

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ

BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

ƏFSUN RƏZZAQ oğlu SUCAYEV

**ÜÇKOMPONENTLİ KONDENSLƏŞMƏ REAKSİYALARI
ƏSASINDA AMİNO SPİRTLƏRİN TSİKLİK TİOKARBAMİD
TÖRƏMƏLƏRİNİN SİNTEZİ VƏ ÇEVİRİLMƏLƏRİ**

İxtisas: 2306.01 – Üzvi kimya

**Kimya üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın**

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2018

İş Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının akademik Ə. M. Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçilər: – akademik **Vaqif Məcid oğlu Fərzəliyev**,
– professor **Mirzə Ələkbər oğlu Allahverdiyev**

Rəsmi opponetlər: – akademik **Əjdər Əkbər oğlu Məcidov**,
– professor **Mahmud Əli oğlu Rüstəmov**,
– professor **Valeh Mehralı oğlu İsmayilov**

Aparıcı təşkilat: **AMEA Polimer Materialları İnstitutunun «Polimerlərə kimyəvi əlavələr və polimer gellər» laboratoriyası**

Dissertasiyanın müdafiəsi " ____ " _____ 2018-ci il saat " ____ "-
da Bakı Dövlət Universitetinin nəzdindəki D 02.011 Dissertasiya Şurasının
iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: Az 1148, Bakı, Z. Xəlilov küçəsi 23, əsas bina.

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq
olar.

Avtoreferat " ____ " _____ 2018-ci ildə göndərilmişdir.

**D 02.011 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi, k.ü.e.d., prof:**

İ. Q. Məmmədov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Texnikanın inkişafı yüksək keyfiyyətli sürtkü yağlarının yaradılması tələbini irəli sürür. Bu işə sürtkü yağlarının bu və ya digər xassələrini yaxşılaşdıran yüksək keyfiyyətli aşqarların alınması məsələsini gündəmə gətirir.

Sürtkü yağlarının funksional xassələrindən ən ümumi oksidləşməyə qarşı davamlılığıdır. Sürtkü yağlarının istismar xassəsinin pisləşməsi bilavasitə oksidləşmə məhsullarının əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır. Bu nöqtəyə nəzərdən yüksək təsirə malik antioksidantların yaradılması aktual məsələlərdən biridir.

Uzun illər ərzində antioksidantlar sahəsində Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası akademik Ə.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunda aparılan tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, antioksidant xassələri daşıyan funksional qrupları bir molekula daxil etdikdə onların antioksidant təsiri güclənir və bir çox hallarda molekul daxili sinergizm müşahidə olunur. Ona görə bu tədqiqatların davamı olaraq tərkibində bir neçə funksional qruplar olan yeni antioksidantların sintezi aktual məsələ kimi qarşıya qoyulmuşdur.

Karbohidrogenlərin oksidləşməsi və bu prosesin qarşısını alan antioksidantlar sahəsində aparılan tədqiqatlar nəticəsində öyrənilmişdir ki, oksidləşmə prosesi radikal-zəncirvari prosesdir və antioksidantların təsiri də radikal mexanizmlə baş tutur. Digər tərəfdən müəyyən olunmuşdur ki, canlı orqanizmlərdə bədxassəli şişlərin (xərçəng) əmələ gəlməsi də ilkin mərhələdə radikal mexanizmlə baş verir. Ona görə bir çox hallarda karbohidrogenlərin oksidləşməsinin qarşısını alan antioksidantlar qeyd olunan şişlərin qarşısını alan fizioloji fəallıq da nümayiş etdirirlər. Belə olan halda sintezləri nəzərdə tutulan antioksidantların fizioloji fəal maddələr kimi də tədqiqi aktualıq kəsb edir.

Dissertasiya işi AMEA akademik Ə.M.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunun əsas elmi-tədqiqat işlərinin bir hissəsi olub «Aşqarların sintezi və təsir mexanizminin nəzəri əsasları» laboratoriyasında Dövlət qeydiyyatı № 0111 Az 2212 mövzuna müvafiq yerinə yetirilmişdir. İşin bir hissəsi Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun dəstəyi ilə yerinə yetirilmişdir (Qrant EİF / GAM-2-2013-2(8)-24/15).

Tədqiqatın məqsədi. Yüksək antimikrob və antioksidant təsirə malik aminospirtlər əsasında tiokarbamidin yeni tsiklik törəmələrinin müxtəlif katalizatorların iştirakında məqsədyönlü və müqayisəli sintezi, çevrilmələri, onların canlı orqanizmdə antioksidant, metal xelətləşmə, fermentativ, eləcə də karbon anhidraz I, II izoenzimlər üzrə inhibitor xassələrinin

tədqiqi və tətbiq sahələrinin tapılması, həmçinin, alınacaq maddələrin tərkib və quruluşlarının onların funksional effektivliyinə təsirinin öyrənilməsi sahəsində sistemli tədqiqatlar aparmaqla, bu tip fizioloji fəal maddələrin həm alınmasında, həm də tədqiqində yeni yanaşma müəyyənləşdirməkdən ibarətdir. Bu məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı məsələlərin həlli qarşıya qoyulmuşdur:

– birmərhələli üçkomponentli sinxron kondensləşmə əsasında fizioloji fəallığa malik, həmçinin, sürtkü materiallarının oksidləşməyə qarşı xassələrini yaxşılaşdıran çoxfunksiyalı üzvi reagent kimi aminospirtlərin tsiklik tiokarbamid törəmələri, eyni zamanda triazin, pirimidin və imidazol fraqmentli funksional hetero atomlu yeni üzvi maddələrin sintezi və onların çevrilmələrinin tədqiqi;

– məqsədmüvafiq son məhsulların alınma reaksiyalarında müxtəlif katalizatorlarının rolunun araşdırılması və alınma üsullarının optimallaşdırılması;

– bu istiqamətdə indiyə qədər aparılan araşdırmaları nəzərə alaraq yeni sintez etdiyimiz maddələrin funksional xassələrinin təyini, antioksidant və antimikrob xassələrinin tərkib və quruluşdan asılılığının və bəzi hallarda funksional təsirinin mexanizminin öyrənilməsi;

– yüksək təsirli kimyəvi birləşmələrin məqsədyönlü sintezinin elmi əsaslarının işlənilib hazırlanması;

– alınacaq antioksidantların və fizioloji fəal maddələrin istifadə edilməsinin mümkünlüyünün araşdırılması.

İşin elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq:

– 1-(2-aminoetil)tiokarbamid, 1-[1-metil-2-(metilamino)etil]tiokarbamid, feniltiokarbamid əsasında bəzi heksahidro-1,3,5-triazin-2 və 4-tionlar sintez və tədqiq olunmuşdur;

– 2,6-bis(aril)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionların məqsədyönlü sintezi optimallaşdırılmışdır. Eyni zamanda kvant kimyəvi hesablamalarla bu kondensləşmə reaksiyasının nəzəri-təcrübi mexanizminin ətraflı tədqiqindən məlum olmuşdur ki, amonyakın benzaldehyd nükleofilik hücumu ilə başlayan endotermik reaksiya 6 tranzit mərhələdən sonra arzu olunan məhsulla nəticələnir;

– müxtəlif aldehid, metilen aktiv birləşmələrin və tiokarbamid törəmələrinin turş mühitdə kondensləşməsi nəticəsində indiyə qədər ədəbiyyatda məlum olmayan birləşmələr alınmışdır;

– 2-(metakriloloksi)etilasetilasetat karbamidin yüksək fizioloji aktivliyə malik yeni törəməsi sintez edilmiş, monokristal yetişdirilmiş, müasir rentgen difraktometrində onun X-ray analizi aparılaraq, fəza quruluşu müfəssəl

şəkildə tədqiq olunmuşdur;

– tiokarbamidin tsiklik törəmələrinin bəzi nukleofil reagentlərlə əvəz etmə reaksiyaları tədqiq edilərkən bu sinif maddələrin hetaril sulfonamid törəmələri, eləcə də, 1,2-epoksiopropan, 1,2-epoksibutan, 1,2-epoksi-3-xloropropan, 4-xlor-1-butanolun qarşılıqlı təsirindən yeni birləşmələri alınmışdır. Bəzi ədəbiyyat məlumatlarından fərqli olaraq apardığımız nukleofil çevrilmə reaksiyalarında ilk dəfə əvəzlənmənin N2 yox, N1 vəziyyətdə getdiyini müəyyən etmişik. Bunu yetişdirdiyimiz həmin maddələrin monokristallarının rentgen analizi də təsdiq etmişdir;

– di-, tetrahidropirimidintionların xlorlu törəmələri ilə müxtəlif birli aminlərlə reaksiyasından yeni tsiklik aminospirtlər sintez edilmişdir;

– nikel(II)xlorid heksahidrat əsasında fenil həlqəsində *orto*-, *meta*- və *para* vəziyyətdə müxtəlif funksional qrup (*metil*, *hidroksil*, *nitro*-, *xlor*) saxlayan tetrahidropirimidintionlar sintez edilmiş və həmin funksional qrupların çıxım %-lərinə təsiri müqayisəli şəkildə təhlil edilmişdir;

– tərkibində fenol hidroksili, birli-, ikili-, üçlü-amin, -tion və hidroksil fraqmenti saxlayan heterotsiklik birləşmələrin sintezində, çıxımının artırılmasında ion maye və digər katalizatorlarının iştirakı ilə alınmış nəticələr müqayisəli təhlil olunmuşdur;

– sintez olunmuş tiokarbamidlərin tsiklik törəmələrinin quruluşu ilə antimikrob və antioksidləşdirici təsiri arasında əlaqə müəyyən edilmişdir.

İşin praktik əhəmiyyəti. Sintezlə bağlı öz həllini tapmış bütün məsələlər – sintez, sintez üsulları və son nəticədə alınmış məqsədyönlü maddələr zərif üzvi kimyanın inkişafına təkan verməklə yanaşı, antioksidantlar, fizioloji fəal maddələr, bakterisidlər, dərman preparatları kimi geniş tətbiq oluna bilər. Xüsusən, tərəfimizdən ilk dəfə sintez olunan aminospirtlərin tsiklik törəmələrinin ilk dəfə canlı orqanizmlərdə antioksidant aktivliyi, karbon anhidraz I və II izoenzidləri üzərində inhibitor təsirləri İtaliyanın Florensiya Universiteti və Türkiyənin Atatürk Universitetində analiz olunmuş və yüksək təsirə malik olmaları təsdiq edilmişdir. Belə ki, ilkin nəticələrə görə, alınan maddələr bədxassəli şiş (xərçəng), mədə traktı, tənəffüs yollarının iltihabı və Alzheimer xəstəliyinə səbəb olan patoloji proseslərə standart dərman kimi tətbiq olunan tokoferol və α -troloksa nisbətən 10 dəfə yüksək təsirə malikdir.

İlkin nəticələr diqqət cəlb etdiyi üçün bəzi nümunələrin Belarus Elmlər Akademiyası Bioaktiv maddələrin biokimyası İnstitutunda klinik sınaqlara qədərki, İtaliya Milli Tədqiqat Şurası Biomolekulyar və Biogörüntülənmə İnstitutunda isə klinik sınaqlarının aparılması nəzərdə tutulmuşdur. Hər iki qurumla birgə başlanılan müştərək beynəlxalq tədqiqatlar nəticəsində 2018-2019-cu illər ərzində patoloji hallara səbəb olan karbon anhidraz inhibitor-

ların yaradılması məqsədilə yüksək inhibitor xassələrə malik maddələrin sınaq analizləri həyata keçiriləcək. Əgər bu sınaqlar da müsbət nəticə verərsə, onda sintez olunan yeni inhibitorlar dərman kimi istifadə edilə biləcək.

Çap olunmuş əsərlər. Dissertasiya mövzusu üzrə 45 elmi əsər – 1 monoqrafiya, 1 Azərbaycan Respublikası Patenti, 28 məqalə, 15 tezisdir. Məqalələrin 10-u «Tomson Reuters» Agentliyinin Elmi İnformasiya İnstitutunun (ISI) ISI Web of Knowledge axtarış sistemində referatlaşdırılmış, Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının da tövsiyə etdiyi xarici jurnallarda çap edilmişdir.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin əsas elmi və praktik yenilikləri, əldə olunan nəticələr aşağıdakı konfrans, forum və elmi simpoziumlarda müzakirə edilmişdir:

«Kluczowe aspekty nauko wej dzialnosci» (Praqa, 2013); Ümummillî lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 90-cı ildönümünə həsr olunmuş I Beynəlxalq Kimya və Kimya mühəndisliyi Konfransı (Bakı, 2013); Azərbaycan Respublikası Neftçilər Günü və Əsrin Müqaviləsinin imzalanmasının 20 illiyinə həsr olunan «Fundamental və tətbiqi elmlərin (yer, texnika və kimya elmləri) aktual problemlərinin həllində multidissiplinar yanaşmanın rolu» mövzusunda gənc alim və mütəxəssislərin I Beynəlxalq Konfransı (Bakı, 2014); Akademik Ə.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunun 50 illiyinə həsr olunmuş «Sürtkü materialları, yanacaqlar, xüsusi mayelər, aşqar və reagentlər» mövzusunda Respublika Elmi Konfransı (Bakı, 2015); AMEA-nın 70 illiyinə həsr olunan «Akademik Elm Həftəliyi-2015» Beynəlxalq Multidissiplinar Forum (Bakı, 2015); MDB Elm Forumu (Moskva, 2016); Neft kimyası üzrə IX Bakı Beynəlxalq Məmmədəliyev Konfransı (Bakı, 2016), «Gəncə – Avropa Gənclər Paytaxtı-2016»-ya həsr olunmuş «XXI əsrdə Dünya Elminin İntegrasiya Prosesləri» mövzusunda gənc alim və mütəxəssislərin beynəlxalq konfransı (Gəncə, 2016); «Alternativ xammal mənbələri və yanacaq» adlı VI Beynəlxalq Elmi və Texniki Konfransı (Minsk, 2017); Akademik B.Zeynalovun 100 illik yubileyinə həsr olunan «Neftkimya sintezi və mürəkkəb kondensləşmiş sistemlərdə kataliz» Beynəlxalq Konfransı (Bakı, 2017); Ümummillî lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr olunmuş Gənc Tədqiqatçıların II Beynəlxalq Elmi Konfransı (Bakı, 2018).

