

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ

BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

KÜŞVƏR ELDAR qızı HACIYEVA

**ALİTSİKLİK VƏ AROMATİK KARBONİLLİ
BİRLƏŞMƏLƏRİN MALON TURŞUSU NİTRİLLƏRİ
İLƏ KONDENSLƏŞMƏSİ ƏSASINDA SİNTEZLƏR**

2306.01 – Üzvi kimya

Kimya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2018

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin Üzvi kimya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbərlər: – akademik **A. M. Məhərrəmov**,
– k.ü.f.d., dosent **A. İ. İsmiyev**

Rəsmi opponentlər: – k.ü.e.d., prof. **M. Ə. Rüstəmov**
– k.ü.e.d., prof. **S. Ə. Məmmədov**

Aparıcı təşkilat: AMEA Polimer Materiallar İnstitutu, «Polimerlərə kimyəvi əlavələr və polimer gellər» laboratoriyası

Müdafiə "____" __*dekabr*__ 2018-ci il saat "____"-da Bakı Dövlət Universitetinin nəzdindəki D 02.011 Dissertasiya Şurasının iclasında olacaqdır.

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

Dissertasiya işi ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat "____" __*noyabr*__ 2018-ci il tarixində göndərilmişdir.

**D 02.01 Dissertasiya
Şurasının elmi katibi**

k.ü.e.d., prof. İ. Q. Məmmədov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Son illərdə mürəkkəb quruluşlu üzvi maddələrin sintezində geniş istifadə edilən metilenaktiv birləşmələrin müxtəlif kondensləşmə reaksiyaları müasir üzvi sintezin sürətlə inkişaf edən əsas istiqamətlərindən biri hesab olunur. Adətən az mərhələli olan bu reaksiyalar vasitəsi ilə reagentlərin, həlledicilərin və digər material resursların minimal sərfiyyatı əsasında funksionaləvəzli karbo-, heterotsiklik birləşmələrin sintezi həyata keçirilir ki, bu da müasir dövrdə innovativ üzvi birləşmələrə, o cümlədən dərman prepatatlarına, bioloji-aktiv və optiki fəal materiallara, artan ictimai tələbat fonunda xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Qeyd olunan kimyanın diqqətə layiq ən yeni nailiyyəti isə çoxkomponentli kaskad kondensləşmə reaksiyalarına əsaslanan yeni sintetik strategiyalarının işlənib hazırlanmasıdır. Bu tip çoxkomponentli kondensləşmə reaksiyaları bir reaktorda, aralıq məhsullar ayrılmadan ən azı üç reagentin qarşılıqlı təsiri ilə aparılır və hazırda müasir üzvi kimyanın sintetik arsenalına əsaslı şəkildə daxil olmuşdur. Qeyd olunanlarla yanaşı təqdim etdiyimiz sahənin aktuallığını artıran cəhətlərdən biri də odur ki, metilenaktiv birləşmələrin kondensləşmə reaksiyaları stereo-, regio- və xemo-seçicilik, konformasiya analizi, tautomerlik, molekulda funksional qrupların qarşılıqlı təsiri və s. kimi nəzəri biliklərin yeni cəhətlərinin müəyyən edilməsində qiymətli vasitədir. Odur ki, sintetik potensialı hələ tam açılmamış metilenaktiv birləşmələrin nümayəndələri olan malon turşusu nitrillərinin yeni sintetik transformasiyalarının aşkarlanması, sintez edilən birləşmələrin əhəmiyyətli xassələrinin müəyyən edilməsi aktual elmi istiqamətdir.

Təqdim olunan dissertasiya işi malononitril, malononitril dimeri, alkil 2-sianasetatlar, 2-sianasetohidrazid kimi metilenaktiv nitrillərin alitsiklik və aromatik karbonilli birləşmələrlə yeni kondensləşmə reaksiyaları əsasında funksional əvəzli karbo-, heterotsiklik birləşmələrin sintezinə, faydalı xassələrinin aşkar edilməsinə həsr olunmuş elmi-tədqiqat işidir.

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin üzvi kimya kafedrasında plan üzrə aparılan elmi tədqiqatların bir hissəsi olub (Dövlət qeydiyyat № 0112Az 2041) «Funksionaləvəzli üzvi birləşmələrin sintezi və tədqiqat» mövzusu üzrə yerinə yetirilmişdir.

İşin məqsədi malon turşusu nitrillərinin alitsiklik və aromatik karbonilli birləşmələrlə iki və çoxkomponentli kondensləşmə reaksiyalarının sistematik tədqiqatı nəticəsində yeni funksionaləvəzli alitsiklik və heterotsiklik birləşmələrin sintez üsullarının işlənib hazırlanmasından, sintez olunan bəzi birləşmələrin fəza quruluşunun və faydalı xassələrinin öyrənilməsindən

ibarət olmuşdur. Bu məqsədlərə nail olmaq üçün tədqiqatlar aşağıda göstərilən istiqamətlərdə aparılmışdır:

- dietil 5-(2-(2-sianoasetil) hidrazinil)-3-metil-4'-R-1,2-dihidro [1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilatların alınması, sonuncuların furfural və malononitrillə əsas katalizator trietilamin iştirakında üçkomponentli kondensləşməsi reaksiyalarının tədqiq edilməsi;

- 2,5-dihidro-1,3-tiazol tsiklinə bir neçə mərhələdə malononitril fraqmentinin daxil edilməsi üsulunun işlənib hazırlanması;

- N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenaminin benzaldehyd və malononitrillə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyalarının aparılması, bu qarşılıqlı təsirin optimal şəraitinin müəyyən edilməsi;

- malon turşusu nitrillərinin aromatik aldehidlər və üçüncü komponent iştirakında kondensləşmə reaksiyaları əsasında yeni funksionaləvəzli karbo- və heterotsiklik birləşmələrin sintezi;

- sintez edilmiş birləşmələrin faydalı xassələrinin müəyyən olunması.

