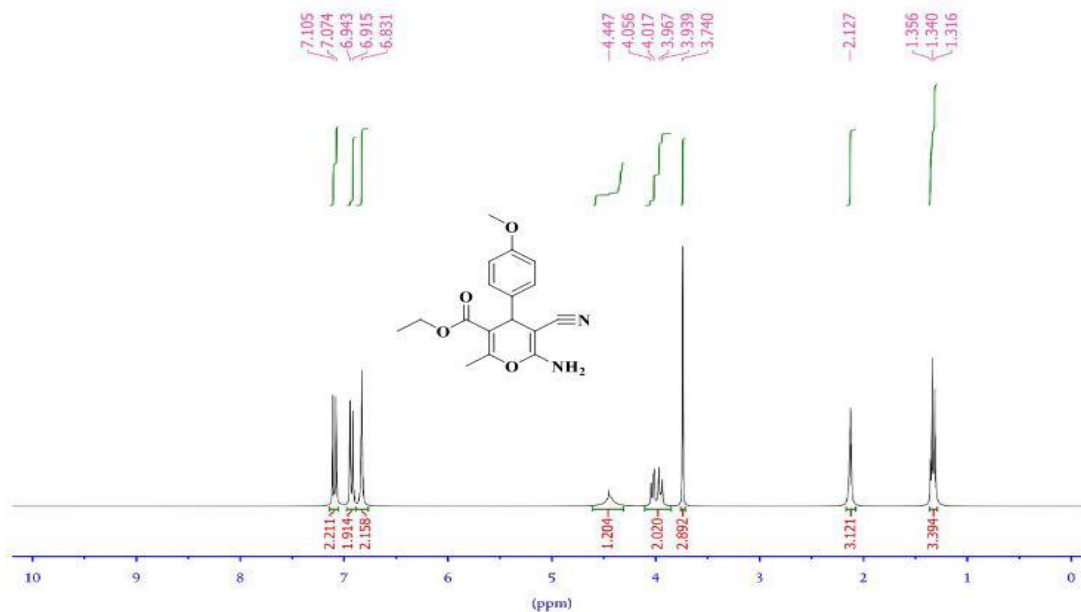
Əlavə 2. (R) 2-Amin-4-(2-xlorfenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrilin (XIII) İQ spektri



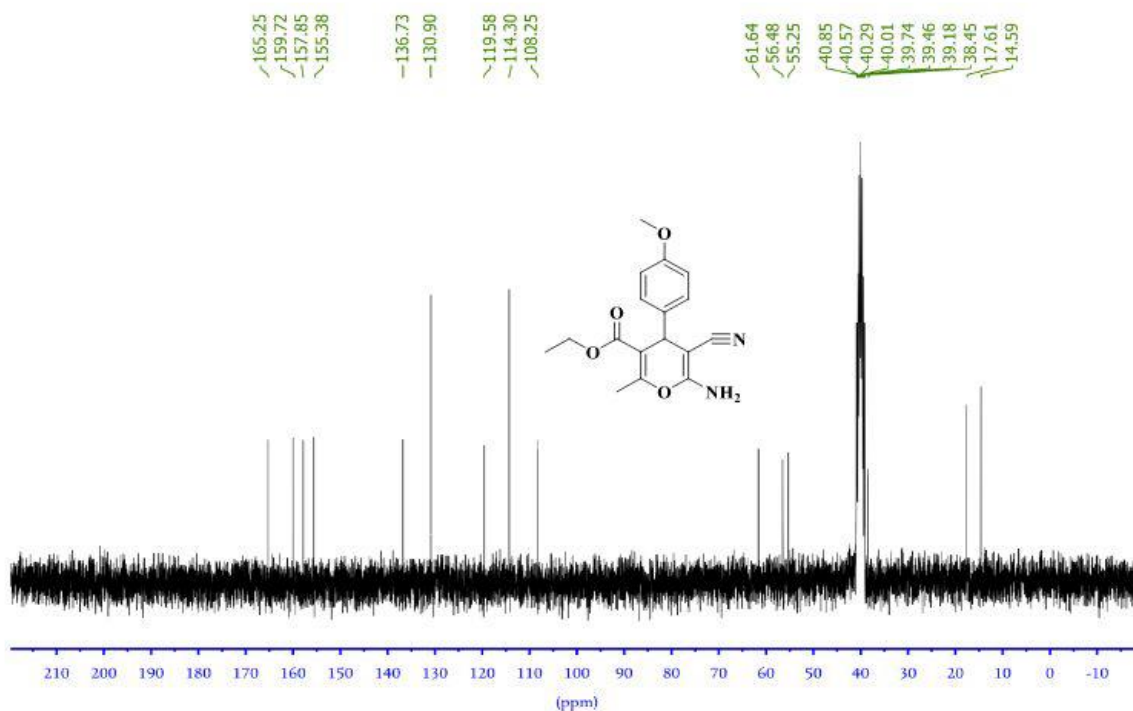
Əlavə 5. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-(p-tolil)-4H-piran-3 karboksilatın (XVIII) ¹H NMR spektri