Alınmış nəticələrin əsaslandırılması. Dissertasiya işində alınan nəticələr müasir fiziki-kimyəvi tədqiqat üsulları – İQ, ^1H və ^{13}C NMR, Rentgen spektroskopiyaya ilə araşdırılmış, ədəbiyyatda olan müasir təsəvvür və konsepsiyalarla və sair müqayisəli şəkildə müəllif tərəfindən inandırıcı şəkildə əsaslandırılmışdır.

Elmi nəticələrin alınmasında iddiaçının rolu. Dissertasiya işində məsələlərin qoyulması, təcrübələrin aparılması, alınmış nəticələrin analizi və ümumiləşdirilməsi şəxsən müəllifin özü tərəfindən yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın quruluşu və həcmi. Dissertasiya işi 71 şəkil və 44 cədvəl daxil olmaqla kompüterdə çap olunan 348 səhifədə öz əksini tapan müqəddimədən, ədəbiyyat icmalından, əldə olunan nəticələrin müzakirəsindən, təcrübi hissədən, nəticə, 311 adda ədəbiyyat siyahısı və əlavədən ibarətdir.

Giriş hissədə işin aktuallığı, məqsədi, elmi yeniliyi və praktiki əhəmiyyəti verilmişdir. *Birinci fəsildə* üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları ilə karbamid və tiokarbamidin heterotsiklləşməsi, müxtəlif katalizatorların və mikrodalğalı şüalanmanın tətbiqi ilə pirimidintionların sintezi və bəzi kimyəvi çevrilmələri, onların üzvi sintezdə tətbiqinə aid ən son ədəbiyyat məlumatlarının icmalı verilmişdir. *İkinci fəsildə* bifunksional birləşmələr olaraq ilkin maddələr kimi aminospirotlər əsasında N-əvəzli tiokarbamidlərin sintezi, onların əsasında isə birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə ilə triazintion, N-əvəz olunmuş triazintionlar və di-, tetra, heksahidropirimidintionların sintezi, həmçinin onların bəzi nümayəndələrinin RQA ilə müfəssəl təhlili, müasir kompüter proqram təminatlarının imkanlarından istifadə edərək kvant kimyəvi hesablamaları ilə bəzi reaksiyaların nəzəri və təcrübi mexanizmasının ətraflı tədqiqi verilmişdir. *Üçüncü fəsildə* tiokarbamidin tsiklik törəmələrinin nukleofil reagentlərlə çevrilmə reaksiyasının tədqiqi, tsiklik aminospirotlərin sintezi, di-, tetrahidropirimidin(on)tionların sintezində müxtəlif katalizatorların iştirakı ilə alınmış nəticələrin müqayisəli təhlilinin müzakirəsi aparılmışdır. *Dördüncü fəsildə* sintez edilmiş birləşmələrin karbohidrogenlərin oksidləşməsi və mikrobioloji zədələnməsinə qarşı antioksidant və antimikrob (biosid) aşqar kimi funksional xassələrinin öyrənilməsinə yer ayrılmışdır. *Beşinci fəsildə* sintez olunmuş birləşmələrin canlı orqanizmdə fizioloji fəallığının (antimikrob, antioksidant, karbon anhidraz I, II izoenzimlər üzrə inhibitor, metal xelətləşmə) tədqiqi öz əksini tapmışdır. *Altıncı fəsil* aparılan tədqiqat işlərinin təcrübi hissəsinə və fiziki tədqiqat üsullarına həsr olunmuşdur.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

1. Aminospirotlər əsasında bəzi N-əvəzli tiokarbamid törəmələrinin sintezi və tədqiqi

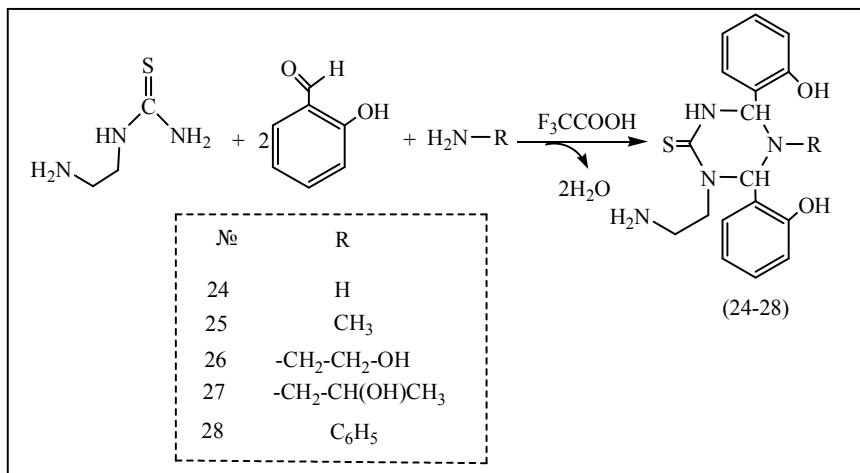
İlkin maddələr kimi N-əvəzli tiokarbamid törəmələrinin (1-23) sintezi üçün tiokarbamidlə müxtəlif aminospirotlər arasındakı reaksiyalar öyrənil-

mişdir və alınan məhsullarının çıxımlarının müqayisə edilməsi nəticəsində müəyyənləşdirilmişdir ki, aminosipirlərin molekullarında sterik əngəl artıqca reaksiyanın məqsədyönlü əsas məhsulun alınması istiqamətinə yönəlməsi çətinləşir. Reaksiya yan məhsulların əmələ gəlməsi istiqamətində gedir.

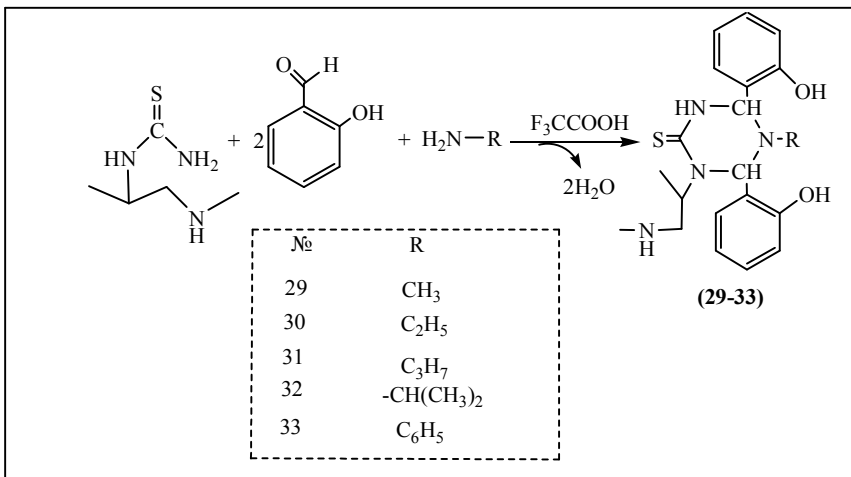
Aparılan elmi təhlillərdən və təcrübə analizdən məlum olmuşdur ki, bu kondensləşmə reaksiyaları zamanı spesifik dəyişikliyə amin qrupu (NH₂) məruz qalır, tion-tiol tautomeriya baş vermir.

2. Bəzi heksahidro-1,3,5-triazintionların sintezi və tədqiqi

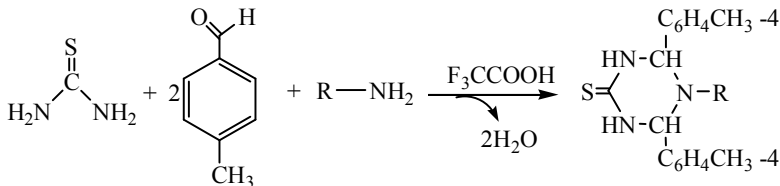
2.1. 1-(2-aminoetil)tiokarbamid əsasında 1-(aminometil)-5-(2-hidroksi-alkil)-4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-tionların sintezi. 1-(Aminoetil)tiokarbamidin üçflüor sirkə turşusu katalizatoru iştirakında salisil aldehydi və müxtəlif aminlərlə bir mərhələdə üçkomponentli kondensləşməsi reaksiyası nəticəsində 1-(aminometil)-5-(2-hidroksi-alkil)-4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-tionlar (24-28) 60-70% çıxımla sintez edilmişdir. Reaksiyanın sxemi aşağıdakı kimidir:



2.2. N-Alkilamino-4,6-difenilheksahidro-1,3,5-triazin-2-tionların sintezi. İlk dəfə olaraq 1-[1-metil-2-(metilamino)etil]-tiokarbamidin salisil aldehyd və müxtəlif aminlərlə birgə üçkomponentli kondensləşməsi benzol (və ya izopropil spirti) iştirakında, 70-80°C-də, 3-6 saat müddətində tərəfimizdən aparılmış və nəticədə 75-80% çıxımla N-alkilamino-4,6-difenil-heksahidro-1,3,5-triazin-2-tionlar (29-33) sintez edilmişdir:



2.3. Alkil(aril)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionların sintezi. 4-Metilbenzaldehydin müxtəlif alkilaminlər və tiokarbamidlə üçkomponentli kondensləşməsindən 1-alkil(aril)-2,6-bis(p-tolil)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionların sintez üsulları tərəfimizdən işlənmişdir:

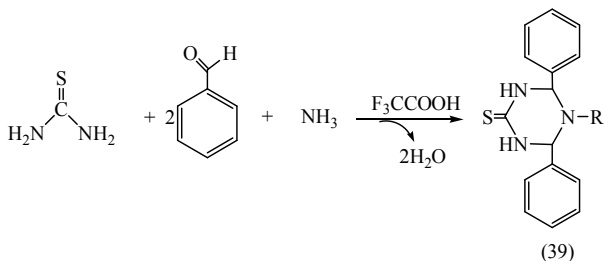


R=C₁₈H₃₇(34), HOCH₂CH₂CH₂ (35), HOCH₂CH₂ (36),
CH₂CH(OH)CH₃(37), C₆H₅ (38)

4-Metilbenzaldehydin tiokarbamid və müxtəlif amin birləşmələri ilə birgə üçkomponentli kondensləşməsi reaksiyası benzol (və ya izopropil spirti) iştirakında, 70-80°C-də, 3-6 saat müddətində aparılmış və nəticədə 70-80% çıxımla 1-alkil(aril)-2,6-bis(p-tolil)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionlar (34-38) alınmışdır.

2.4. 2,6-bis(aril)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionun kompüter sintezi, prosesin optimallaşdırılması. Üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası ilə 2,6-bis(fenil)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionun sintezi zamanı məqsədyönlü maddə ilə yanaşı, kənar maddələr – azometinlər əmələ gəlir ki, bu da nəticə etibarilə əsas maddənin çıxımını azaldır. Lakin həmin reaksiya üçün tapılan

optimal şərait 2,6-bis(fenil)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionun çıxımını 75-80%-ə qədər artırır.