Elmi yenilik. İşin elmi yeniliyini təşkil edən cəhətlər aşağıdakılardan ibarətdir:

- ilk dəfə olaraq dietil 5-(2-(2-sianoasetil) hidrazinil)-3-metil-4'-R-1,2-dihidro [1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilatların furfural və malononitrillə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası tədqiq olunmuş, yeni furil əvəzli dihidropiridin quruluşlu heterotsiklik sistemlərinin sintez üsulu təklif edilmişdir;

- 2,5-Dihidro-1,3-tiazolların mərhələli çevrilmələri əsasında alınan N-asil-4-metoksi-2,2,5,5-tetrametiltiazolidinlərdə heterotsiklə malononitril fraqmentinin daxil edilməsi üçün tədqiqatlar aparılmış, ilk dəfə olaraq bu cür kondensləşmənin ancaq $TiCl_4$ katalizatoru iştirakında baş verdiyi müəyyən edilmişdir;

- aldehid, malononitril və N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamindən ibarət üçkomponentli kondensləşmə reaksiyasının müvafiq azotlu heterotsiklin alınması istiqamətində getdiyi təsdiq edilmiş, müqayisəli həlledici və katalizator seçimi əsasında reaksiyanın optimal şəraiti aşkarlanmışdır;

- malon turşusu nitrillərinin aromatik aldehidlər və üçüncü komponent iştirakında kondensləşmə reaksiyalarından yeni karbo- və heterotsiklik birləşmələrin sintezi həyata keçirilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, etil 2-sianoasetatin benzaldehyd və asetilasetonla natrium hidroksid iştirakında qarşılıqlı təsirinə prinsipə yeni istiqamətdə gedərək disian və dietoksikarboniləvəzli tsikloheksan törəməsi alınır. Göstərilmişdir ki, malononitril, 4-xlorbenzaldehyd və 2-xlor-3-oksobutanoatın üçkomponentli kondensləşmə reaksiyasından isə funksionaləvəzli tsiklopropan birləşməsi

alınır. Üçüncü komponent olaraq malononitril dimerindən istifadə etdikdə reaksiyanın tetrahidropiridin-3,5-dikarbonitril quruluşlu heterotsikllərin alınması istiqamətində getdiyi sübut olunmuşdur;

- malononitril, asetosirkə efiri və α,β -doymamış ketonların yeni kondensləşmə reaksiyaları əsasında ekzotsiklik disianmetilen qruplu tsikloheksen sırası birləşmələrinin yeni kaskad alınma üsulu işlənib hazırlanmışdır;

- sintez edilmiş birləşmələrdə rentgen quruluş analizi üsulu ilə tsikllərin konformasiyaları, əvəzedici qrupların fəza istiqamətliliyi və s kimi quruluş məsələləri təyin olunmuşdur;

- sintez olunan bəzi birləşmələrin antimikrob xassələri, onların sürtkü yağlarında yeyilmə və didilməyə qarşı təsiri tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatın praktiki əhəmiyyəti. Malononitrilin müxtəlif növ kondensləşmə reaksiyaları əsasında əvvəllər məlum olmayan funksionaləvəzli karbo- və heterotsiklik birləşmələr sintez edilmişdir. Kondensləşmə reaksiyalarının şəraitinin optimallaşdırılması üçün istifadə olunan katalizatorlar digər obyektlərin sintezində istifadə oluna bilər. Alınmış birləşmələrin spektral, rentgen analiz göstəriciləri əsasında bənzər strukturlu birləşmələrin quruluşunu müəyyənləşdirmək, sintez edilmiş bəzi birləşmələrin antimikrob xassələri əsasında isə quruluş-bioloji xassə əlaqələri qurmaq mümkündür.

Müdafiəyə təqdim olunur:

- malon turşusu nitrillərinin alitsiklik və aromatik karbonillli birləşmələrlə kondensləşmə reaksiyalarının qanunauyğunluqları;

- funksionaləvəzli karbo- və heterotsiklik birləşmələrin yeni alınma üsulları;

- sintez edilən birləşmələrin fəza quruluşu və əhəmiyyətli xassələrinin tədqiqatının nəticələri.

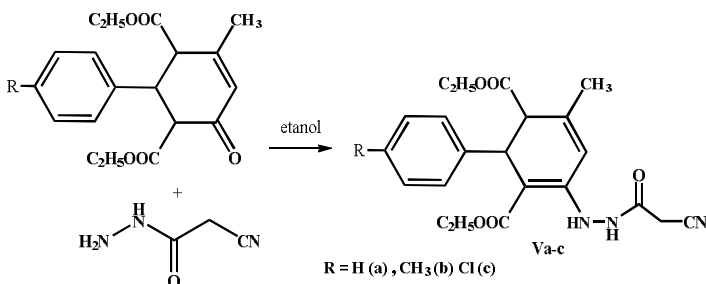
İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin bəzi nəticələri Ümummilli lider Heydər Əliyevin 93-cü ildönümünə həsr olunmuş Kimyanın aktual problemləri adlı X respublika elmi konfransı (Bakı, 2016), IXth International Conference in Chemistry (Kyiv-Toulouse, 2017), The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Moscow, RUDN-2017) məruzə edilmişdir.

İşin quruluşu və həcmi. Dissertasiya işi giriş, ədəbiyyat icmal (I fəsil), alınan nəticələrin müzakirəsi (II fəsil), təcrübi hissə (III fəsil), ümumiləşdirilmiş nəticələr, 124 adda mənbənin daxil olduğu ədəbiyyat siyahısı və əlavələrdən ibarətdir. İşin ümumi həcmi kompüterdə yığılmış 141 səhifəni əhatə edir.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

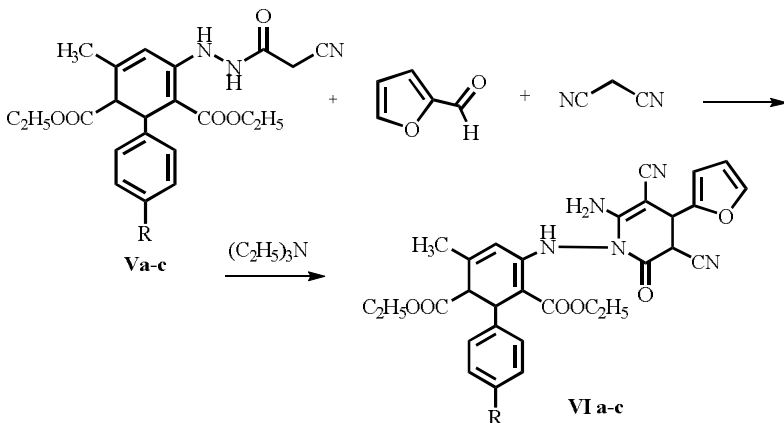
1. Malononitril əsasında 3,4-dihidropiridin-1(2H)-il dietil dihidro-[1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilatların sintezi

Malononitrillə kondensləşmə reaksiyalarının yeni reagentləri kimi (I-IV) başlanğıc maddələri əsasında 5-(2-(2-sianoasetil) hidrazinil)-3-metil-4'-R-1,2-dihidro [1,1'-difenil]-2,6-dikarboksilatlar (V a-c) sintez edilmişdir:

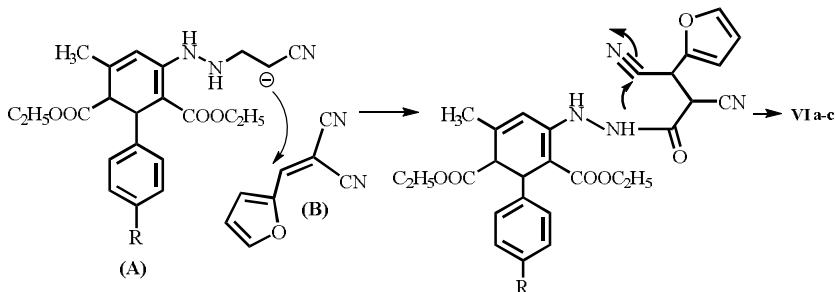


Sintez edilmiş (V a-c) maddələrinin quruluşu İQ-, NMR ^1H , ^{13}C və kütlə spektroskopiyası üsulları ilə təsdiq edilmişdir.

Sonrakı mərhələdə (V a-c) birləşmələrinin furfural və malononitrillə əsasi katalizator olan trietilamin iştirakında üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları tədqiq edilmiş, reaksiya məhsulları kimi dietil 5-((6-amin-3,5-disian-2-okso-4-furil-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4'-R-1,2-dihidro-[1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilatlar (VI a-c) ayrılmışdır:



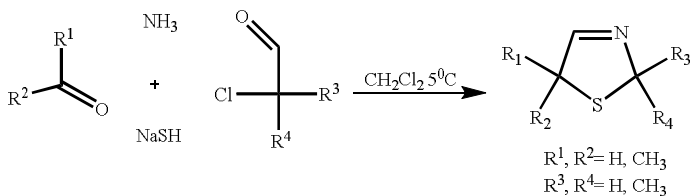
Fikrimizcə, reaksiya məhsulları (VI a-c) birləşmələrinin sintezi əsasi katalizator olan trietilamin iştirakında aralıq məhsullar kimi alınan (A) anionunun və benzilidenmalononitrilin (B) qarşılıqlı təsiri ilə başlayır. Mixael birləşməsi kimi gedən bu mərhələdən sonra amid azotunun nitril qrupu ilə molekul daxili tsiklləşməsi nəticəsində son məhsullar alınır:



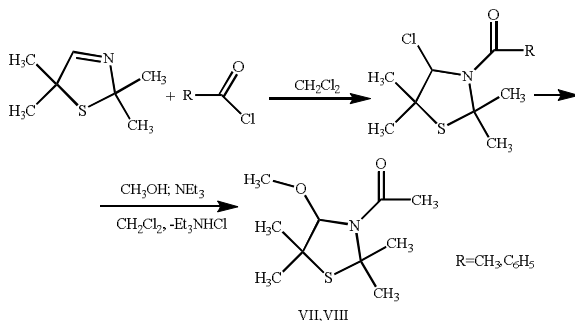
Sintez edilmiş (VI a-c) maddələrinin quruluşu İQ-, NMR ^1H , ^{13}C və spektroskopiyası üsulları ilə sübut olunmuşdur.

2. 4-Metoksi-3-R-2,2,5,5-tetrametil tiazolidinlərin TiCl_4 katalizatoru iştirakında malononitrillə kondensləşmə reaksiyası

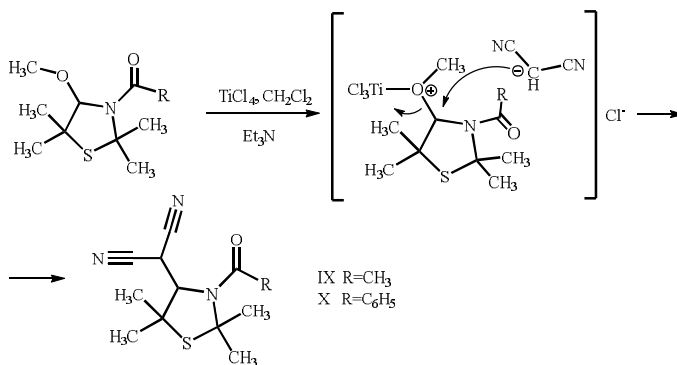
Tədqiqat üçün başlanğıc maddə olaraq istifadə etdiyimiz 2,5-dihidro-1,3-tiazollar Asinger reaksiyası əsasında sintez edilmişdir:



Heterotsiklə malononitril molekulunun kondensləşmə yolu ilə daxil edilməsi məqsədi ilə sintez edilən 2,5-dihidro-1,3-tiazolların malononitrillə birbaşa reaksiyası tədqiq edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, müxtəlif şəraitlərin yaradılmasına baxmayaraq çevrilmə baş vermir. Odur ki, qarşıya qoyulan məqsədin reallaşdırılması üçün mərhələli çevrilmələrə üstünlük verilmişdir. İlk öncə 2,5-dihidro-1,3-tiazolların asetil xloridlə dixlorometan mühitində aparılan reaksiyasından müvafiq α -xlorəvəzli N-asil törəmələri, sonuncuların trietilamin katalizatoru iştirakında metanolizindən isə 4-metoksi-3-R-2,2,5,5-tetrametil tiazolidinlər (VII, VIII) alınmışdır:



VII, VIII birləşmələrinin malononitrillə qarşılıqlı təsiri müxtəlif katalizatorlar iştirakında tədqiq edilmişdir. Ancaq katalizator kimi TiCl_4 -dən istifadə edildikdə reaksiyanın getməsi müşahidə olunmuş, 42-47% çıxımla müvafiq 2-(3-R-2,2,5,5-tetrametiltiazolidin-4-il) malononitrillərin (IX, X) əmələ gəldiyi təsdiq olunmuşdur. TiCl_4 -in VII, VIII metoksi tiazolidinlərə göstərdiyi fəallaşdırıcı təsir onun Lyuis turşusu kimi elektron cütünün donoru olan metoksi qrupun oksigen atomu ilə koordinasiya əlaqəsi yaradaraq nukleofil əvəzlənməni əhəmiyyətli dərəcədə asanlaşdırması ilə bağlıdır.