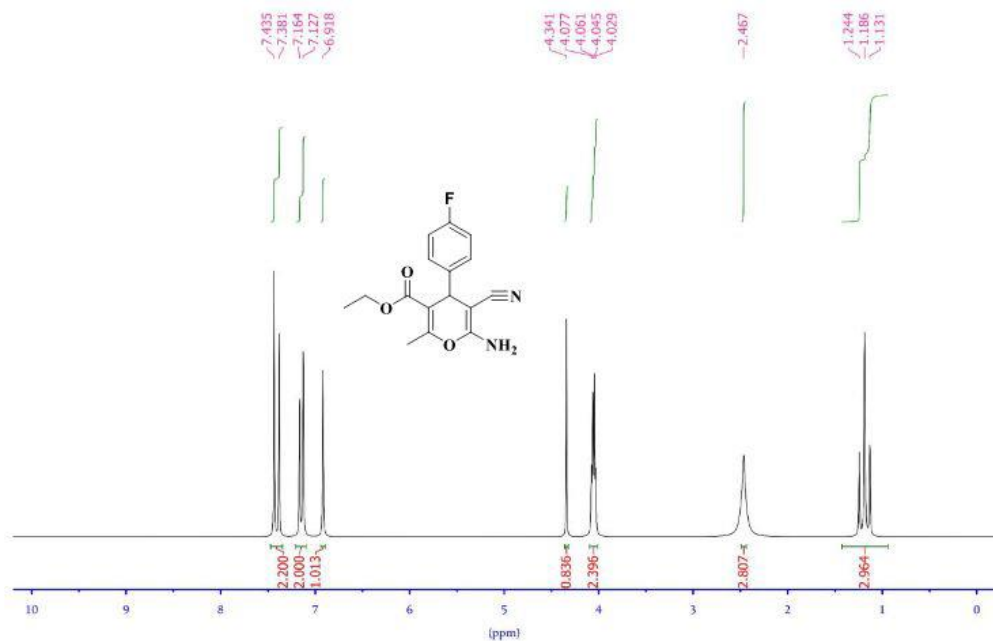
Əlavə 6. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-(p-tolil)-4H-piran-3 karboksilatın (XVIII) ¹³C NMR spektri



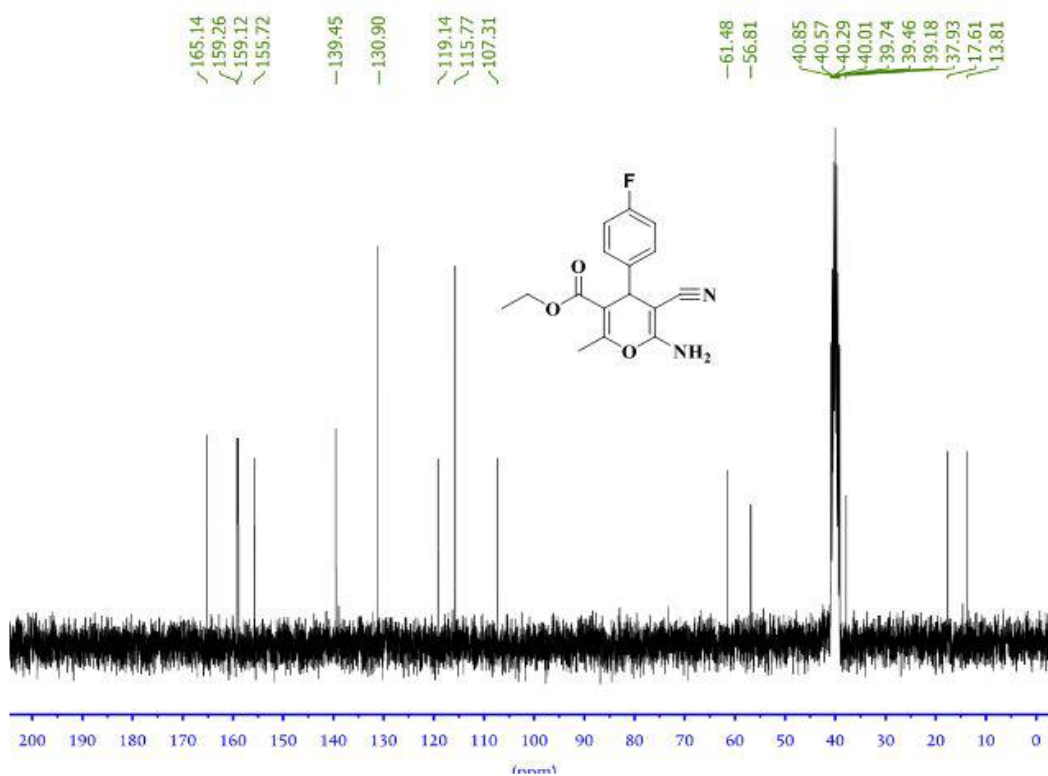
Əlavə 7. Etil 6-amin-5-sian-4-(4-metoksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XIX) ¹H NMR spektri