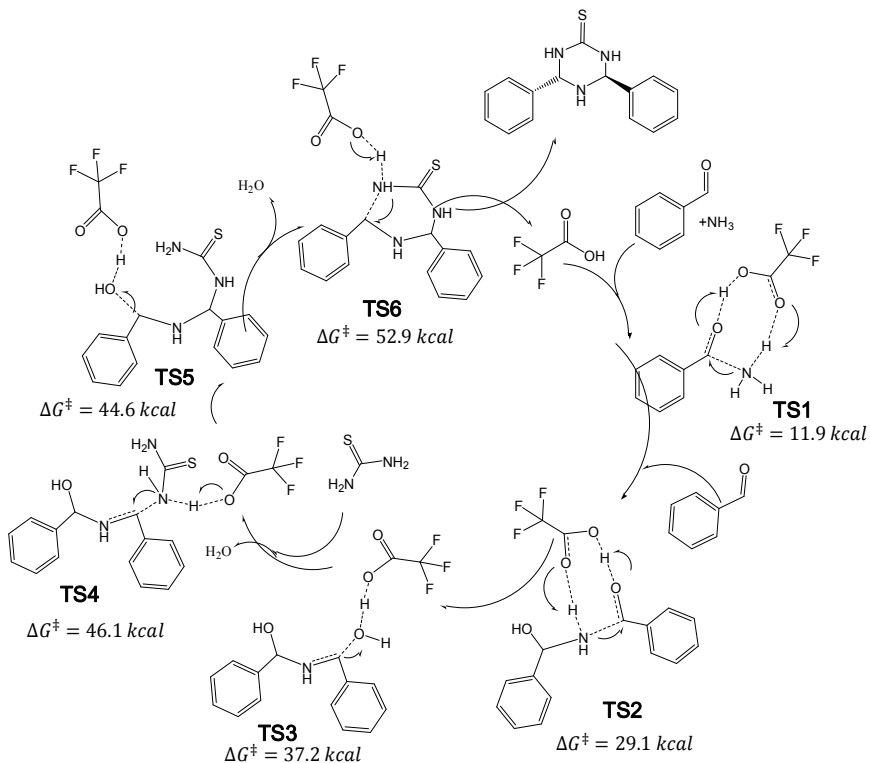
Yuxarıdakı sxem üzrə prosesin getmə istiqamətlərini öyrənmək, eyni zamanda, alınan reaksiya qarışığı içərisində məqsədyönlü maddənin çıxımını artırmaq məqsədilə tiokarbamid, benzaldehyd və ammoniyakın 33,5%-li suda məhlulu ilə birgə kondensləşmə reaksiyası ətraflı tədqiq edilmişdir. Əsas maddə kimi 2,6-bis(fenil)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tionun (BHTT) yüksək çıxımla alınması üçün müxtəlif amillərin (temperaturun, reaksiya müddətinin, reaksiya üçün götürülən ilkin maddələrin mol nisbətləri və qatılıqları, katalizatorun miqdarının) sintez prosesinə təsiri ayrı-ayrılıqda tədqiq edilmiş və hər bir şəraitə uyğun göstəricilər hesablanmış və bu nəticəyə gəlinmişdir ki, $\nu=0.1:0.2:0.1$ mol nisbəti, 25°C və 4 saat müddətində götürülən 11.4 qr TK-nin 7.41 qr-nın çevrilməsindən əsas maddə olan BHTT 85% çıxımla alınır. Arzu olunmayan qarışıq – AM və İM 10-15%-dən çox olmur. Bu göstəricilər BHTT-nin sintezi üçün optimal şərait hesab olunur.

Aparılan araşdırmalardan məlum olur ki, kinetik təcrübələrdən alınan nəticələrlə kinetik model ilə hesablanmış göstəricilər bir-birinə çox yaxındır. Tiokarbamidin konversiyasına görə orta nisbi xəta 4.1%, BHTT-yə görə 2.6%, AM-nə görə 2.9%, İM-lərə görə isə 4.4% təşkil edir. Qəbul edilmiş prinsipə görə müqayisə nəticəsində təcrübi qiymətlərlə, riyazi yolla hesablanmış göstəricilər arasında fərq 10%-dən azdırsa, onda bu sintez reaksiyası üçün tapılmış şərait prosesi olduğu kimi əks etdirir.

Nyuyork Dövlət Universitetinin Buffalo şəhərində yerləşən Kompüter Hesablamaları Mərkəzinin aparıcı mütəxəssisləri ilə birgə apardığımız beynəlxalq müştərək tədqiqatlar nəticəsində müasir kompüter proqram təminatlarının imkanlarından istifadə edərək kvant kimyəvi hesablamaları ilə bu birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyanın nəzəri və təcrübi mexanizmi ətraflı tədqiq olunmuşdur. İkiəvəzli triazin-2-tionların üç komponentdən (aldehid, amin və ya ammoniyak, tiokarbamid) alınma reaksiyasının mexanizmi DFT (Funksional Sıxlıq nəzəriyyəsi) vasitəsilə hesablanmışdır. Bu hesablamalar B3LYP-funksionalı vasitəsilə aparılmış, C, H, F, O və N atomları üçün 6-31G*, S atomu üçün isə individual 6-

31++G(d, p) bazis şəbəkələr istifadə edilmişdir.

İkiəvzli triazin-2-tionun alınması mexanizmi aşağıda verilmiş sxemə uyğun olaraq hesablanmışdır:



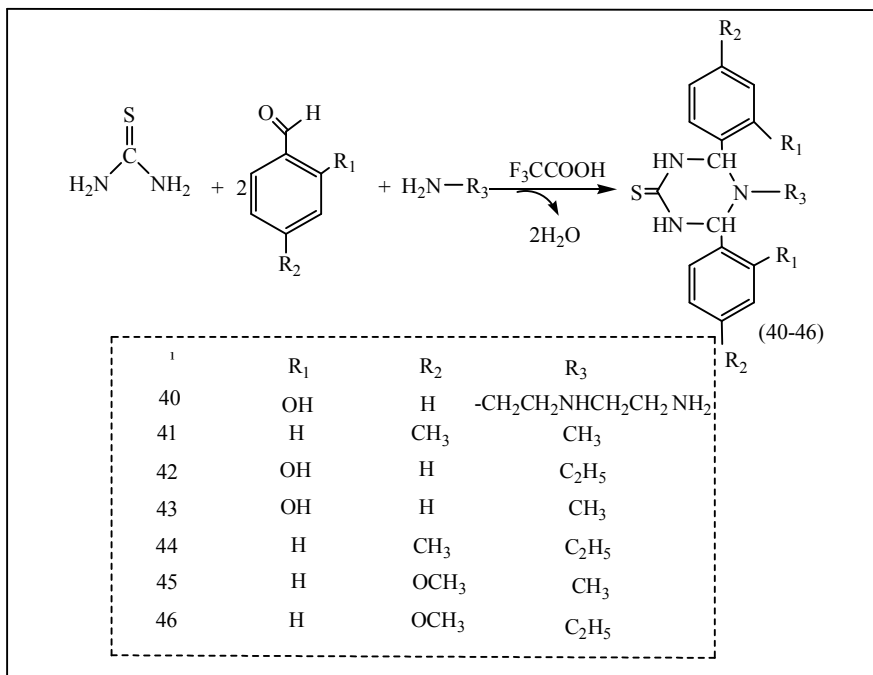
Bu kondensləşmə reaksiyasının mexanizminə görə, əvvəlcə benzaldehyd ilə ammonyak birləşir, *bis*-aminal aralıq birləşməsi alınır. Bu birləşmə tiokarbamid fraqmentli birləşmənin nukleofil həmləsinə məruz qalır və iki molekul su çıxır. Nəticə etibarilə triazin tərkibli tiokarbamidin tsiklik törəməsinə çevrilir.

Reaksiya zamanı arzu olunmayan əlavə məhsulun analizi göstərir ki, tiokarbamidin və ya aminlərin aldehidlərlə birləşməsindən uyğun azometinlər də alınır, onlar da əsas məhsulun təkrar kristallaşması yolu ilə reaksiya qarışığından kənarlaşdırılır.

Ammonyakın benzaldehydə nukleofilik hücumu ilə başlayan reaksiya 6 tranzit mərhələdən sonra arzu olunan məhsulla nəticələnir. İkiəvzli triazin-2-tionun alınma reaksiyasının Gibbs sərbəst enerjisi +29.9 kilokaloridir ki,

bu da həmin reaksiyanın endotermik olduğunu göstərir.

2.5. N-əvəz olunmuş triazintionların sintezi. İlk mərhələdə tiokarbamidin aminlər və salisil aldehidi ilə üçkomponentli kondensləşməsi əsasında yeni tsiklik birləşmələr sintez edilmiş və onların müxtəlif çevrilmələri tədqiq edilmişdir. Belə ki, bu yolla tiokarbamidin triflüor sirkə turşusu katalizatoru iştirakında benzaldehyd, salisil aldehidi, anisilaldehid və müxtəlif aminlərlə bir mərhələdə üçkomponentli kondensləşməsi reaksiyası nəticəsində (40-46) birləşmələri 80-90% çıxımla alınmışdır:

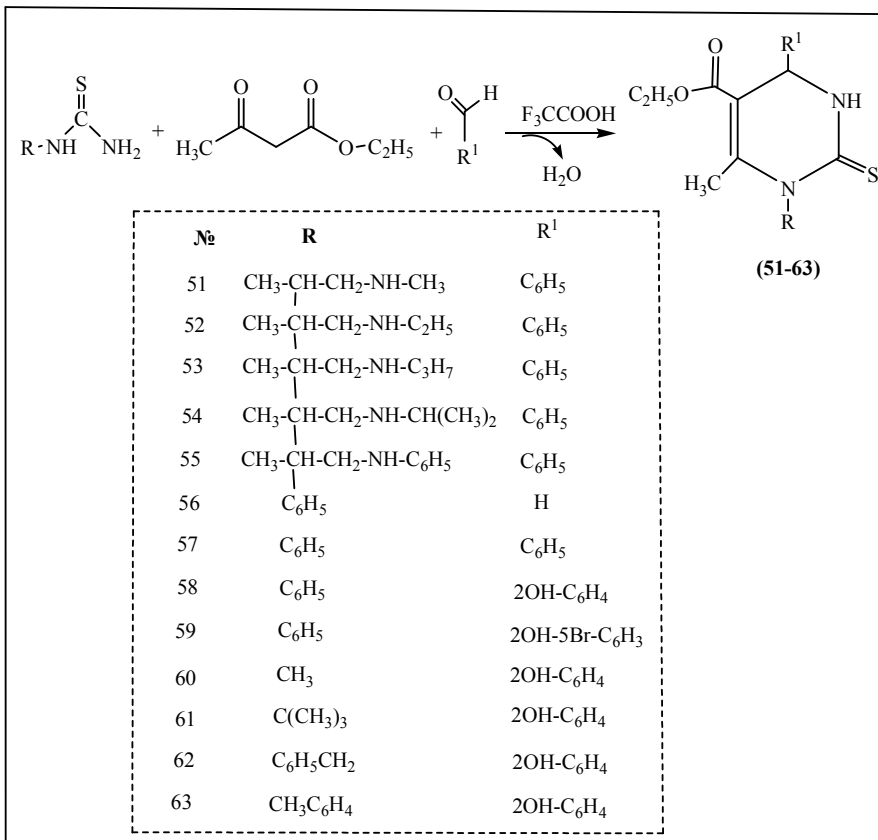


Sonra 2-metil-4,6-bis(p-tolil)-1,3,5-triazin-2-tionun (41) 1,2-epoksibutan, 1,2-epoksipropan, 3-xlor-1-butanol və 1,2-epoksi-3-xlorpropanla reaksiyasından (47-50) birləşmələri alınmışdır.

Aparılan tədqiqatlardan o da məlum olmuşdur ki, triazintion molekulundakı aktiv mərkəzlər müvafiq olaraq nukleofil reagentlərlə qarşılıqlı təsir zamanı əsasən molekuldakı N1 və N2 vəziyyətdə yerləşən hər iki imin qrupun mütəhərrik hidrogen atomu nukleofil reagentlə əvəzlənir, tion vəziyyətindəki kükürd sərbəst qalır.

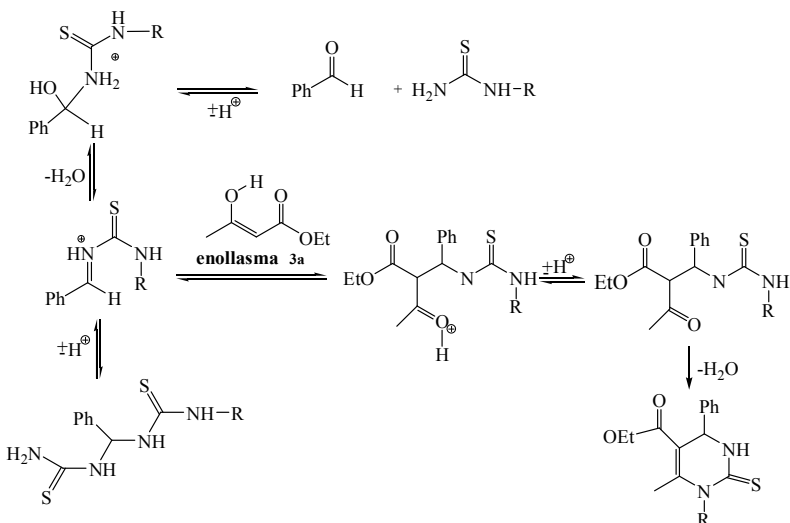
1,2-Epoksibutan, 1,2-epoksipropan və 1,2-epoksi-3-xlorpropanla reaksiya nəticəsində alınan son məhsulda oksiran həlqəsinin açılması baş verir.