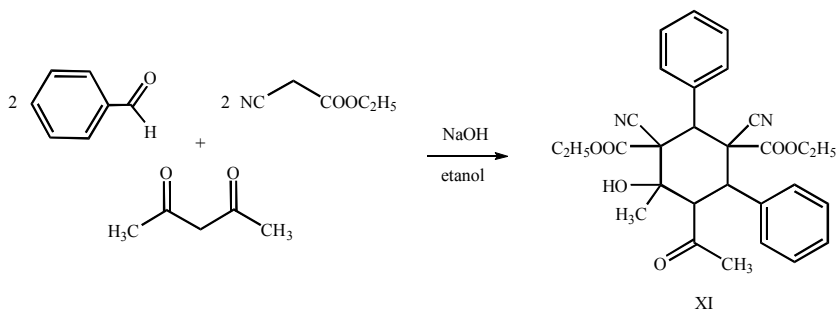
Reaksiya gedşinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya üsulu ilə nəzarət edilmişdir (elyuent metilen xlorid və metil dördlü-butil efiri 1:1 nisbətində). Məqsədli məhsullar reaksiya başa çatdıqda dixlormetan həlledicisi qovulduqdan sonra qalan qətranlı qalıqların silikagellə doldurulmuş şüşə kalonkadan keçirtməklə xromatoqrafik təmizlənməsi nəticəsində əldə edilmişdir.

2-(3-Asetil-2,2,5,5-tetrametiltiazolidin-4-il)malononitrillərin quruluşu IQ-, NMR ^1H və ^{13}C spektroskopiyası üsulları ilə təsdiq edilmişdir.

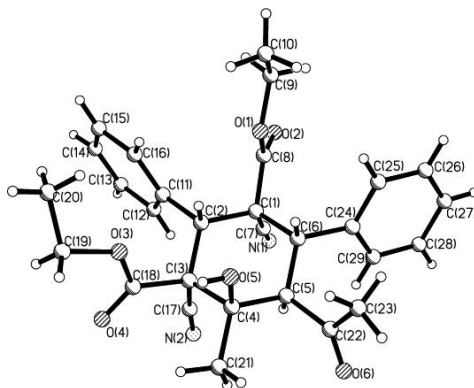
3. Etil 2-sianoasetat, benzaldehid və asetilaseton əsasında yeni kaskad karbotsiklləşmə reaksiyası

Metilenaktiv nitrillərlə aromatik aldehidlərin çoxkomponentli kondensləşmə reaksiyaları müasir üzvi sintezdə yeni karbo- və heterotsiklik sistemlərin yaradılması üçün geniş tətbiq edilir.

İlk dəfə olaraq bizim tərəfimizdən etanol mühitində natrium hidrooksidin katalitik miqdarının iştirakında benzaldehid, etil 2-sianoasetat və asetilasetonun çoxkomponentli reaksiyasında yeni karbotsiklləşmə istiqaməti müəyyən edilmişdir. Göstərilmişdir ki, ilk mərhələdə benzaldehid və etil 2-sianoasetatın 1:2 molyar nisbətində qarşılıqlı təsirindən sonra reaksiya qarışığına benzaldehid və asetilasetonun ekvimolekulyar miqdarları əlavə edildikdə dietil 5-asetil-2,6-disiano-3-hidroksi-3-metil-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilat (XI) (57 %) alınır.



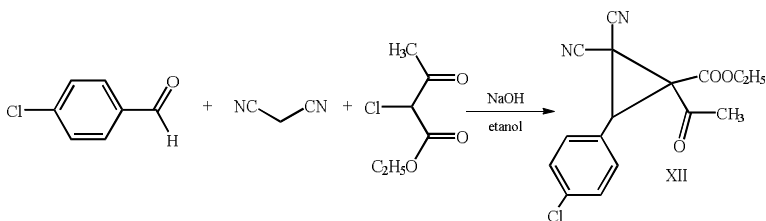
Sintez olunmuş birləşmənin quruluşu rentgen quruluş analizi üsulu ilə tam təsdiq edilmişdir (şəkil 1).



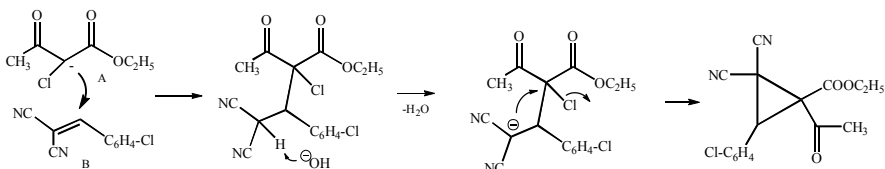
Şəkil 1. XI birləşməsinin molekulyar quruluşu

4. Etil-1-asetil-3-(4-xlorofenil)-2,2-disiansiklopropan karboksilatın sintezi

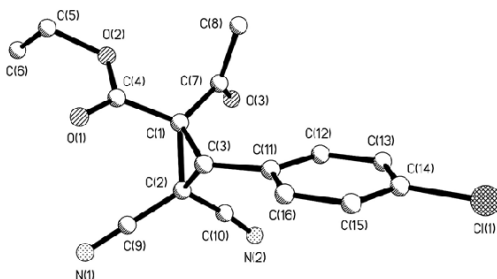
Malononitrilin aromatik aldehidlər və asetosirkə efiri ilə üçkomponentli kondensləşməsi ədəbiyyatda geniş tədqiq edilmiş istiqamətlərdən biridir. Hazırkı tədqiqatımızda biz ilk dəfə olaraq bu tip kondensləşmədə yeni reagent kimi etil 2-xlor-3-oksobutanoatdan istifadə etmişik. Bu reagentin malononitril və 4-xlor benzaldehydlə ekvimolekulyar miqdarlarının NaOH iştirakında qarşılıqlı təsiri nəticəsində 72% çıxımla etil 1-asetil-3-(4-xlorfenil)-2,2-disiansiklopropankarboksilat (XII) sintez edilmişdir:



XII birləşməsinin əmələ gəlməsi çox güman ki, ilk mərhələdə alınan (A) anionunun 4-xlorbenzilidən malononitrilə (B) Mixael birləşməsi, sonra isə molekul daxili tsikilləşmə reaksiyalarının nəticəsində baş verir.



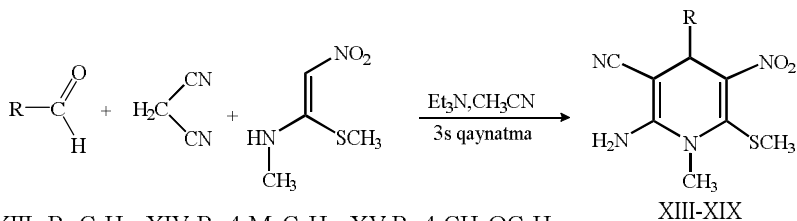
Bu birləşmənin quruluşunda ənənəvi istifadə edilən spektroskopik üsullarla yanaşı rentgen quruluş analiz üsulundan da istifadə edilmişdir (şəkil 2).