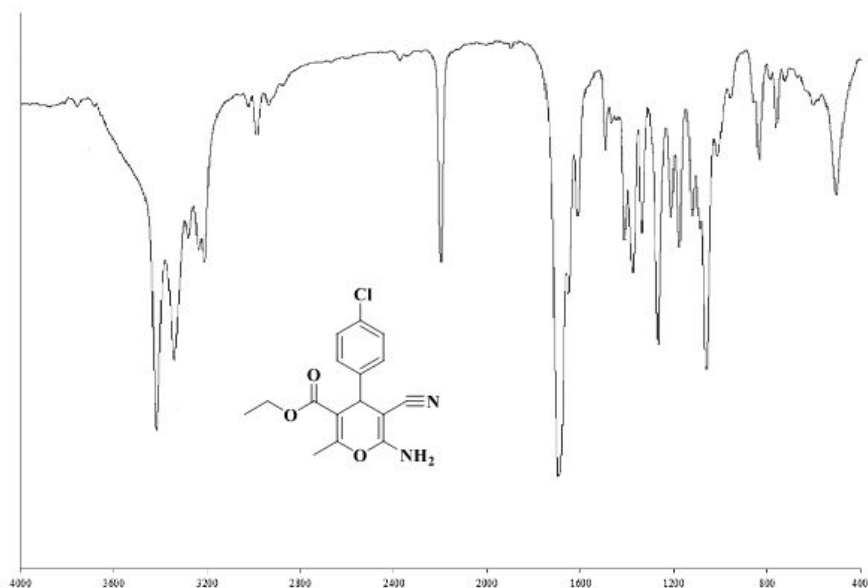
Əlavə 8. Etil 6-amin-5-sian-4-(4-metoksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XIX) ¹³C NMR spektri



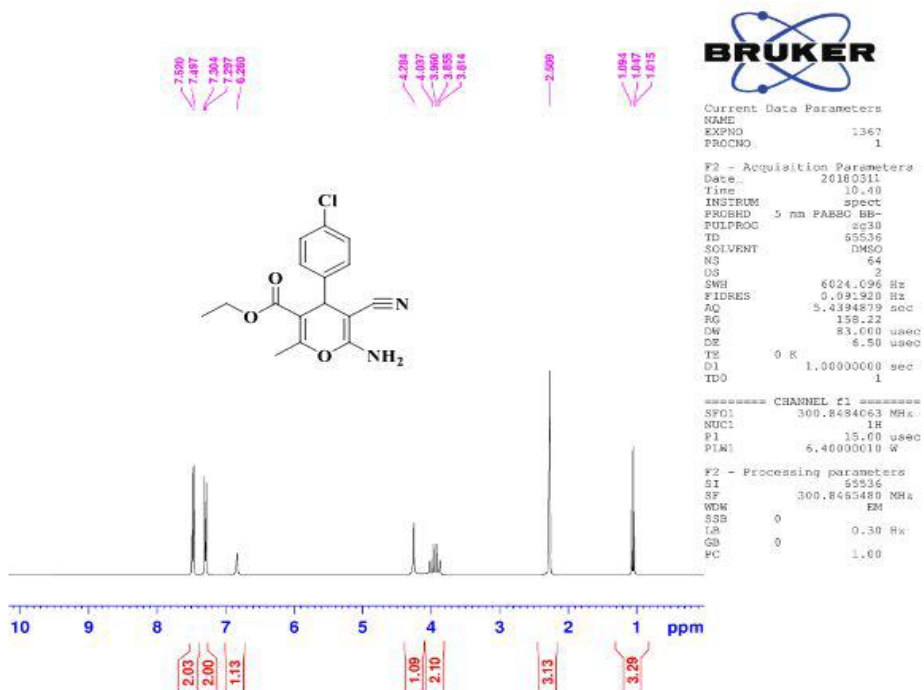
Əlavə 9. *Etil 6-amin-5-sian-4-(4-flüorfenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XX) ^1H NMR spektri*



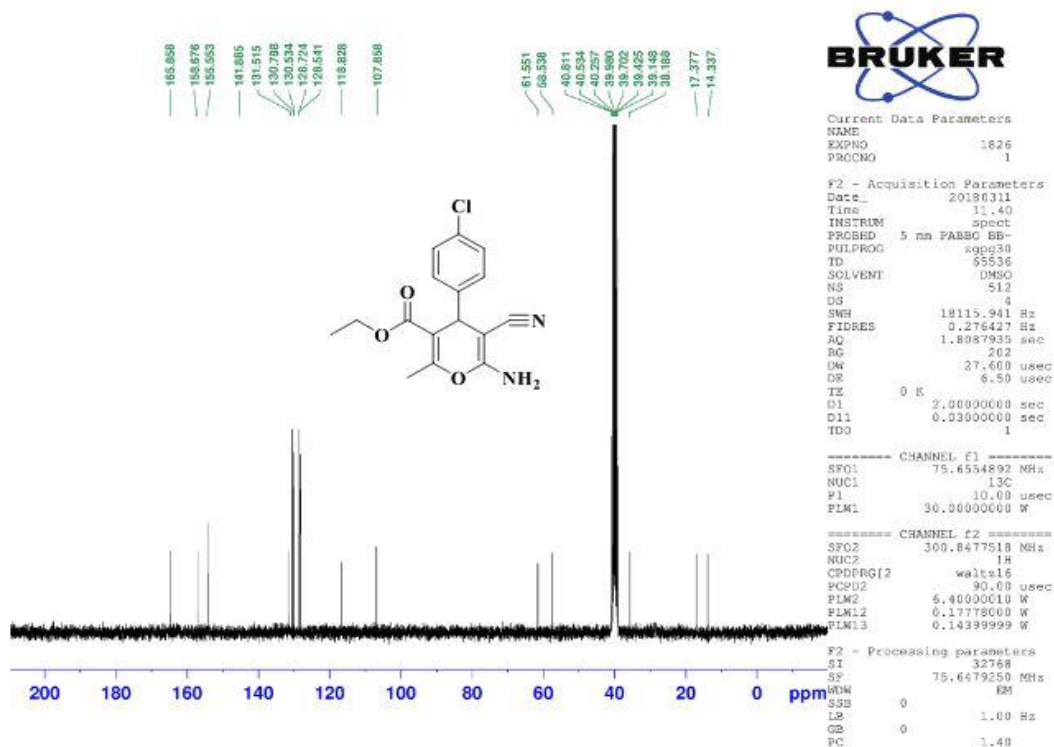
Əlavə 10. *Etil 6-amin-5-sian-4-(4-flüorfenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XX) ^{13}C NMR spektri*