2.5. 1-[1-metil-2-[alkil(aril)amino]etil]tiokarbamid əsasında heterotsiklləşmə reaksiyaları və nəzəri-təcrübi mexanizminin tədqiqi. Triflüorsirkə turşusu katalizatoru iştirakında spirt mühitində müxtəlif aldehidlərin etilasetoasetat və 1-[1-metil-2-(alkil(aril)amino)-etil]tiokarbamid ilə qarşılıqlı təsirindən 70-75% çıxımla (51-63) birləşmələri əmələ gəlir. Sintez aşağıdakı sxem üzrə aparılmışdır:



Kompüter kimyəvi hesablamalar əsasında bu üçkomponentli birməhləli kondensləşmə reaksiyanın da nəzəri və təcrübi mexanizması ətraflı tədqiq olunmuşdur. Nəticə etibarilə bu tip reaksiyanın 3 mümkün variantda mexanizmi («İminləşmə», «enamini», «aldol kondensləşməsi») nəzərdən keçirilmişdir.

Özünü doğruldan «iminləşmə» mexanizmi sxematik olaraq aşağıdakı kimi ehtimal olunur:



Kappe nəzəriyyəsinə görə, reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmindən görüldüyü kimi prosesdə asetosirkə turşusunun etil efirinin keto yox, enol forması iştirak edir. Belə ki, efirin molekulunda karbonil qrupuna görə α -vəziyyətdə yerləşən metilen qrupu elektronoakseptor karbetoksi qrupla əlaqəli olduğuna görə C-H turşuluğunun artması nəticəsində keto-enol tautomerliyi müşahidə olunur. Efir enol formaya keçdikdə molekul daxili hidrogen rabitəsinin əmələ gəlməsi və qoşulmuş ikiqat rabitələr sisteminin yaranması ilə alınan enerji uduşu enollaşmanı asanlaşdırır və enol formanı sabitləşdirir. Başlanğıcda protonun birləşməsi ilə protonlaşmış imin əmələ gəlir. Bu kation efirin enol forması ilə reaksiyaya girərək tioureid əmələ gətirir. Sonuncu mərhələdə suyun ayrılması ilə tsikilləşmə baş verir.

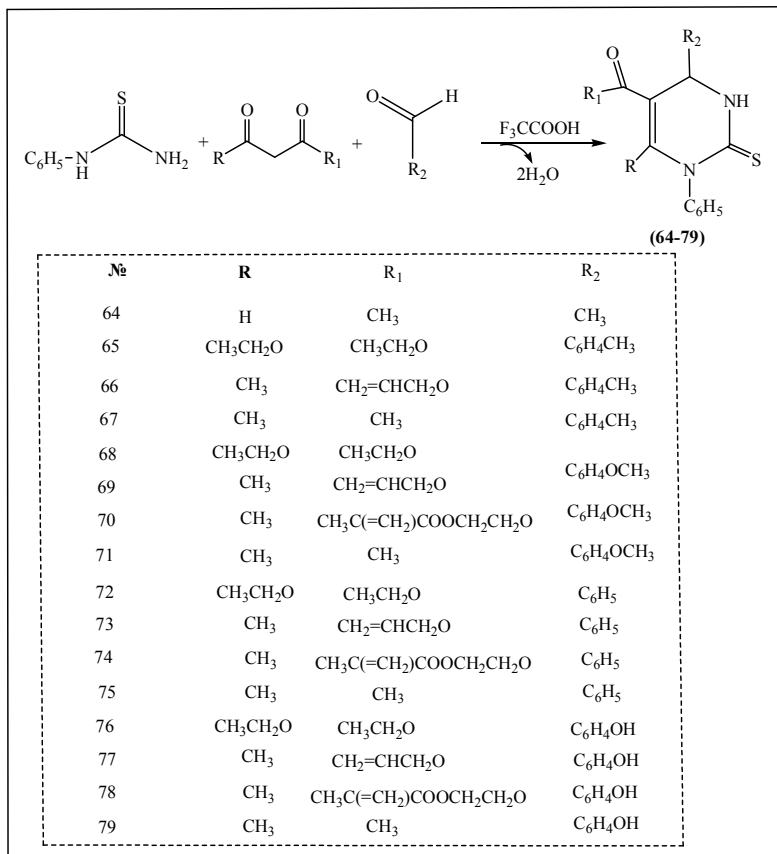
Hər üç reaksiya mexanizmi üzrə baş verən keçid (trans) və aralıq mərhələlər üzrə ionlaşma enerjisinin kütlə spektri müəyyən olunmuşdur. Hər üç reaksiya üçün potensial enerji səviyyələri hesablanmış və müəyyən olunmuşdur ki, hər bir mexanizm üzrə TS1A, TS1B, və TS1C transfer mərhələlərin enerji uduşları TS2A, TS2B, və TS2C ilə müqayisədə azdır.

Nəzəri və təcrübi təhlillərin müqayisəsinə görə, təklif olunan 3 ehtimal mexanizmdən «iminləşmə mexanizmi» özünü doğruldur. Bu mexanizm zamanı 6 trans, 17 aralıq mərhələ müşahidə olunur. Bu mərhələlər üzrə ən az enerji uduşu baş verir ki, bu da $4.7 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olmaqla minimum səviyyədədir.

Beləliklə, yuxarıda qeyd olunanları ümumiləşdirsək belə nəticəyə gəlmək olar ki, yuxarıdakı kondensləşmə reaksiyaya birbaşa infuziyalı elektrolitik ionlaşması olan kütlə spektrometriyası (ESI-MS) ilə nəzarət edilmiş və bu üçkomponentli reaksiyaya cəlb edilmiş əsas kationik aralıq maddə-

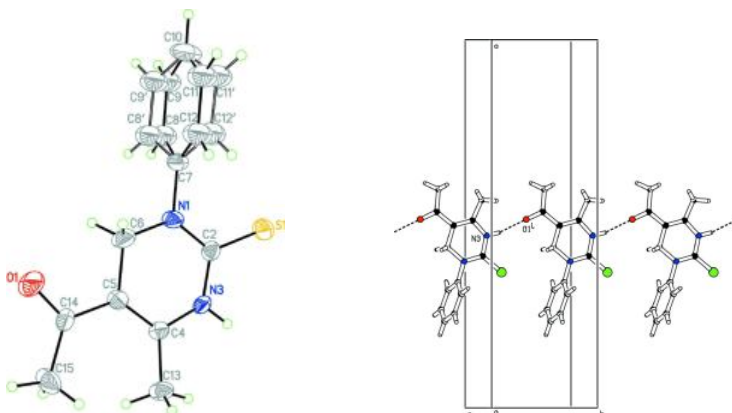
lərə müdaxilə edilmiş və daha sonra tandem MS eksperimentləri (ESI-MS/MS) ilə xarakterizə edilmişdir. Bu reaksiya üçün təklif olunan nəzəri-təcrübi mexanizmlərin fiziki cəhətdən araşdırılması üçün sıxlıq üzrə funksional nəzəriyyə hesablamalarından da istifadə edilmişdir.

2.6. Feniltiokarbamid əsasında üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları. Bu üsul feniltiokarbamid, β -diketonların və müxtəlif aromatik aldehidlərin qarşılıqlı təsirinə əsaslanır. Məlum olmuşdur ki, triflüorsirkə turşusu katalizatoru iştirakında etilasetat mühitində 75-80% çıxımla uyğun tiokarbamidin tsiklik törəmələri alınır:



Bu birləşmələrdən (64) maddəsinin quruluşu rentgen struktur analiz üsulu ilə də təsdiq olunmuşdur. Heterotsiklik həlqə əsasən müstəvi quruluşludur (0.017 Å) və dihedral bucaq əmələ gətirir—82.0 (2) və 79.3 (3). Kristal N-H...O hidrogen rabitəsini əmələ gətirir, hansı ki, C (6) molekulu

ilə birləşir və *b* oxuna paralel yönəlir (şəkil 1):



Şək. 1. (64) birləşməsinin rentgen strukturu

Hesablanmış vəziyyətdə H atomları, C-H rabitəsində 0.95-0.99 Å və N-H məsafəsi 0.88 Å təşkil edir (cədvəl 1). $U_{\text{iso}}(\text{H})=12,4 U_{\text{ekv}}(\text{N}, \text{C}_{\text{metilen}} \text{ və } \text{C}_{\text{aromatik}})$ və $1.5 U_{\text{ekv}}(\text{C}_{\text{metil}})$.

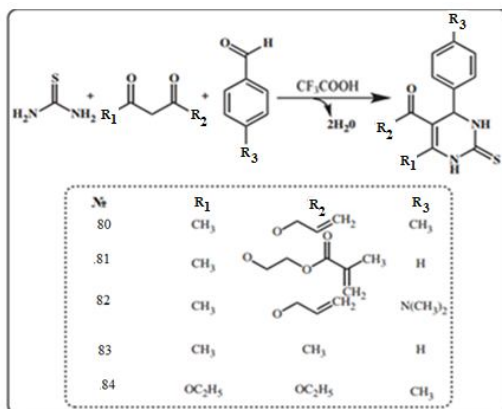
Cədvəl 1. Hidrogen rabitəsinin geometriyası (Å və °)

<i>D</i> -H... <i>A</i>	<i>D</i> -H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> -H... <i>A</i>
N3—H3N... O1 ¹	0.88	2.05	2.920 (2)	168

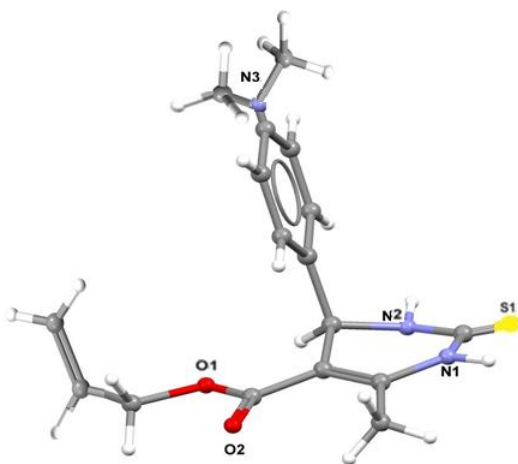
Müəyyən edilmişdir ki, bu reaksiya zamanı aromatik aldehidlər götürdükdə reaksiya məhsulunun çıxımı alifatik aldehidlərə nisbətən yüksək olur. Bu onunla izah olunur ki, aromatik aldehidlərdə fenil radikalının elektronoakseptor xassəsinə görə karbonil qrupunun aktivliyi yüksək olur və bu da onun reaksiya qabiliyyətinin artmasına səbəb olur.

2.7. N-Alkil(allil)-2-tiokso-4-(aril)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatların sintezi. Əvəz edilmiş benzaldehydlərin triflüorsirkə turşusu katalizatoru iştirakında tiokarbamid və β-diketone kimi metilen aktiv birləşmələrinin qarşılıqlı təsirdən tərəfimizdən (80-84) birləşmələri sintez edilmişdir. Birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası reagentlərin 1:2:1 nisbətində, 50-55°C temperaturda, 4-5 saat müddətində sürətli qarışdırılmaqla aparılır.

Yeni birləşmələrin sintezi aşağıdakı sxemdə göstərilir:



Bu maddələrdən (82) birləşməsinin rentgen spektroskopik analiz vasitəsi ilə aşağıdakı quruluşda olduğu təsdiqlənmişdir (şəkil 2)

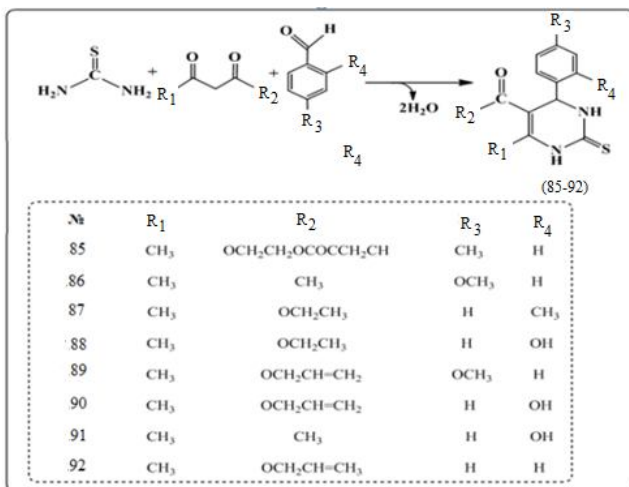


Şəkil.2. (82) birləşməsinin molekulyar quruluşu.

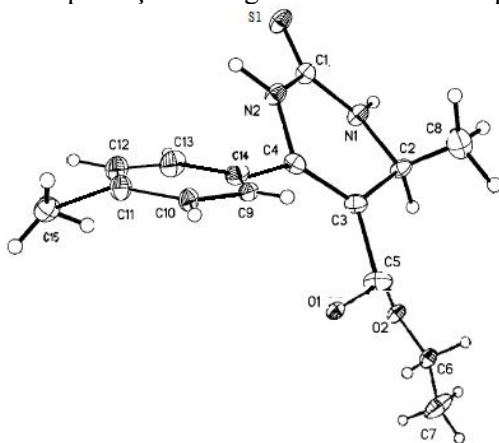
2.8. 4,5-ikiəvəzli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidinlarning sintezi.