Şəkil 2. XII birləşməsinin molekulyar quruluşu

5. Malononitril, aromatik aldehidlər və N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamin əsasında üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası

Malononitrilin çoxkomponentli reaksiyaları əsasında azotlu heterotsikllərin sintezinin yeni üsulunu işləyib hazırlamaq məqsədi ilə biz onun aromatik aldehidlər və üçüncü komponent kimi istifadə edilən N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenaminlə asetonitril mühitində trietilamin katalizatoru iştirakındakı qarışıqlı təsirini tədqiq etmişik. Reaksiya məhsullarının 2-amin-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-4-aril-1,4-dihidropiridin-3-karbonitrillər (XIII-XIX) olduğu sübut olunmuşdur.



XIII R=C₆H₅; XIV R=4-MeC₆H₄; XV R=4-CH₃OC₆H₄;

XVI R=4-FC₆H₄; XVII R=2-CF₃C₆H₄; XVIII R=4-CNC₆H₄; XIX R=2-C₄H₃S

Müəyyən olunmuşdur ki, reaksiya məhsullarının çıxımı başlanğıc aldehidlərin quruluşundan asılıdır (cədvəl 1).

Cədvəl 1. XIII-XIX birləşmələrinin çıxımının başlanğıc aldehidlərin quruluşundan asılılığı

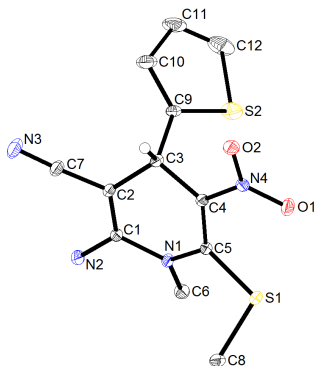
Nö	Aldehid, R	Son məhsul	Çıxım
1	C ₆ H ₅	XIII	53%
2	4-MeC ₆ H ₄	XIV	35%
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	XV	48%
4	4-FC ₆ H ₄	XVI	46%
5	2-CF ₃ C ₆ H ₄	XVII	18%
6	4-CNC ₆ H ₄	XVIII	22%
7	2-C ₄ H ₃ S	XIX	12%

XIII birləşməsinin sintezi asetonitril mühitində digər katalizatorlar (piperidin, KF) iştirakında da aparılmışdır. Katalizatorların qeyd edilən birləşmənin çıxımına etdiyi təsir aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir (cədvəl 2).

Sintez edilən XIII-XIX birləşmələrinin quruluşu IQ-, NMR ¹H və ¹³C, kütlə spektroskopiyası üsulları ilə, XIX birləşməsinin molekulyar quruluşu isə əlavə olaraq rentgen quruluş analizi üsulu ilə tam təsdiq edilmişdir (şəkil 3).

Cədvəl 2. XIII birləşməsinin çıxımına katalizatorların təsiri

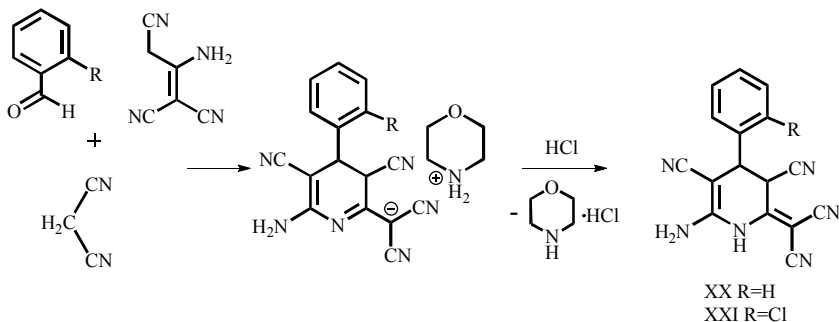
Nö	Reaksiya şəraiti	Zaman (saat)	Çıxım %
1	KF (0.5 ekv.), CH ₃ CN, qaynatma	3	35
2	Piperidin (0.5 ekv.), CH ₃ CN, qaynatma	3	40
3	TEA (0.5 ekv.), CH ₃ CN, qaynatma	3	53



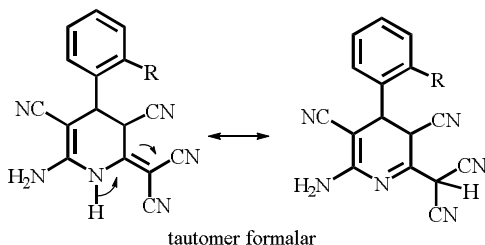
Şəkil 3. XIX birləşməsinin molekulyar quruluşu

6. 6-Amin-2-(disianometilen)-4-aril-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3,5-dikarbonitrillərin sintezi

Malononitril iştirakında yeni çoxkomponentli heterotsikilləşmə reaksiyalarının müəyyən edilməsi məqsədi ilə biz onun aromatik aldehidlər və 2-amin-1-propen-1,1,3-trikarbonitril ilə reaksiyası aparılmışdır. Reaksiya üçün katalizator olaraq 1,5 ekvivalent miqdarında morfolin istifadə edilmişdir. Reaksiyanın sonunda mühit xlorid turşusu ilə turşulaşdırıldıqdan sonra 6-amin-2-(disianometilen)-4-aril-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3,5-dikarbonitrillər (XX, XXI) 63-65% çıxımla sintez edilmişdir.



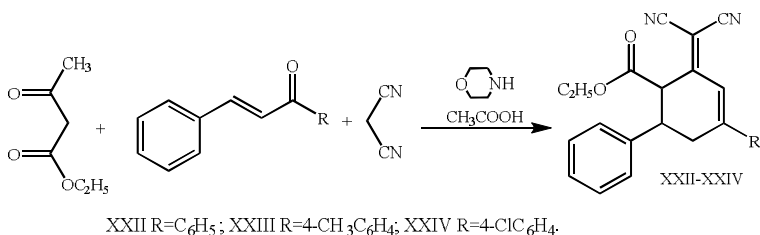
Sintez edilmiş birləşmələrdə prototrop tautomerlik mövcud olduğundan XX, XXI maddələri morfolinlə duz əmələ gətirirlər:



7. α,β -Doymamış ketonların asetosirkə efiri və malononitrillə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları

Ədəbiyyatda α,β -doymamış ketonların ayrılıqda asetosirkə efiri və malononitrillə qarşılıqlı təsirinə tədqiqinə çoxsaylı işlər həsr edilmişdir.