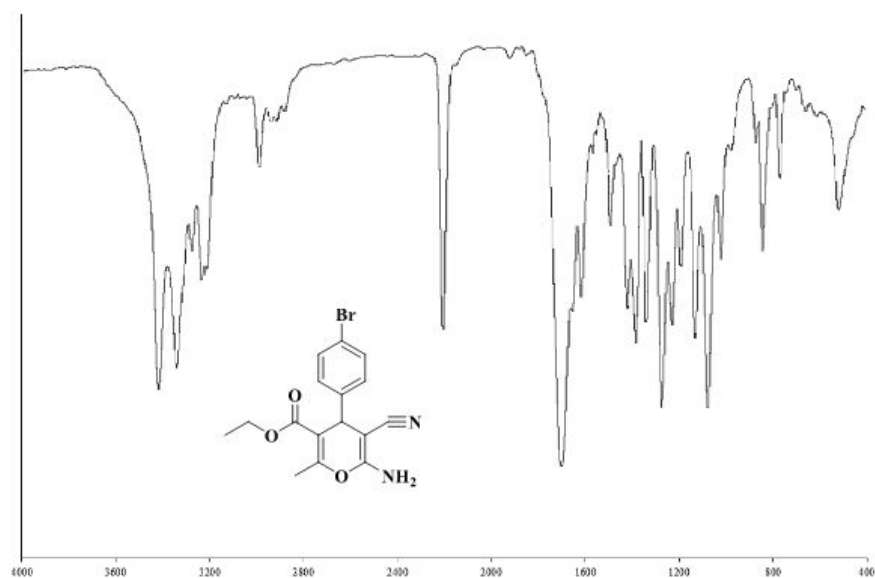
Əlavə 11. Etil-6-amin-4-(4-xlorfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatun (XXI) IQ spektri



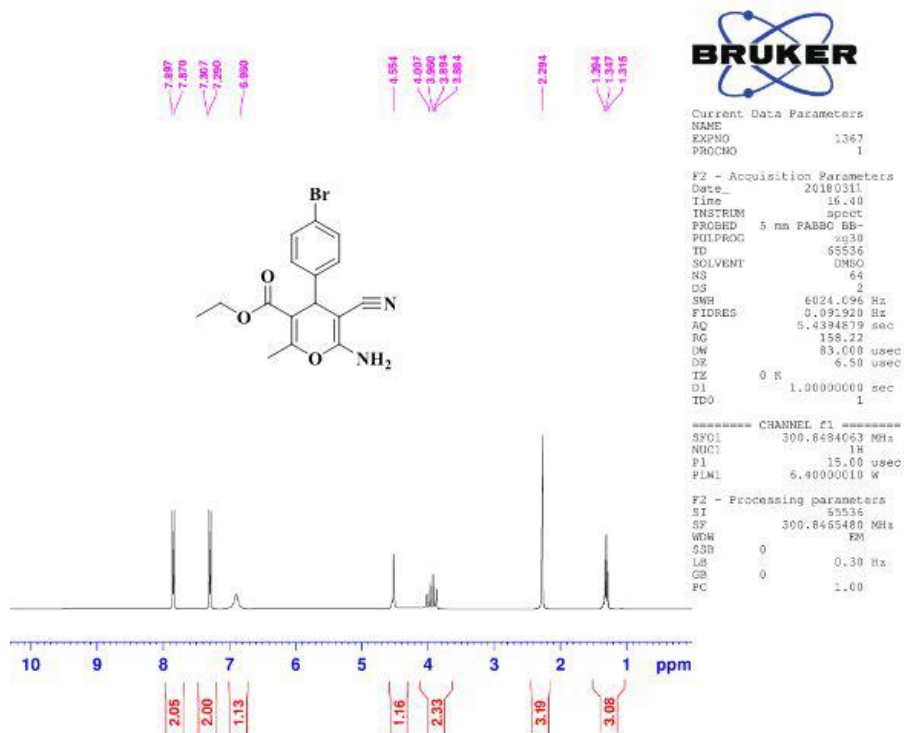
Əlavə 12. Etil-6-amin-4-(4-xlorfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatun (XXI) ¹H NMR spektri