Tiokarbamidin aldehidlər və metilen aktiv birləşmələrinin birmərhələli kondensləşməsindən müvafiq olaraq 4,5-ikiəvəzli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidinləri (85-92) sintez etmişik. Üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları 2.5-3 saat ərzində 60-75°C temperaturda gedir.

Reaksiyanın ümumi sxemi aşağıdakı kimidir:



(87) birləşməsinin quruluşunu rentgen analizi tam təsdiq edir (şəkil 3).

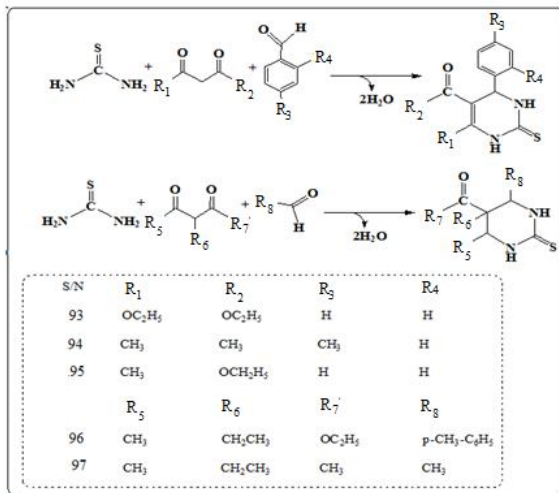


Şək. 3. (87) birləşməsinin molekulyar quruluşu.

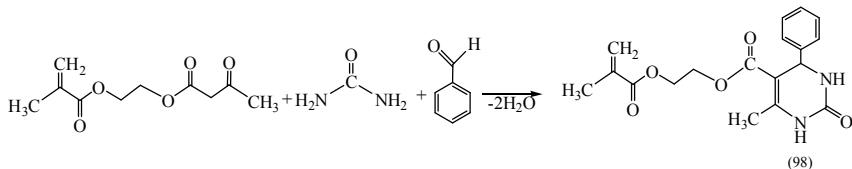
2.9. Tetra(heksa)hidropirimidintionların sintezi. Triflüorsirkə turşusu katalizatoru iştirakında üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası əsasında tiokarbamid, müxtəlif aldehidlər (benzaldehyd, *p*-tolilaldehyd, asetilaldehyd) və β -diketonların (dietilmalonat, asetilasetat, etilasetoasetat, etil-2-etilasetoasetat, 2-etilasetoasetat) birgə qarşılıqlı təsirdən tərkibindən ədəbiyyatda məlum olmayan tetra(heksa)hidropirimidintionlar (93-97) alınmışdır.

Bu proses zamanı götürülən ilkin komponentlərin qarşılıqlı təsiri üç mümkün ardıcılıqla (tiokarbamid + β -ketoefir + aldehid; tiokarbamid + aldehid + β -ketoefir; aldehid + β -ketoefir + tiokarbamid) həyata keçirilmişdir.

Müxtəlif variantda aparılan reaksiyalar nəticəsində məlum oldu ki, (93-97) birləşmələrinin yüksək çıxımla (80-90%) alınması üçün tiokarbamid üzərinə sürətli qarışdırmaqla aldehid əlavə edib, sonra isə onun üzərinə yarım saat müddətində β -ketoefir əlavə edilməlidir. Temperatur $55-60^{\circ}\text{C}$ -dən yuxarı olmamalıdır. Sintezin ümumi sxemi aşağıda verilmişdir:

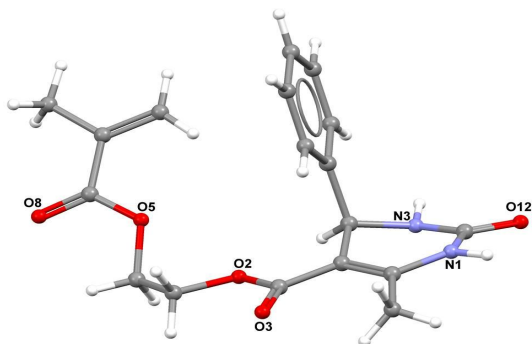


2.10. 2-(metakriloiloksi)etilasetat əsasında karbamidin tsiklləşməsi və rentgen quruluş analizi. Karbamid əsasında sintez olunan müxtəlif pirimidinonların ətraflı tədqiq olunmasına baxmayaraq, elə nümayəndələri vardır ki, onlar indiyə qədər ədəbiyyatda məlum deyil. Belə birləşmələrdən biri olan (98) tərəfimizdən karbamid, 2-(metakriloiloksi)-etilasetat və benzaldehydin birmərhələli üçkomponentli kondensləşməsi reaksiyası nəticəsində sintez olunmuşdur.



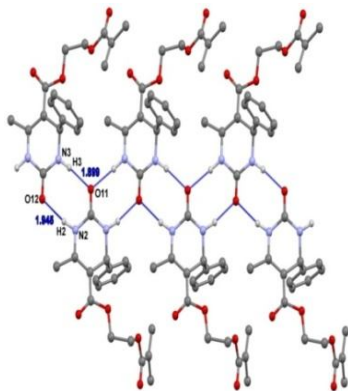
Həmin birləşmənin monokristalı yetişdirilmiş, X-ray analizi müasir rentgen difraktometrində aparılaraq onun fəza quruluşu tədqiq olunmuşdur.

Başlanğıc maddə fenil həlqəsində 4 C atomu (C₁₈H₂₀N₂O₅) 0.60(3): 0.4(3) nisbətindədir. Heterotsiklik həlqə əsasən kreslo quruluşludur (0.017 Å) və fenil həlqəsində əsas və əlavə komponentlərin təsiri ilə dihedral bucaq təşkil edir. Kristal N-H...O hidrogen rabitəsini əmələ gətirir (şəkil 4).



Şək. 4. (98) birləşmənin molekulyar quruluşu

(98) birləşməsinin quruluşu birbaşa üsulla müəyyən edilmiş və su keçirməyən atomlarda anizotrop yaxınlaşma ilə ən kiçik kvadratlara qədər dəqiqləşdirilmişdir. ((Me)C-C-C=O bu molekularda torsil künclər 16.441 və 27.869⁰ şəkil 5, cədvəl 2) konformasiyası ilə fərqlənən iki kristalloqrafik müstəqil molekul saxlayır.



Şək. 5. (98) birləşmənin kristalının mürəkkəb diaqramı

Cədvəl 2. Hidrogen rabitəsi üçün [Å və $^{\circ}$].

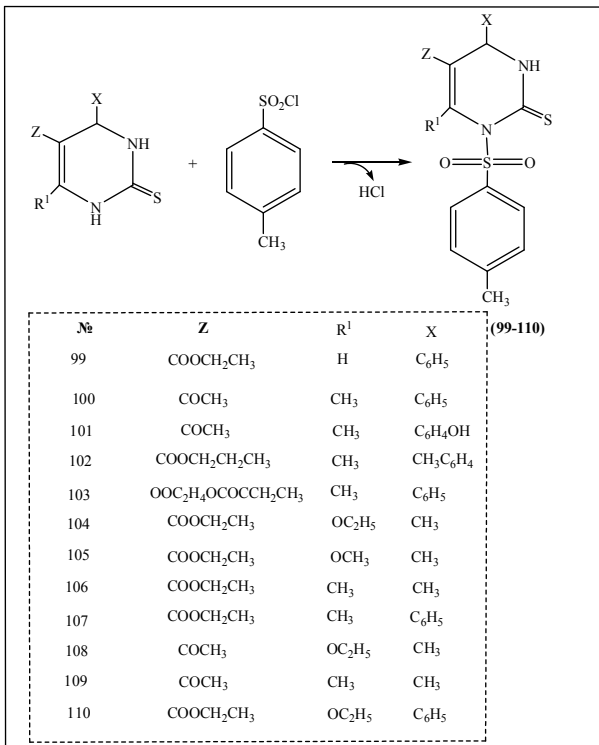
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
1	2	3	4	5
N(1)-H(1)...O(11)#1	0.95	1.95	2.897(4)	176.4
N(2)-H(2)...O(12)	0.95	1.95	2.890(4)	171.8
N(3)-H(3)...O(11)	0.95	1.90	2.802(4)	157.8
N(4)-H(4)...O(12)#2	0.95	1.87	2.809(4)	169.1
C(14)-H(14A)...O(3)	0.96	2.32	2.814(5)	111.0

1	2	3	4	5
N(1)-H(1)...O(11)#1	0.95	1.95	2.897(4)	176.4
N(2)-H(2)...O(12)	0.95	1.95	2.890(4)	171.8
N(3)-H(3)...O(11)	0.95	1.90	2.802(4)	157.8
N(4)-H(4)...O(12)#2	0.95	1.87	2.809(4)	169.1
C(14)-H(14A)...O(3)	0.96	2.32	2.814(5)	111.0

Ekvivalent atomları yaratmaq üçün istifadə olunan simmetriya dəyişiklikləri: #1 x,y,z+1 #2 x,y,z-1 #3 -x+2,-y+1,-z+1

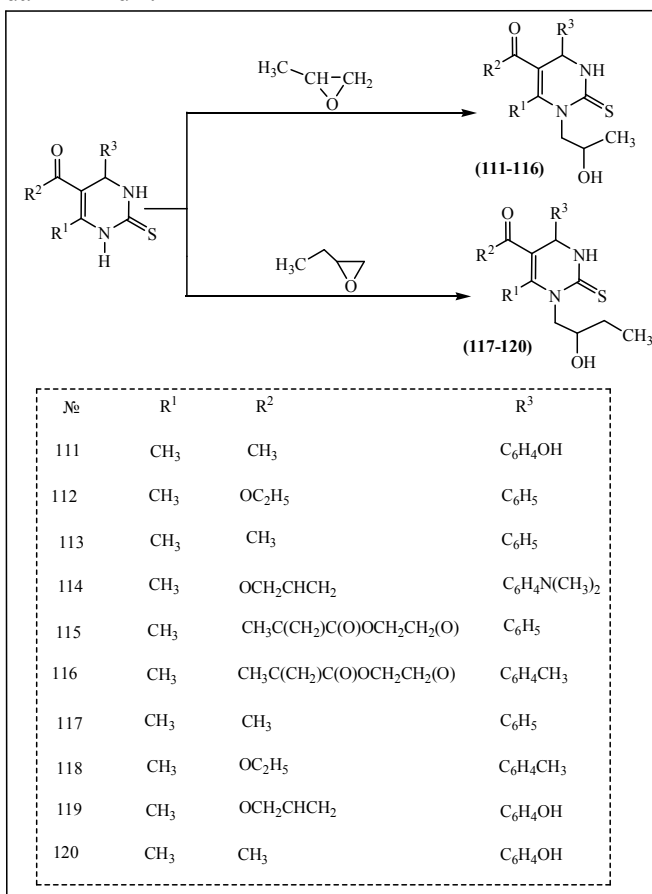
3. Bəzi nukleofil reagentlərlə pirimidintionların çevrilmə reaksiyasının tədqiqi

3.1. Yeni hetarilsulfonamid törəmələrinin sintezi. Trietilamin katalizatoru iştirakı ilə müxtəlif heteroatomlu aminlərlə və aril sulfonil xloridlə əvəz edilmiş tetrahidropirimidintionların reaksiyası nəticəsində 1-(4-metil-sulfonil)-2-tion-4-aril-5-Z-6-metilimidazollar (99-110) alınmışdır. Bu reaksiya 70-80°C-də 2.5-3.0 saat ərzində tamamlanmışdır. Reaksiyanın ümumi sxemi aşağıdakı kimidir:



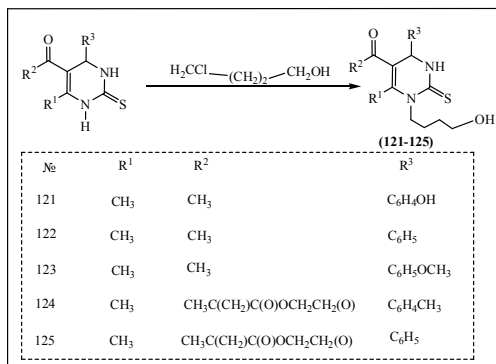
Yeni sintez olunmuş maddələr də kristal quruluşa malikdir. Təmizliyi nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə təyin edilmişdir. Alınan birləşmələrin quruluşu İQ, ^1H və ^{13}C NMR və rentgen analiz daxil olmaqla ən son spektral və fiziki-kimyəvi üsullarla təsdiq olunmuşdur. Onlardan (95) birləşməsinin quruluşu rentgen analizi ilə təsdiqlənmişdir ki, sulfonamid qrupu N1 vəziyyətə pirimidin həlqəsinə birləşir.