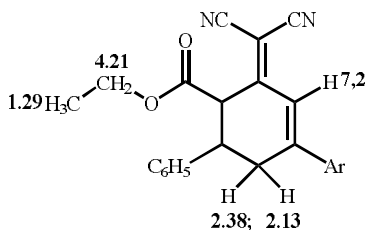
İlk dəfə olaraq α,β -doymamış ketonların nümayəndəsi kimi arilidenasetofenonların və benzalasetofenonun asetosirkə efiri və malononitrillə üçkomponentli kondensləşməsi öyrənilmişdir. Reaksiyada katalizator olaraq morfolin və buzlu sirkə turşusu istifadə edilmişdir. Arilidenasetofenonların göstərdiyimiz kondensləşməsinin nəticələri əsasında müəyyən edilmişdir ki, bu reaksiya məhsulları etil-2-(disianmetilen)-4-R-6-fenil-3-tsikloheksen-karboksilatlarıdır (XXII-XXIV):



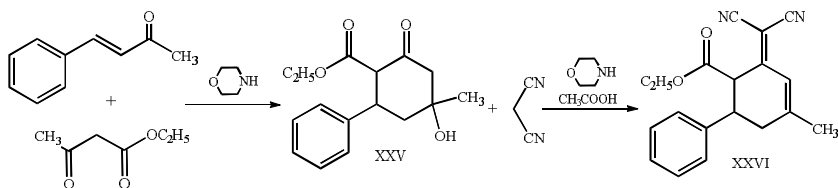
XXII-XXIV birləşmələrinin quruluşu İQ-, NMR ¹H və ¹³C spektroskopiyası üsulları ilə təsdiq edilmişdir.

Bu birləşmələrin NMR ¹H spektrində metil qrupunun protonlarının kimyəvi sürüşməsi 1.29 m.h.-ə bərabər olub signalı triplet şəklindədir. Etoksikarbonil qrupunun CH₂ protonları kvartet şəklində 4,21 m.h. sahəsində aşkarlanır. Alitsikl metilen qrupu hidrogenləri isə ikiqat dublet şəklində şəklində 2,23 və 2,38 m.h.-də rezonans siqnallar verir. Tsiklin C=C-H

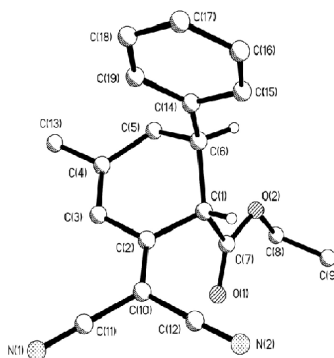
fragmentinə aid protonun kimyəvi sürüşməsi zəif sahədə 7,2 m.h.-də müşahidə olunur.



Benzalasetonla eyni tip kondensləşmə nəticəsində reaksiya məhsullarını ayırmaq mümkün olmamışdır. Odur ki, reaksiya iki mərhələdə aparılır: İlk öncə benzalaseton və asetosirkə efirinin qarşılıqlı təsirindən etil 4-hidroksi-4-metil-2-okso-6-fenilsikloheksan-1-karboksilat alınmış (XXV) daha sonra (XXV) birləşməsinin malononitrillə morfolin asetat iştirakında kondensləşməsindən etil-2-(disianmetilen)-4-metil-6-fenil-3-tsikloheksenkarboksilat (XXVI) sintez edilmişdir.

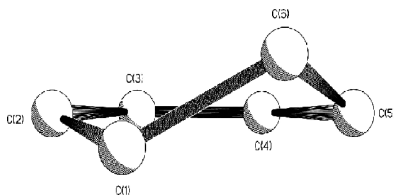


(XXVI) Birləşməsinin quruluşu isə İQ- və NMR spektroskopiyası üsullarından başqa həm də RQA üsulu ilə təsdiq edilmişdir (şəkil 4).



Şəkil 4. XXVI birləşməsinin molekulyar quruluşu

Rentgen quruluş analizinin nəticələri göstərir ki, tsikloheksen həlqəsi təhrif olunmuş yarımkürsü formasındadır (şəkil 5).



Şəkil 5. XXVI birləşməsində tsikloheksen həlqəsinin görünüşü

8. Sintez edilmiş birləşmələrin antimikrob xassələri

Sintez edilmiş bəzi birləşmələrin antimikrob xüsusiyyətlərinin sınaqları Azərbaycan Tibb Universitetinin Mikrobiologiya və immunologiya kafedrasının bazasında disk-diffuziya və seriyalarla durulaşdırma üsulları ilə aparılmışdır.

Həssaslığın seriyalarla durulaşdırma üsulu ilə təyinlərində sınaq maddələri 1% spirt məhlulu şəklində götürmüşdülər. Onların 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 nisbətində durulaşdırılmış qatılıqları öyrənilmişdir. Test kultura kimi qram-müsbət bakteriyalardan *Staphylococcus aureus* (qızılı stafillokoklar), qram-mənfi bakteriyalardan *Escherichia coli* (bağırsaq çöpləri) və *Pseudomonas aeruginosa* (göy –yaşıl irin çöləri), göbələklərin nümayəndəsi kimi mayabənzər göbək olan *Candida albicans* (kandida) götürülmüşdür. Qidalı mühit kimi pH 7,2-7,4 olan ət-peptonlu aqar, *Candida* üçün isə *Saburo* istifadə edilmişdir. Mikroorqanizmlərin sutkalıq kulturasında suspenziya hazırlanmışdır (1 ml-də 1 mld mikrob hüceyrəsi olan). Əkmələr hər 10, 20, 40, 60 dəqiqədən bir aparılmışdır. Nümunələrin fəallığının müqayisəli tədqiqatını aparmaq üçün kontrol maddələr kimi məlum preparatlar (etil spirti, furasillin, nitrofungin) götürülmüşdür. Cədvəl 3-dən göründüyü kimi yeni sintez olunmuş maddələr antimikrob təsirinə görə bir-birindən fərqlənir. Belə ki, kontrol maddələrdən fərqli olaraq 2-amino-4-(4-florofenil)-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril, 2-amino-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril və 2-amino-4-(4-metoksifenil)-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril 10 dəqiqəyə məhv etmişdir, yalnız 2-amino-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril bağırsaq çöplərinə, 2-amino-4-(4-metoksifenil)-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril isə stafillokoklara həmin nisbətdə 20

dəqiqəyə mənfi təsir göstərmişdir. 2-Amino-4-(4-sianofenil)-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril nisbətən antibakterial təsirinə görə o birilərindən zəif olmuşdur, belə ki, o bağırsaq çöplərinə 1:200 nisbətdə heç təsir göstərməmişdir, göy-yaşıl irin çöplərinə isə 1 saata həmin nisbətdə öldürücü təsir edə bilmişdir, lakin kandida göbələyini 1:200 nisbətdə 10 dəqiqəyə inşafdan saxlamışdır, stafilokokları isə 20 dəqiqəyə.