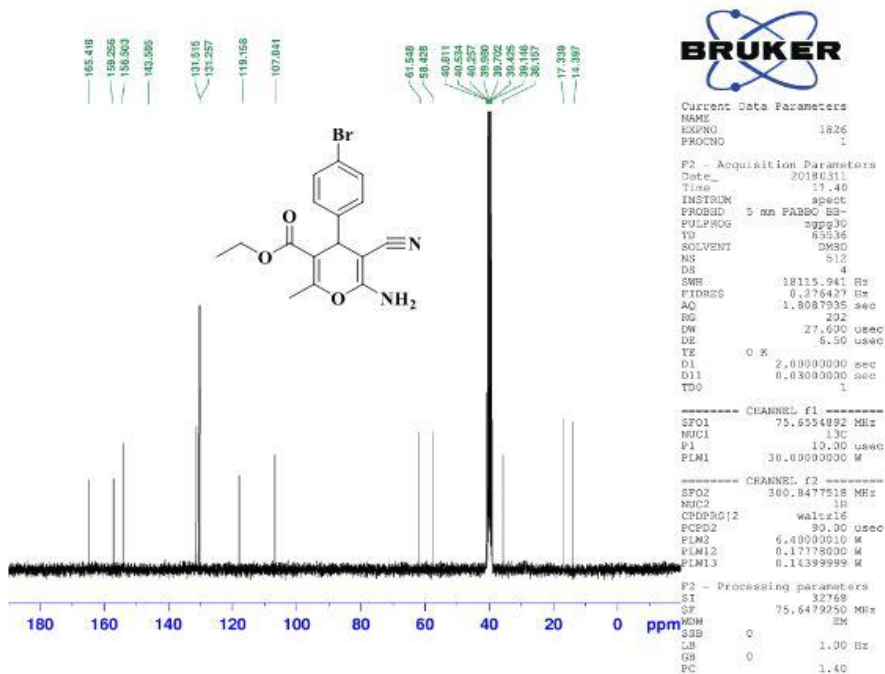
Əlavə 13. Etil-6-amin-4-(4-xlorfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XXI) ^{13}C NMR spektri



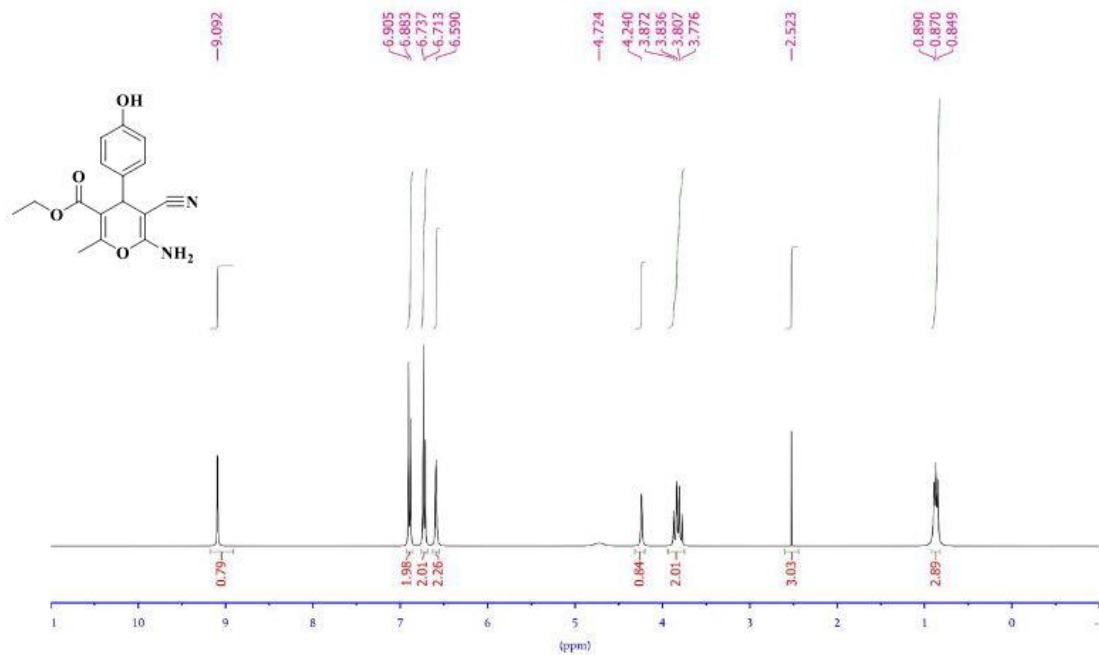
Əlavə 14. Etil 6-amin-4-(4-bromfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XXII) IQ spektri