3.2. Epoksidlərlə nukleofil çevrilmə reaksiyaları. Epoksidlərin müxtəlif üzvi birləşmələrlə kimyəvi çevrilmələri geniş öyrənilsə də, onların tsiklik tiokarbamidlər – pirimidintionlarla qarşılıqlı təsir reaksiyaları bizə qədər ümumiyyətlə tədqiq edilməmişdir. Tərəfimizdən 1,2-epoksipropan və 1,2-epoksibutanla pirimidintionların nukleofil əvəzlənmə reaksiyaları aparılmışdır və yeni birləşmələr (111-120) alınmışdır. Reaksiyanın ümumi sxemi aşağıdakı kimidir:



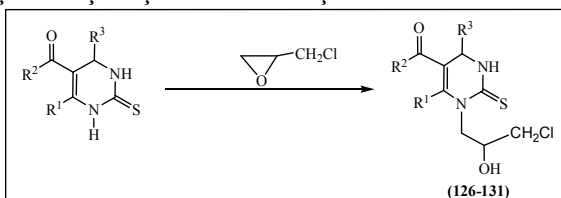
Bu qarşılıqlı təsirin kinetikasını tədqiq etdikdə məlum olmuşdur ki, pirimidintionun olefin oksidlərlə birləşmə reaksiyası S_N2 mexanizm üzrə, yəni oksid molekulunda müsbət yük daşıyan karbon atomu hesabına gedir.

3.3. 4-Xlor-butanol-1 ilə N1 əvəzlənmə reaksiyasının tədqiqi. Məlum metodla sintez edilmiş tetrahidropirimidintionların nukleofil reagent olaraq 4-xlor-butanol-1 ilə reaksiyası tərəfimizdən aparılmışdır. Proses başlanğıc maddələrin 1:1:1 *mol* nisbətində, asetilaseton və etil spirti mühitində yerinə yetirilmişdir. Katalizator kimi trietilamin istifadə olunmuşdur. Reaksiya nəticəsində 65-70% çıxımla (121-125) birləşmələri sintez edilmişdir. Reaksiyanın sxemi aşağıdakı kimidir:



Reaksiya NH qrupunda mütəhərrik hidrogen atomunun hesabına baş verir. Həmin qrupun hidrogen atomunun mütəhərrikiyi pirimidin həlqəsində olan karbonil qrupunun və dördüncü vəziyyətdə olan radikalın elektronoakseptor xassəyə malik olması ilə əlaqədardır.

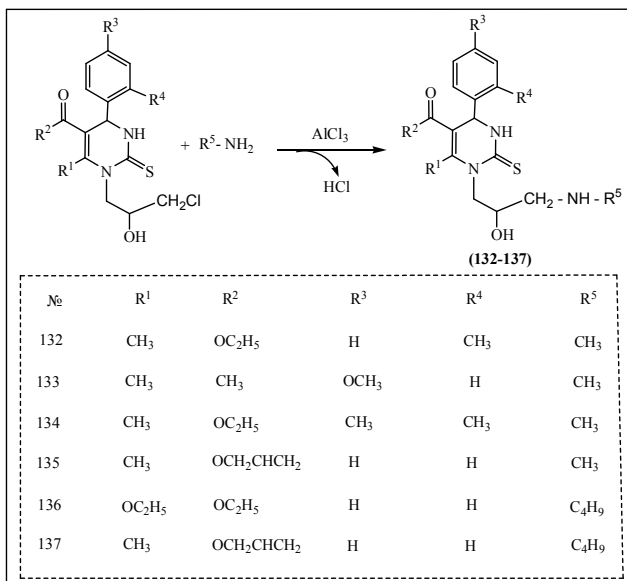
3.4. Epixlorhidrin iştirakında xlorlu törəmələrin sintezi. Bu tədqiqatda nukleofil reagent kimi xlorhidrinin əsas nümayəndəsi olan 1,2-epoksi-3-xlorpropan (epixlorhidrin) götürülmüşdür. Tərəfimizdən sintez olunan müvafiq pirimidintionlara epixlorhidrinin qarşılıqlı təsirindən 75-80% çıxımla alkil-1-(3-xloro-2-hidroksipropil)-4-alkil-6-fenil-2-tiokso-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-5-karboksilatlar (126-131) alınmışdır. Bu tədqiqatlar nəticəsində yüksək funksional təsirə malik nümayəndələrinin optimal quruluşu proqnozlaşdırılmış və çıxımı artırılmışdır:



No	R ¹	R ²	R ³
126	CH ₃	OCH ₂ CHCH ₂	C ₆ H ₅
127	CH ₃	OCH ₂ CHCH ₂	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂
128	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅
129	H	CH ₃ C(CH ₂)C(O)OCH ₂ CH ₂ (O)	C ₆ H ₅
130	CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₄ CH ₃
131	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ OCH ₃

Aparılan tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, pirimidintion molekulundakı aktiv mərkəzlər müvafiq olaraq nukleofil reagentlərlə qarşılıqlı təsir zamanı əsasən molekuldakı N1 vəziyyətdə yerləşən imin qrupun mütəhərrik hidrogen atomu nukleofil reagentlə əvəzlənir, oksiran həlqəsinin açılması baş verir və tion vəziyyətindəki kükürdə toxunulmur.

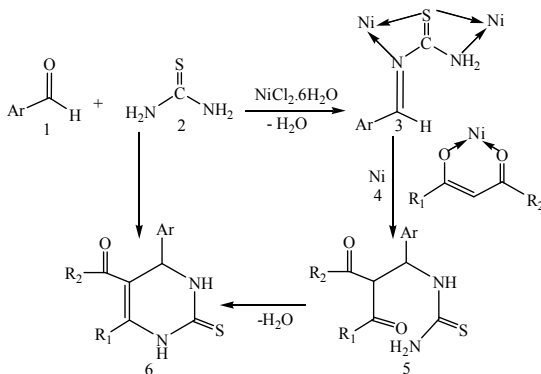
3.5. Tsiklik aminospirtlərin sintezi. Bu mərhələdə pirimidintionların xlorlu törəmələrinə birli aminlərlə təsir etməklə müvafiq tsiklik amino-spirtlər (132-137) sintez edilmişdir. Birmərhələli ikikomponentli kondensləşmə reaksiyası 70-78⁰C-də 2-3 saat müddətində başa çatır. Reaksiyanın ümumi sxemi aşağıda verilmişdir:



3.6. Heterotsiklləşmə reaksiyalarında müxtəlif katalizatorların istirakı ilə alınmış nəticələrin müqayisəli təhlili. Birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyalarının gedişində katalizator həlledici amil-

lərdən biridir. İstər triazintion, istərsə də pirimidin(on)tionların sintez reaksiyalarında qarışıq üzərinə müxtəlif hallogen turşularının (triflüor-, trixlor-sirkə turşuları) hesablanmış miqdarının əlavə edilməsi daha məqsədəuyğundur.

Tsiklik tiokarbamid törəmələrinin sintezində hallogenli turşulardan başqa heterogen katalizatorlardan—NiCl₂·6H₂O istifadə etməklə onların da rolu tədqiq olunmuşdur. Reaksiyanın mexanizminə görə N-asiliminiumtion aldehid və tiokarbamidin NiCl₂ katalizatoru ilə stabiləşdirilmiş reaksiyası vasitəsilə formalaşmış asil imin vasitəçisinin yaranması nəticəsində formalaşır. Sonra tsiklləşmə və suyun ayrılması baş verir, daha sonra β-ketoefir enolat asil iminə birləşərək müvafiq pirimidintion əmələ gətirir.



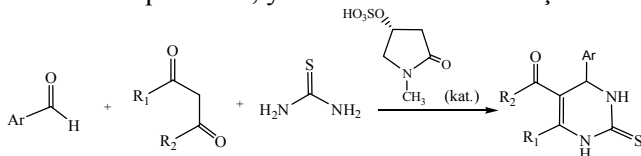
Bu şərtlər altında məhsuldarlıq klassik Biginelli proseduru ilə müqayisədə xeyli dərəcədə yüksək olur. Belə ki, *orto*, *meta*, və *para* vəziyyətlərdə həm elektron verən, həm də elektron alan əvəzedicilər daşıyan bir neçə aromatik aldehidlər yüksək məhsuldarlıq əldə etməyə imkan verir. Əldə olunan nəticələr 3-cü cədvəldə öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 3. Radikallardan asılı olaraq pirimidintionların çıxımı

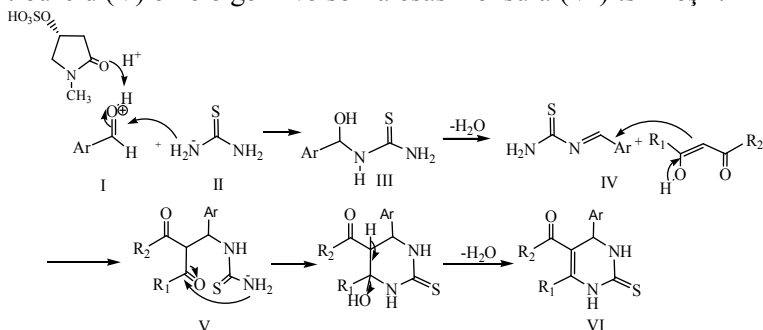
Ümumi formul	Radikal				Birləşmə №	Çıxım, %
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		
	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	OH	138	80
	CH ₃	OCH ₃	H	OH	139	85
	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	140	74
	CH ₃	OCH ₃	H	Cl	141	76
	CH ₃	OCH ₃	H	NO ₂	142	82

Zərif üzvi sintezin əsas problemlərindən biri birləşmələrin asan əldə olunan ilkin maddələrdən sadə, təhlükəsiz, ekoloji və iqtisadi cəhətdən

əlverişli üsullarla alınmasıdır. Aparılan araşdırmalar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, müxtəlif ion mayelərindən katalizator kimi istifadə eyni anda həm çıxımın, həm reaksiya müddətinin azaldılması, həm də ekoloji tərzliyin qorunmasına səbəb olur. Biz də bu üsulu müvəffəqiyyətlə tiokarbamid əsasında tətbiq etməklə, yüksək nəticə əldə etmişik.



Reaksiyanın mexanizmi aşağıdakı kimi ehtimal edilir. Birinci mərhələdə katalizatorun iştirakı ilə aminokarbonil (III) əmələ gətirməklə tiokarbamid (I) aromatik həlqəyə (II) birləşir və sonradan dehidratlaşır (IV). İkinci mərhələdə asetilasetonun N-bezaltiokarbamidlə (IV) reaksiyasından qapanmamış tioureid (V) əmələ gəlir və sonra əsas məhsula (VI) tsiklləşir.



Bu yolla ion mayesi katalizatorun çıxıma təsiri öyrənilmişdir. Digər katalizatorlarla birlikdə alınan nəticələrin müqayisəsi isə 4-cü cədvəldədir.

Cədvəl 4. Müxtəlif katalizatorlarla alınmış nəticələrin müqayisəsi

Katalizatorun növü	Katalizatorun miqdarı (ml)	Reaksiyanın müddəti (saat)	Əsas məhsulun çıxımı, %
CCl ₃ COOH	0.05	4	60-65
CF ₃ COOH	0.05	2	75-80
NiCl ₂ ·6H ₂ O	0.05	2.5	70
N-MPHS	0.05	1	95

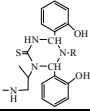
Müqayisəli təhlil göstərir ki, ion maye kimi N-MPHS katalizatoru istifadə etdikdə çıxım 95%-ə yüksəlir və katalizator katalitik aktivliyini saxlamaqla 4-5 dəfə təkrar istifadə oluna bilər.

4. Yeni birləşmələrin karbohidrogenlərin mikrobioloji zədələnməsinin və oksidləşməsinin qarşısını alan aşqar kimi tədqiqi

4.1. Mikrobioloji zədələnmənin qarşısını alan aşqar kimi tədqiqi.

Tərəfimizdən sintez edilmiş birləşmələr içərisində triazintionların mikrobioloji zədələnməyə qarşı effektivliyi M-8 yağında zonal diffuziya üsulu ilə öyrənilmişdir. Tədqiq olunmuş birləşmələrin biosid aşqar kimi xassələrinin effektivliyi mikroorqanizmləri məhvetmə zonasının diametri ilə müəyyən edilir. Test kulturu kimi müxtəlif göbələk, eləcə də neft məhsullarından ayrılan təmiz kulturalar assosiasiyasından istifadə edilmişdir. Antimikrob aktivliyin qiymətləndirilməsi duru mühitdə mikroorqanizmlərin əmələ gətirdiyi biokütlənin miqdarına (*mq/ml*), bərk mühitdə isə əmələ gələn koloniyaların diametrinə əsasən həyata keçirilmişdir (cədvəl 5).

Cədvəl 5. (29-33) birləşmələrin biosid xassələri

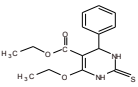
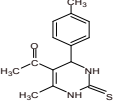
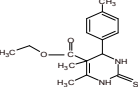
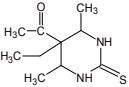
Birləşmənin №-si	 R ¹	Qatılıq, %	M8 yağında mikroorqanizmlərin məhv olma zonasının diametri, <i>sm</i>	
			Bakteriyalar, ƏPA	Göbələklər, S/A
29	CH ₃	1	++	1.9-2.1
		0.5		1.8-1.9
		0.25		1.1-1.2
30	C ₂ H ₅	1	2.0-2.2	2.8-3.0
		0.5	1.6-1.7	2.6-3.0
		0.25	1.2-1.2	1.8-2.0
31	C ₃ H ₇	1	1.6-1.8	1.2-1.8
		0.5	1.4-1.4	1.4-1.4
		0.25	1.2-1.2	1.0-1.0
32	CH(CH ₃) ₂	1	1.9-2.0	1.4-1.4
		0.5	1.6-1.6	1.0-1.2
		0.25	1.0-1.2	1.0-1.0
33	C ₆ H ₅	1	2.5-2.8	++
		0.5	1.6-1.8	
		0.25	1.2-1.2	

Cədvəl 5-dən göründüyü kimi birləşmələr içərisində tərkibində alkil radikalı olan ən aktiv bakterisid və fenil radikalı olan isə ən aktiv fungisid təsirə (++ o deməkdir ki, mikrob və göbələk bütün qatılıqlarda tam məhv olur) malikdirlər.