2-Amino-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-4-(p-toluol)-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril antibakterial təsirinə görə 2-amino-4-(4-florofenil)-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-1,4-dihidropiridin-3-karbonitril və 2-amino-1-metil-6-(metiltio)-5-nitro-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3-karbonitrilə çox bənzəyir, çəmi bu bakteriyaları 1:200 nisbətdə 10 dəqiqəyə məhv etmişdir, lakin funqsid təsirinə görə (göbələk əleyhinə) nisbətən geri qalır, belə ki, kandidanı 1:200 nisbətdə 40 dəqiqəyə inşafdan saxlamışdır.

Cədvəl 3. Sintez edilmiş yeni birləşmələrin antimikrob təsiri

Test-kultura	Ekspozisiya zamanı (dəq)	Maddələr																			
		№ 1				№2				№3				№4				№5			
		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	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+
Can. albicans	10	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+

Qeyd: 1 (1:100), 2 (1:200), 3 (1:400), 4 (1:800) nisbətindəki durulaşdırmalardır; «+» - tam bitməni göstərir «-» bitmənin olmamasını göstərir

Müqayisə məqsədilə işlədilən bir sıra maddələrin antimikrob təsirləri də eyni qaydada öyrənilmiş və ayrıca cədvəldə verilmişdir. Bağırsaq çöplərinə (*E.coli*) təsirinə görə yalnız rivanol (1:200 nisbətdə təsir edir) tədqiq olunan maddələrə yaxınlaşır, qalanları bu maddələrdən zəif təsir göstərir.

Antimikrob təsirin uzun latent dövrünün olmasını tədqiq edilən birləşmələrin qarşılıqlı təsirdə olduğu fəal mərkəzləri əhatə edən membranların müxtəlif sayda olması ilə izah etmək olar. Durulaşdırıldıqda preparatların təsir effektivliyinin artması onların hüceyrə membranından yaxşı keçiriciliyini sübut edir.

Ən mühüm olan odur ki, molekula müxtəlif funksional qrupların daxil olmasından asılı olmayaraq nümunələr bütün mikroorqanizmlərə qarşı təsirlidirlər. Preparatların bakterisid xassəsi onların mikroorqanizmlərin hüceyrə divarına əzici təsiri, zülal denaturasiyası, sitoplazmatik membranın keçiriciliyinin pozulması, bakteriyaların həyat fəaliyyəti üçün vacib fermentlərin təsirinin kəsilməsi ilə əlaqədardır.

Sintez edilən bəzi birləşmələr sürtkü yağlarında yeyilmə və didilməyə qarşı yüksək effekt göstərir.

NƏTİCƏLƏR

1. Dietil 5-(2-(2-sianasetil)hidrazinil)-3-metil-4-R-1,2-dihidro[1,1'-difenil]-2,6-dikarboksilatlar, furfural və malononitrilin kondensləşməsi əsasında yeni kaskad heterotsiklləşmə yolu ilə dietil 5-((6-amin-3,5-disian-2-okso-4-furil-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)amino)-3-metil-4-R'-1,2-dihidro-[1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilatların sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır.

2. 2,5-Dihidro-1,3-tiazolların heterotsiklində olan α -vəziyyətə malononitril fraqmentinin daxil edilməsinin yeni üsulu təklif edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, bu çevrilmə yalnız $\text{TiCl}_4 + (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ katalitik sisteminin iştirakında müvafiq α -metoksi törəmələrin malononitrillə kondensləşmə reaksiyası nəticəsində baş verir.

3. Etil 2-sianasetat, benzaldehyd və asetilasetonun çoxkomponentli reaksiyası əsasında funksionaləvəzli tsikloheksan birləşməsinin orijinal sintez üsulu təklif edilmişdir, RQA üsulu ilə tsikl konformasiyası və əvəzedicilərin fəza istiqamətliliyi aşkar edilmişdir.

4. N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenaminin aromatik aldehidlər və malononitrillə reaksiyalarının heterotsiklləşmə istiqamətində müvafiq 1,4-dihidropiridin-3-karbonitrillər istiqamətində getdiyi müəyyən edilmiş, reaksiya məhsullarının çıxımına N,S-asetalların quruluşunun və katalizatorların təsiri öyrənilmişdir.

5. Malononitrilin aromatik aldehidlərlə reaksiyalarında yeni üçüncü komponent kimi 2-amin-1-propen-1,1,3-trikarbonitrildən istifadə etdikdə heterotsikilləşmə istiqamətinin reallaşdığı və 6-amin-2-(disianmetilen)-4-aril-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3,5-dikarbonitrillərin alındığı göstərilmişdir.

6. Malononitril, 4-xlorbenzaldehyd və etil 4-xlor-3-oksobutanoatın qarşılıqlı təsirinə əsaslanan yeni üçkomponentli kondensləşmə reaksiyasından funksionaləvəzli tsiklopropan törəməsi sintez edilmişdir.

7. Alitsiklik və aromatik karbonilli birləşmələrin malononitrillərlə kondensləşmələrinin sianəvəzli tsikloheksan sırası birləşmələrinin alınmasının prinsipcə yeni üsulu aparılmış, reaksiya şəraitinə katalizator və həlledicilərin təsiri öyrənilməsi nəticəsində optimal şərait tapılmışdır.

8. Sintez edilən bəzi birləşmələrin antimikrob xassələrə malik olduğu, sürtkü yağlarında yeyilmə və didilməyə qarşı yüksək effekt göstərdiyi müəyyən edilmişdir.