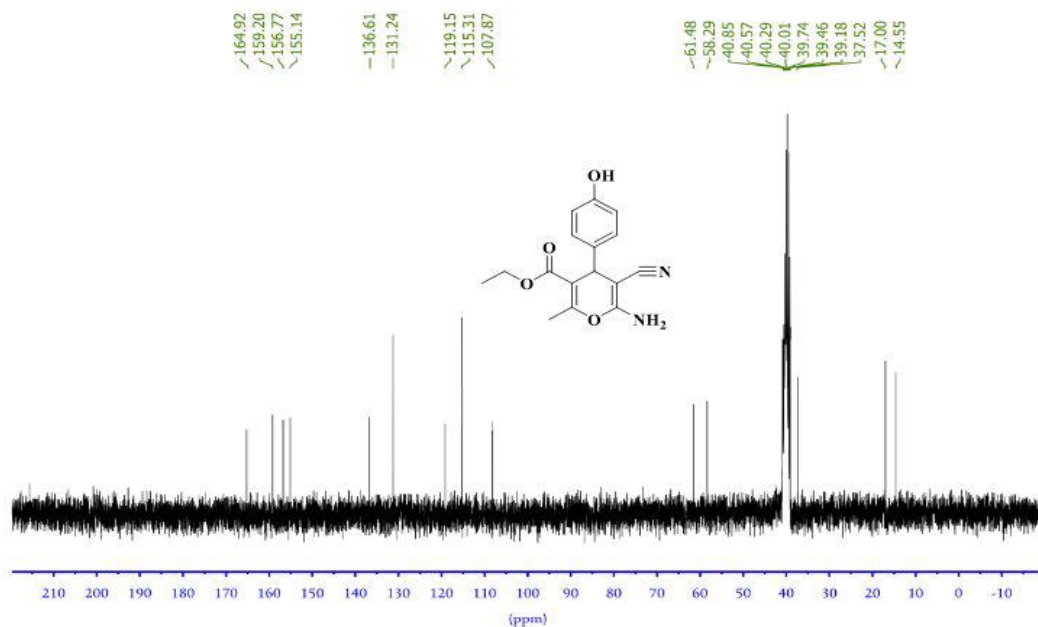
Əlavə 15. Etil 6-amin-4-(4-bromfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatun (XXII) ¹H NMR spektri



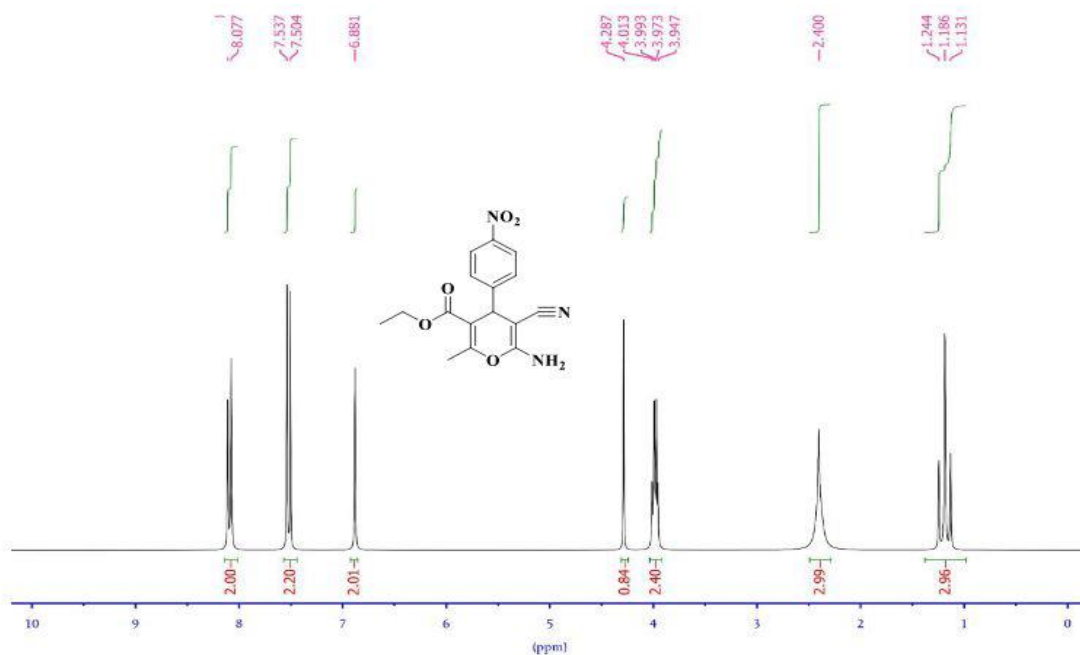
Əlavə 16. Etil 6-amin-4-(4-bromfenil)-5-sian-2-metil-4H-piran-3-karboksilatun (XXII) ¹³C NMR spektri