Sintez etdiyimiz pirimidintionlar və onların çevrilmə məhsullarının bəzi

nümunələrinin biosid aşqar kimi xassəsi isə T-46 yağında uyğun zonal diffuziya metodu ilə araşdırılmışdır. Nəticələr cədvəl 6-da verilmişdir.

Cədvəl 6. (93-97) birləşmələrin biosid xassələri

Birləşmənin №-si	Birləşmənin formulu	Aşqarların T-46 yağında qatılığı, %	Aşqarların T-46 yağı ilə qarışığının mikroorqanizmlərin məhv etmə zonasının diametri, sm	
			Bakteriya qarışığı	Göbələk qarışığı
93		1.0	++	2.2-2.4
		0.5	++	1.0-1.2
		0.25	++	0.9-1.1
94		1.0	++	2.8-3.0
		0.5	++	2.4-2.6
		0.25	++	1.2-1.4
96		1.0	++	2.1-2.3
		0.5	++	1.1-1.2
		0.25	++	1.0-1.7
97		1.0	++	2.5-2.9
		0.5	++	2.2-2.4
		0.25	++	1.0-1.4
8-Oksixinolin		1.0	++	2.5-2.8
		0.5	++	1.8-2.0

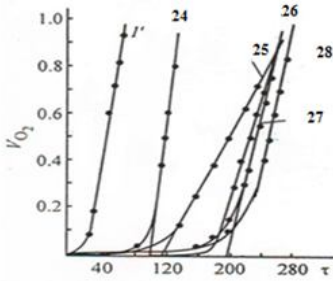
Cədvəldən görüldüyü kimi tədqiq olunan birləşmələr biosid xassələrinə görə 8-oksixinolindən xeyli yüksəkdir.

Beləliklə, tədqiqatlarımız nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, sintez edilmiş tsiklik tiokarbamidin törəmələri yüksək biosid təsirinə malikdir.

4.2. Sintez edilmiş birləşmələrin karbohidrogenlərin oksidləşməsinin qarşısını alan aşqar (antioksidant) kimi tədqiqi. Aşqarların antioksidant xassələri onların tərkibində olan funksional qruplardan asılı olduğundan, molekulunda müxtəlif növ funksional qruplar olan antioksidantların məqsədyönlü sintezi və onların təsir mexanizminin öyrənilməsi həm nəzəri, həm də praktiki cəhətdən elmi maraq kəsb edir.

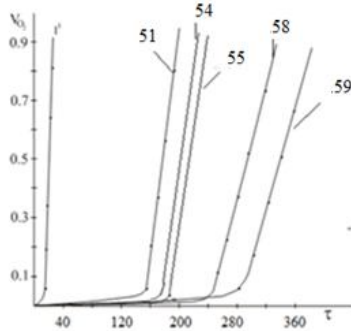
1-(aminometil)-5-(2-hidroksialkil)-4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-tion (24-28) və tetrahidropirimidintionların (51, 54, 55, 58, 59) oksidləşmənin qarşısını alan bir inhibitor kimi təsiretmə qabiliyyətlərinin müəyyən olunması üçün onların iştirakı ilə kumolun avtooksidləşməsi öyrənilmişdir.

Tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, öyrənilmiş bu birləşmələr antioksidant kimi yüksək təsir effektivliyi göstərilir (şəkil 6 və 7).



Şək. 7. (51, 54, 55, 58, 59) birləşmələrin iştirakı ilə kumolun avtooksidləşməsinin kinetik əyrisi: $T=110^{\circ}\text{C}$; $[\text{InH}]=5 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $I^1[\text{InH}]=0$; V_{O_2} -udulan oksigenin həcmi (ml); τ -induksiya müddəti (dəq.)

Şək. 6. (24-28) birləşmələrin iştirakı ilə kumolun avtooksidləşməsinin kinetik əyrisi: $T=110^{\circ}\text{C}$; $[\text{InH}]=5 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $I^1[\text{InH}]=0$; V_{O_2} -udulan oksigenin həcmi (ml); τ -induksiya müddəti (dəq.)



Kinetik əyrilərin müqayisəsindən görünür ki, tədqiq olunan inhibitorların iştirakı ilə kumolun avtooksidləşməsinin induksiya dövründən sonra kinetik əyriləri kumolun inhibitoruz avtooksidləşməsinin kinetik əyrisinə nisbətən daha meyllidir. Bu onu göstərir ki, tədqiq olunan birləşmələr induksiya dövründən sonra da müəyyən qədər oksidləşmənin qarşısını alırlar, yəni ikinci inhibitorlaşma prosesi baş verir.

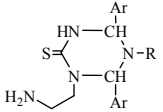
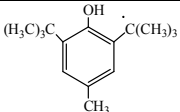
Tədqiq olunan maddələrin iştirakı ilə kumolun avtooksidləşməsinin induksiya dövrünün qiymətləri cədvəl 7 və 8-də verilmişdir.

Cədvəllərdən görüldüyü kimi kumolun avtooksidləşməsinin qarşısını almaqda tədqiq olunan maddələr ionoldan üstündür. Ən təsirli inhibitorlar 26, 27, 28 və 59 maddələridir və onların inhibitor təsiri aşağıdakı sıra üzrə artır: $59 < 26 < 27 < 28$.

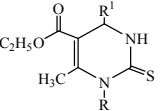
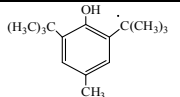
Sintez etdiyimiz birləşmələrin kumolun avtooksidləşməsinin qarşısını alması sübut etdi ki, onlar oksidləşmə inhibitorlarıdır. Oksidləşmə inhibitoru kimi təsir mexanizmini müəyyənləşdirmək üçün onların kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoksidlə reaksiyaları öyrənilmişdir.

1-(aminometil)-5-(2-hidroksialkil)-4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-tion (24-28) və tetrahidropirimidintionların (51, 54, 55, 58, 59) peroksid radikalları ilə reaksiyasını bu inhibitorların iştirakı ilə kumolun 60°C -də azodiizobutironitril (AİBN) ilə inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsiylə öyrənmişdik. Bütün təcrübələrdə inisiatorun qatılığı sabit olaraq, $2 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ -dir.

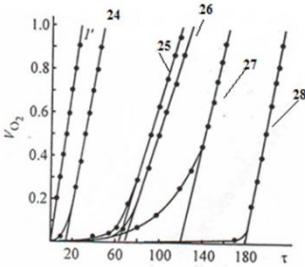
Cədvəl 7. (24-28) birləşmələrin antioksidləşdirici xassələrini xarakterizə edən kinetik parametrlər

Maddənin №-si		Kumilperoksid radikalları ilə reaksiyanın kinetik parametrləri		Kumilhidroperoksid ilə reaksiyanın kinetik parametrləri		Kumulun avtooksidləşməsinin kinetik dövrü
		R	f	$k_7 \cdot 10^{-4}$ $l \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$	ν	$K, l \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$
24	H	2.12	1.8	20000	29	206
25	CH ₃	2.35	1.9	21000	30	225
26	HOCH ₂ CH ₂	2.41	2.0	28000	31	267
27	CH ₂ CH(OH)CH ₃	2.57	2.1	34000	32	285
28	C ₆ H ₅	3.50	2.9	50000	52	380
İonol		2.00	2.10	-	-	150

Cədvəl 8. (51, 54, 55, 58, 59) birləşmələrin antioksidləşdirici xassələrini xarakterizə edən kinetik parametrlər

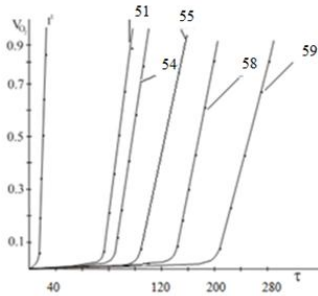
Maddənin №-si		Kumilperoksid radikalları ilə reaksiyanın kinetik parametrləri		Kumilhidroperoksid ilə reaksiyanın kinetik parametrləri		Kumulun avtooksidləşməsinin kinetik dövrü
		R/R'	f	$k_7 \cdot 10^{-4}$ $l \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$	ν	$K, l \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$
51	-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-CH ₃ ; C ₆ H ₅	0.5	2.01	16000	11	200
54	-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-CH(CH ₃) ₂ ; C ₆ H ₅	1.54	2.24	18000	13	203
55	-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-C ₆ H ₅ ; C ₆ H ₅	1.56	2.3	20000	14.5	213
58	C ₆ H ₅ ; 2HO-C ₆ H ₄	2.65	2.21	22000	18.3	221
59	C ₆ H ₅ ; 2HO-5Br-C ₆ H ₃	3.31	2.64	26000	24.2	264
İonol		2.00	2.10	-	-	150

Şəkil 8 və 9-da tədqiq olunan birləşmələrin iştirakı ilə kumolun inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsinin kinetik əyriləri verilmişdir. Göründüyü kimi tədqiq olunan inhibitorlar kumilperoksid radikalları ilə reaksiyaya girərək, oksidləşmənin qarşısını alırlar.



Şək. 8. (24-28) birləşmələrin iştirakı ilə kumolun inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsinin kinetik əyriləri: $T=60^{\circ}\text{C}$; $[\text{AIBN}]=2 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $[\text{InH}]=5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $I^1[\text{InH}]=0$; V_{O_2} – udulan oksigenin həcmi (ml); τ – induksiya müddəti (dq.)

Şək. 9. (51, 54, 55, 58, 59) birləşmələrin iştirakı ilə kumolun inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsinin kinetik əyriləri: $T=60^{\circ}\text{C}$; $[\text{AIBN}]=2 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $[\text{InH}]=5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; $I^1[\text{InH}]=0$; V_{O_2} – udulan oksigenin həcmi (ml); τ – induksiya müddəti (dq.)



Kumolun inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsinin kinetik əyrilərindən göründüyü kimi induksiya dövründən sonra tədqiq olunan inhibitorlarının iştirakı ilə kumolun oksidləşməsinin sürəti inhibitor olmadıqda oksidləşmə sürətinə nisbətən azdır. Bu sübut edir ki, kumilperoksid radikalları ilə reaksiyada yeni birləşmələrin çevrilmə məhsulları da inhibitor kimi təsir edir.

Tədqiq olunan birləşmələrin və onların çevrilmə məhsullarının kumilperoksid radikalları ilə reaksiyalarının kinetik parametrlərinin qiyməti də yuxarıda cədvəl 7 və 8-də verilmişdir.

Cədvəl 7-dən göründüyü kimi (24-28) birləşmələrin kumilperoksid radikalları ilə reaksiyasının stexiometriya əmsalının (f) qiyməti 2.12-3.50, inhibitorlaşmanın sürət sabitinin qiyməti (k_7) isə $1.8-2.9 \cdot 10^{-4} \text{ l/mol.s}$ arasındadır.

Tetrahidropirimidintionlara (51, 54, 55, 58, 59) gəldikdə isə (cədvəl 8) f -in qiyməti 0.5-3.31, k_7 -nin 2.01-2.64 arasında dəyişir.

Tədqiq olunmuş inhibitorların kumilperoksidlə reaksiyasının kinetik parametrlərinin müqayisəsindən görünür ki, ümumilikdə (24-28) birləşmələri kumilperoksid radikallarını dəf etmək qabiliyyətinə görə tetrahidropirimidintionlardan üstüdürlər. Buna baxmayaraq onların antioksidant effektivliyi

ionoldan 1,8 dəfə yüksəkdir.

Ümumiyyətlə, sıralardaxili inhibitorların müqayisəsindən görünür ki, peroksid radikallarını dəf etmək qabiliyyətinə görə birinci sıra inhibitorlarından ən güclüsü tərkibində elektronakseptor fraqmenti – fenil qrupu olan (28), ikinci sıra inhibitorlardan isə tərkibində broməvzli fenol fraqmenti olan birləşmədir (59).

Kumilperoksid radikalları ilə reaksiyada olduğu kimi 1-(aminometil)-5-(2-hidroksialkil)-4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-ionlar kumilhidroperoksidi parçalamaq qabiliyyətinə görə də tetrahidropirimidintionlardan üstüdürlər. Birinci sinif inhibitorlar 28 maddəsindən başqa kumilhidroperoksidi parçalamaqla demək olar ki, eyni fəallığa malikdirlər. (28) maddəsi onlardan 2 dəfəyə qədər çox fəallıq nümayiş etdirir. Kumilhidroperoksidin parçalanmasında ikinci sinif maddələrdən ən çox fəallıq nümayiş etdirən 58 və 59 maddələridirlər, onlardan isə 59-un fəallığı daha yüksəkdir.