Dissertasiyanın nəticələri aşağıdakı işlərdə dərc edilmişdir:

1. İsmiyev A.I., Gadirova N.A., Hacıyeva K.E., Askerov R.K., Potekhin K. A. (1R*, 2R*, 3S*, 4R*)-Diethyl 4-hydroxy-4-methyl-2-(4-methylphenyl)-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylate // Acta Crystallographica Section E, 2013, E69, o 734, ISSN 1600-5368
2. İsmiyev A.İ., Hacıyeva K.E., İbadova M.N., Eyvazova Q.M. Sianasetilhidrazinil əvəzli tsikloheksadienlərin furfurol və malononitrillə üçkomponentli kondensləşməsi // Bakı Universitetinin xəbərləri, təbiət elmləri seriyası, 2015, №2, s. 24-29
3. Гаджиева К.Э., Гасанова Г.Дж., Исмиев А.И., Магеррамов А.М. Исследования взаимодействия 2-амино 1,1,3-трицианпропена, малононитрила и ароматических альдегидов / Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın Aktual Problemləri» X Respublika Elmi Konfransının materialları. Bakı, 2016, s. 29-30
4. Hacıyeva K.E., İsmiev A.I., Maharramov A.M. Three component condensation of arylidenaceto-phenons with acetylacetone and malononitrile / IX International Chemistry Conference «Kyiv-Toulouse» dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev, Kyiv, 2017, p. 134
5. Hacıyeva K.E., İsmiev A.I., Maharramov A.M. The reactions of α -methoxyamides with malononitriles in the presence of $TiCl_4$ as a catalyst // Azərbaycan Kimya Jurnalı, 2017, №1, s. 54-57
6. Hacıyeva K.E., İsmiyev A.İ., Franz M., Schmidtman M., Martens J.,

- Maharramov A.M. Simple one-pot multicomponent approach to polifunctionalized 2-amino-1-methyl-6-(methylthio)-5-nitro-4-aryl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitriles // *Synthetic Communications*, 2017, v. 47, No 22, p. 2031-2035
7. Hacıyeva K.E., İsmiyev A.İ., Mammadova G.Z., Maharramov A.M. New multicomponent condensation of ethylcyanoacetate with benzaldehyde and acetylacetone in the presence of sodium hydroxide / *Advances in Synthesis and Complexing*, Moscow RUDN University, 2017, v.1, p.132
 8. Maharramov A.M., İsmiev A.I., Hacıyeva K.E. The study of antimicrobial activity of 2-amino-1-methyl-6-(methylthio)-5-nitro-4-aryl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitriles // *Journal of Low Dimensional Systems*, 2018, v.2, No 1, p. 45-47
 9. İsmiyev A.İ., Hacıyeva K.E., Askerov R.K., Maharramov A.M. The synthesis and molecular crystalline structure of ethyl-1-acetyl-3(4-chlorophenyl)-2,2-dicyanocyclopropane carboxylate // *Kimya Problemləri Jurnalı*, 2018, №1, s. 58-61
 10. İsmiev A.I., Hacıyeva K.E. New three component condensation in the presence of benzylidene acetophenones // *Journal of Low Dimensional Systems*, 2018, v.2, No 2, p. 25-28

Кушвар Эльдар кызы Гаджиева

**СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ КОНДЕНСАЦИИ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ
И АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
С НИТРИЛАМИ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Резюме

Систематически изучены реакции конденсации нитрилов малоновой кислоты с алициклическими и ароматическими карбонильными соединениями и предложены методы получения новых карбо- и гетероциклических соединений. Впервые осуществлен синтез новых гетероциклических систем на основе трехкомпонентной конденсации диэтил 5-(2-(2-цианацетил)гидразинил)-3-метил-4'-R-1,2-гидро[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилатов, фурфурола и малононитрила. Разработан оригинальный метод создания функциональнoзамещенного циклогексанового соединения многокомпонентной конденсацией бензальдегида, этил 2-цианацетата и ацетилацетона. Также предложен метод получения функциональнoзамещенного циклопропанового соединения. Найден новый способ введения малононитрильного фрагмента в α -положение в гетероцикле 2,5-дигидро-1,3-тиазолов. Показано, что трехкомпонентная конденсация N-метил-1-(метилтио)-2-нитроетенамина с ароматическими альдегидами и малононитрилом приводит к неопisanным в литературе метилтиодигидропиридин карбонитрилам. Использование в качестве третьего компонента димера малононитрила в реакции малононитрила с ароматическими альдегидами синтезированы 6-амино-2-(дицианметилen)-4-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрилы. Предложен простой метод получения соединений циклогексанового ряда с экзоциклической дицианметиленовой группой каскадной реакцией α,β -непредельных кетонoв, ацетоуксусного эфира и малононитрила. Изучено пространственное строение полученных соединений, а именно конформация самих циклов и ориентация их заместителей. Проведено первичное определение степени антимикробной активности, выявлены трибологические свойства некоторых синтезированных соединений.

Hajiyeva Kushvar Eldar

**SYNTHESIS BASED ON THE CONDENSATION
OF ALCYCLIC AND AROMATIC CARBONYL COMPOUNDS
WITH MALONIC ACID NITRILES**

Summary

The condensation reactions of nitriles of malonic acid with alicyclic and aromatic carbonyl compounds have been systematically studied and methods have been proposed for the preparation of new carbo- and heterocyclic compounds. For the first time, a synthesis of new heterocyclic systems synthesized based on threecomponent condensation of diethyl 5-(2-(2-cyanacetyl)hydrazinyl)-3-methyl-4'-R-1,2-hydro[1,1'-biphenyl]-2,6-dicarboxylates, furfural and malonitrile. An original method has been developed for the creation of a functionally substituted cyclohexane compound by the multicomponent condensation of benzaldehyde, ethyl 2-cyanoacetate and acetylacetone. A method for the preparation of a functionalized substituted cyclopropane compound is also proposed. A new method for introducing a malononitrile fragment into the α -position in the heterocycle of 2,5-dihydro-1,3-thiazoles was found. Threecomponent condensation of N-methyl-1-(methylthio)-2-nitroethenamine with aromatic aldehydes and malononitrile have been shown to lead to the methylthiodihydropyridine carbonitriles that were not described in the literature before. Using as a third component the dimer of malononitrile in the reaction of malononitrile with aromatic aldehydes, 6-amino-2-(dicyanomethylene)-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3,5-dicarbonitriles synthesized. A simple method for obtaining compounds of the cyclohexene series with an exocyclic dicyanomethylene group by the cascade reaction of α , β -unsaturated ketones, acetoacetic ester and malononitrile is proposed. The spatial structure of the compounds obtained were studied, namely the conformation of the cycles themselves and the orientation of their substituents. The primary determination of the degree of antimicrobial activity were carried out, the tribological properties of some synthesized compounds were revealed.

Çapa imzalanmışdır: 05.11.2018
Kağızın formatı: 60×90 1/16
Tiraj: 100 nüsxə

Bakı Universiteti nəşriyyatı
Az 1148, Bakı, Z. Xəlilov, 23

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

КУШВАР ЭЛЬДАР кызы ГАДЖИЕВА

**СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ КОНДЕНСАЦИИ
АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ
КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
С НИТРИЛАМИ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

2306.01 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени доктора философии по химии

БАКУ – 2018