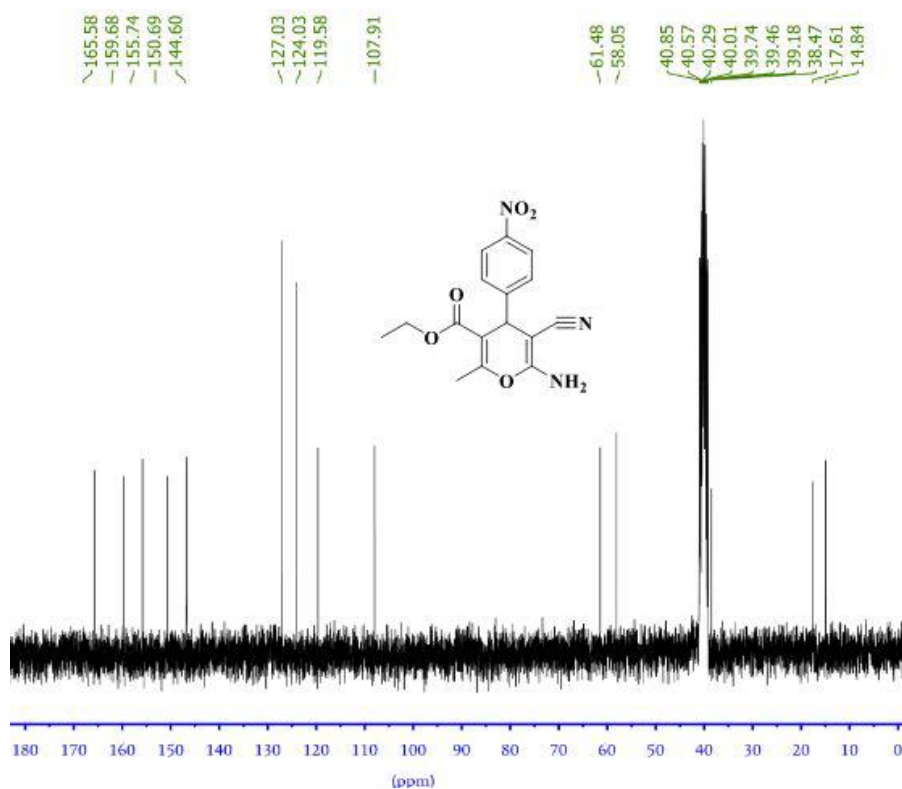
Əlavə 17. Etil 6-amin-5-sian-4-(4-hidroksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XXIII) ^1H NMR spektri



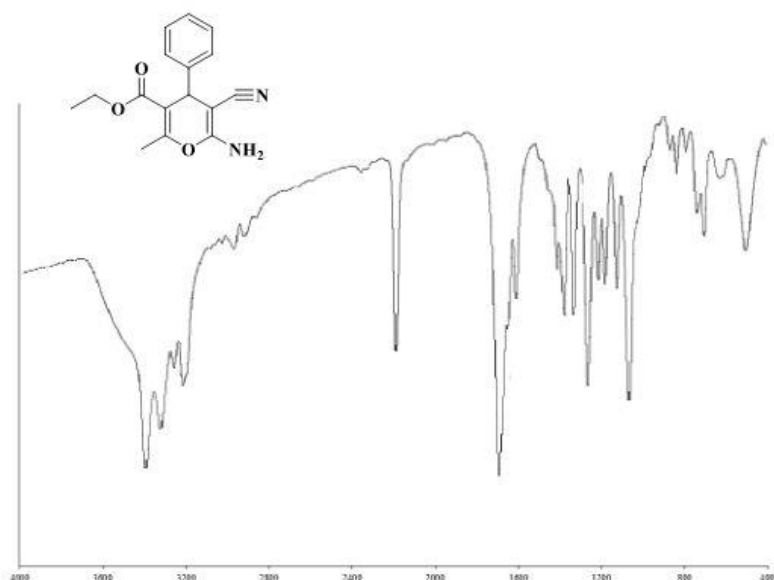
Əlavə 18. Etil 6-amin-5-sian-4-(4-hidroksifenil)-2-metil-4H-piran-3-karboksilatın (XXIII) ^{13}C NMR spektri



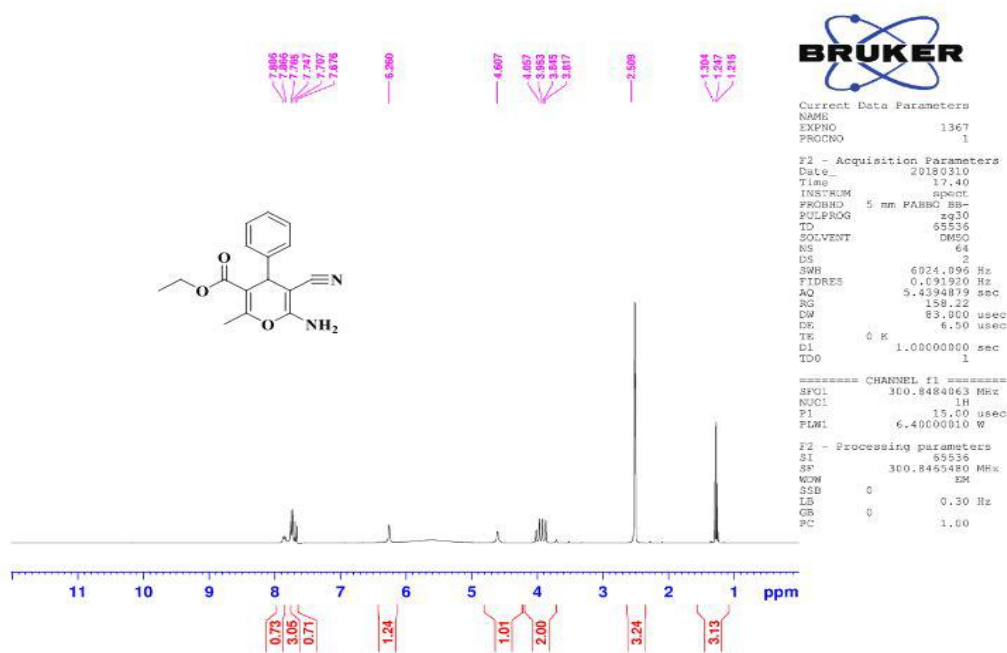
Əlavə 19. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-(4-nitrofenil)-4H-piran-3-karboksilatın (XXIV) ^1H NMR spektri



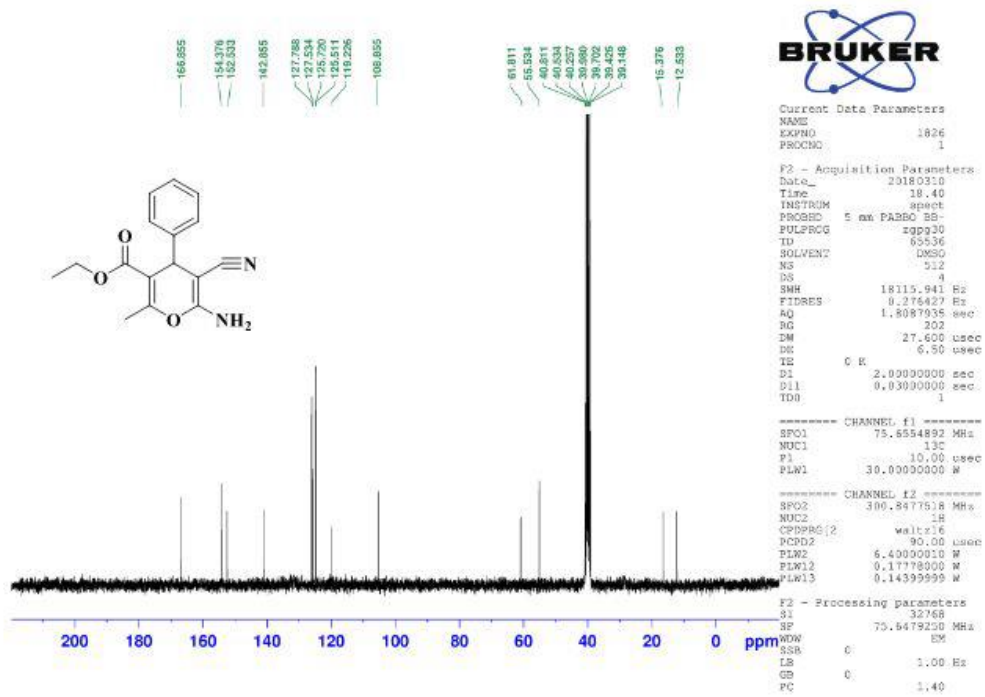
Əlavə 20. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-(4-nitrofenil)-4H-piran-3-karboksilatın (XXIV) ^{13}C NMR spektri



Əlavə 21. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-fenil-4H-piran-3 karboksilatın (XVII) IQ spektri



Əlavə 22. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-fenil-4H-piran-3 karboksilatın (XVII) ¹H NMR spektri



Պլան 23. Etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-fenil-4H-piran-3 karboksilatın (XVII) ¹³C NMR spektri

İXTİSARLARIN VƏ ŞƏRTİ İŞARƏLƏRİN SİYAHISI

NMR- Nüvə Maqnit Rezonans

İQ- İnfraqırmızı

KH- ketohidrazon

AK- azoketon

AE- azoenol

SA- salisil aldehidi

MN- malonnitril

DAF- dialkilfosfit

DFF-difenilfosfit

APTES-aminopropiltrioksisilan

ACh-asetilxolin

AchE—asetilxolin esteraza

AchEI—asetilxolin esteraza inhibitoru

MSS-Mərkəzi Sinir Sistemi

DMAp- dimetilaminopiridin

TBAF- tetrabutylamoniumflüorid

NTX-nazik təbəqəli xromatoqrafiya

RQA-Rengen Quruluş Ananlizi

PDB-protein Məlumat Bankı

HOMO- ən yüksək molekulyar orbital

LUMO- ən aşağı molekulyar orbital

MEPs- Molekulyar Elektrostatik Potensiallar

MVL- mədəaltı vəzi lipaza

TMG- tetrametil guanidin

İMİ-imidazol imin

QSİƏD- qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar

MD- molekulyar dinamika

RMDS(root mean square deviation)- konformasiya sabitliyinin orta kvadrat

yayınması

RMSF (root mean square fluctuation)- kökün orta kvadrat dal]FMO- fraqmental
molekulyar orbitallar

CAI-karbon anhidraz izoenzimleri

ESP (the electrostatic potential)- elektrostatik potensial

NLO (non-linear optical)- qeyri-xətti optiki

NBO (natural bond orbital)- təbii rabitə orbitalları

DFT (Density Functional Theory)- Funksional Sıxlıq Nəzəriyyəsi

hCA I , II- Karbon anhidraz I , II

PGH- prostaqlandin

COX- tsiklooksigenaza

İle- izoleysin, Val- valin, Arg- argini, Tyr-tirozin, Ser- Serin, Ala- alanine, His-
histamin

CHP- kumol hidroperoksidləri

AZA-asetazalamid