Beləliklə, tədqiq olunan birləşmələr kumilperoksid radikallarını dəf edərək oksidləşmə zəncirini qırır, kumilhidroperoksidlə oksidləşərək kumilhidroperoksidi katalitik olaraq parçalayan və peroksid radikallarını daha effektiv dəf edən maddələrə çevrilir. Bir sözlə tədqiq olunan maddələr kombinə təsirə malik antioksidantlardır.

5. Sintez edilmiş birləşmələrin fizioloji fəallığının tədqiqi

5.1. Yeni hetarilsulfonamidlərin antimikrob və antibakterial xassələri. Yeni hetarilsulfonamidlərdən ibarət (99-107) maddələrin üç müxtəlif qatılıqda (100, 50, 25 *mq/ml*) bakteriya, göbələk və mikrob əleyhinə fəaliyyəti disk-diffuziya üsulu ilə öyrənilmişdir. Yoxlanılan birləşmələrin çoxu, xüsusilə də, (99, 101 və 103) maddələri göbələyə qarşı yaxşı antifunqal fəallıq göstərirlər. (107) tətbiq edildiyinə görə, bütün sınaqdan keçirilən orqanizmlər üçün fəallıq 25, 50 və 100 *mq/ml* diapazonunda nəticə göstərmiş və sınaqdan keçirilən 100 *mq/ml*-də orqanizmlərə qarşı fəallıqda artma nümayiş etdirmişdirlər.

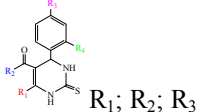
(101) birləşməsinin molekulunda üç aromatik həlqənin, pirmidin nüvəsinə N1 vəziyyətdə sulfonamid qrupunun birləşməsi eyni zamanda *orto* vəziyyətdə kükürd atomunun mövcudluğu sınaqdan keçirilən hetarilsulfonamidin mikroorqanizmlərə qarşı fəallıq göstəricilərini artırır.

(103) maddəsində isə *meta* vəziyyətində əlavə olaraq etoksi qrup mövcuddur ki, bu da həmin birləşmənin bioloji fəallığını yüksəldir.

5.2. N-Alkil(Aril)tetrahidropirimidintionlarının canlı orqanizmdə yaranan karbon anhidrazların I və II zəiflədici təsirlərinin öyrənilməsi. Tərəfimizdən sintez olunmuş bəzi N-alkil(aril)-tetrahidropirimidintionları

(80-84) məsələn, sitozol, I və II hCA, mühüm fizioloji və ya patoloji proseslərdə iştirak edən hər iki CA izoformasının inhibitorlaşması üçün seçilmişdir (cədvəl 9).

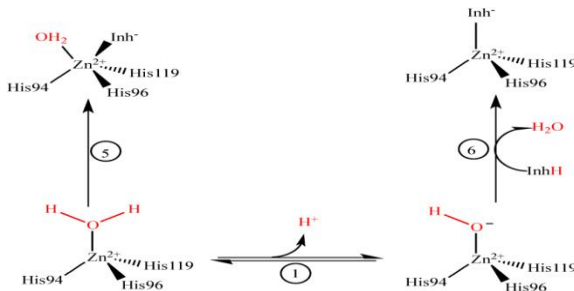
Cədvəl 9. (80-84) birləşmələrin CA I, II izoenzimler üzrə inhibitor təsiri

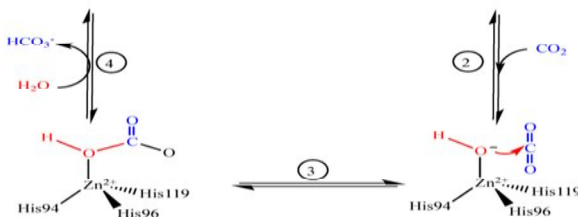
№	 R ₁ ; R ₂ ; R ₃	K _I (pM)	
		hCA I	hCA II
80	CH ₃ ; CH ₂ =CH-CH ₂ O; CH ₃	218.5±23.9	155.4±25.9
81	CH ₃ ; CH ₃ C(=CH ₂)COOCH ₂ CH ₂ O; H	261.0±41.5	190.2±32.8
82	CH ₃ ; CH ₂ =CH-CH ₂ O; N(CH ₃) ₂	312.6±61.1	273.6±41.4
83	CH ₃ ; CH ₃ ; H	219.8±30.8	181.8±41.9
84	OC ₂ H ₅ ; OC ₂ H ₅ ; CH ₃	231.0±44.3	197.3±30.6
AZA*		369.4±68.5	271.8±54.5

Asetazolamid (AZA) CA-nın hər iki izoenzim standart inhibitoru kimi istifadə olunmuşdur, ölçü vahidi nanomolyardır (*nM*).

Sitozolik hCA I bədəndə olur və ona qanda və mədə-bağırsaq traktında yüksək konsentrasiyalarda rast gəlmək olar. I hCA yavaş sitozolik izoforma 218.5±23.9-312.6±61.1 *pM* arasında dəyişən K_i kəmiyyətlərinə malik yeni sintez olunmuş (80-84) birləşmələri ilə effektiv şəkildə inhibə olunmuşdur. Digər tərəfdən, Asetazolamid 369.4±68.5 *pM* K_i kəmiyyəti göstərmiş orta potensiala malik I hCA inhibitorudur. Lakin ən güclü hCA I inhibitoru 218.5±23.9 *pM* K_i kəmiyyəti ilə xarakterizə olunan (80) birləşməsidir. Həmçinin, AZA, effektiv antiqlaukoma agentidir, lakin böyrək daşlarına, yorğunluğa və parestezisə səbəb olan göz proseslərində iştirak edənlərdən başqa CA-ların inhibitorlaşması ilə yaranan çoxsaylı yan təsirlər səbəbindən məhdud istifadəyə malikdir.

N-Alkil(Aril)tetrahidropirimidintionların (Inh.) CA I izoenzim üzrə katalitik inhibitorlaşma mexanizmi aşağıdakı kimi ehtimal olunur:





hCA II, dominant fizioloji izoforma $181.8 \pm 41.9 - 273.6 \pm 41.4$ pM dərəcəsində K_i ilə birlikdə bütün yeni sintez olunmuş N-alkil(aril)-tetrahidropirimidintionları (80-84) ilə inhibə olunmuşdur. Həmçinin, hCA I-ə oxşar olaraq, ən güclü hCA II inhibitorlaşma xüsusiyyəti 155.4 ± 25.9 pM K_i kəmiyyəti ilə (80) birləşməsi tərəfindən göstərilmişdir. Həmçinin, klinik CA inhibitoru kimi istifadə edilmiş AZA 271.8 ± 54.5 pM K_i fəallığını göstərmişdir. Bu nəticə aydın olaraq göstərir ki, bütün yeni sintez olunmuş (80-84) birləşmələri sitozolik izoforma hCA II üçün daha effektiv inhibitorlardır. Göstərilmişdir ki, CA II inhibitorlaşması, aktiv sahədə yerləşən katalitik Zn^{2+} -yə birləşdikdə, inhibitorun tetrahedral keçid vəziyyətini ifadə etmək imkanı ilə əlaqəlidir.

Bu araşdırma açıq şəkildə göstərir ki, tərəfimizdən sintez olunmuş N-alkil(aril)-tetrahidropirimidintionlar (80-84) həm CA I, həm də II izofermentlərinə qarşı effektiv inhibitor təsirinə malikdir. Pikomolyar (pM) K_i kəmiyyətləri iki izoforma (müvafiq olaraq hCA I qarşı $218.5 \pm 23.9 - 312.6 \pm 61.1$ pM və hCA II qarşı $181.8 \pm 41.9 - 273.6 \pm 41.4$ pM) bütün birləşmələrdə müşahidə edilmişdir. Bu nəticələrdən belə qənaətə gəlmək olar ki, yüksək təsirli CA I-lərin əldə edilməsi üçün bu törəmələrdən istifadə edilə bilər. Allil-6-metil-2-tiokso-4-(p-tolil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karbonoksilat isə (80) digər birləşmələr içərisində hCA I və II izoenzimlərinə qarşı ən effektiv inhibitor xassəsi nümayiş etdirir.

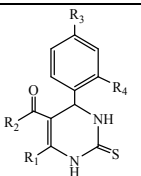
Tədqiq etdiyimiz tiokarbamidin tsiklik törəmələri olan tetrahidropirimidintionların tautomerik forması karbon anhidrazları (CAs, EC) kimi metallofermentlərin aktiv sahələrinin metal ionları ilə qarşılıqlı əlaqədə olan tiol funksionallığını özündə birləşdirir. Hansıki bu, karbon dioksidin biokarbonat və protonlara (H^+) hidrasiyası olan mühüm biokimyəvi reaksiyanı sürətləndirən geniş yayılmış fermentlərin üst qrupudur. I və II sitozol izoformalarının qarşısının alınması üçün sınaqdan keçirilmiş sintez etdiyimiz N-alkil(aril)-tetrahidropirimidintionlar hər iki izoformanın (hCA I və II) qarşısı effektiv şəkildə alır. K_i kəmiyyətləri müvafiq olaraq hCA I üçün $218.5 \pm 23.9 - 261.0 \pm 41.5$ pM, hCA II üçün isə $181.8 \pm 41.9 - 273.6 \pm 41.4$ pM-a bərabərdir. Beləliklə, tədqiq edilən bu törəmələr tibb sənayesində tətbiqi qeyri-sulfonamid CA inhibitorları kimi maraqlı nəticələr göstər-

mişlər.

5.3. 4,5-ikiəvəzli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidintionların AChE, BChE, CA I/II inhibitoru və antioksidant effektivliyinin tədqiqi. Tsiklik tiokarbamidlərin (85-92) reduksiya qabiliyyəti $\text{Fe}[(\text{CN})_6]_3$ -nin $\text{Fe}[(\text{CN})_6]_2$ -yə kimi reduksiyası ilə qiymətləndirilmişdir. Bu üsuldə reduksiyaedici agentlərin iştirakı Fe^{3+} ionlarının Fe^{2+} ionlarına kimi reduksiyası ilə nəticələnmişdir. Sərbəst Fe^{3+} -ün reduksiya olunmuş molekula əlavə edilməsi 700 nM-də güclü absorbsiyaya malik olan $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ Perl Pruss mavi kompleksinin formalaşmasına səbəb olur. Fe^{3+} reduksiya analizi elektron zənciri reaksiyasından faydalanır, burda isə oksidləşdirici kimi dəmir duzundan istifadə edilir. Bundan əlavə, sınaqdan keçirilmiş qarışıqın sarı rəngi birləşmələrin təsiri ilə yaşıl və göy çalarlara dəyişir. Lakin effektiv reduksiya qabiliyyəti yalnız (85, 88 və 89) birləşmələri ilə nümayiş olunur, bu isə onların molekulunda fenol hidroksil qrupu olmasından irəli gəlir.

Tsiklik tiokarbamidlərin (85-92) təsiretmə fəallığı sayəsində DPPH qatılığında mühüm azalma müəyyən edilir və Troloks, α -Tokoferol, BHT və BHA kimi radikal təsiredici agentlərlə müqayisə olunur. Aşağı EC_{50} dəyəri daha yüksək DPPH radikal fəallıq göstərmişdir. DPPH 517 nM-də daha çox absorbsiyaya məruz qalmışdır, bu isə daha stabil diamaqnit molekuluna çevrilən antioksidləşdirici birləşmənin elektron və ya hidrogen radikalının qəbulundan sonra yox olmuşdur (cədvəl 10).

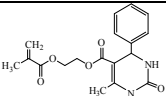
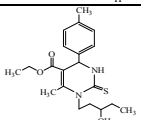
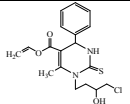
Cədvəl 10. Tsiklik tiokarbamidlərin Fe^{2+} ionunun xelatlaşma və 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH•) radikal fəallığı

№	 $\text{R}_1; \text{R}_2; \text{R}_3; \text{R}_4$	DPPH• fəallığı		Metal xelatlaşma	
		IC_{50}	r^2	IC_{50}	r^2
1	2	3	4	5	6
85	$\text{CH}_3; \text{CH}_3\text{C}(\text{=CH}_2)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}; \text{CH}_3; \text{H}; \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$	86.62	0.9743	43.31	0.9638
86	$\text{CH}_3; \text{CH}_3; \text{OCH}_3; \text{H}$	173.35	0.9889	79.02	0.9924
87	$\text{CH}_3; \text{OC H}_2\text{CH}_3; \text{H}; \text{CH}_3$	164.48	0.9628	100.01	0.9921
88	$\text{CH}_3; \text{OCH}_2\text{CH}_3; \text{H}; \text{OH}$	69.30	0.9760	53.31	0.9896
89	$\text{CH}_3; \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; \text{OCH}_3; \text{H}$	76.15	0.9938	36.47	0.9968
90	$\text{CH}_3; \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; \text{H}; \text{OH}$	230.87	0.9718	34.65	0.9826
91	$\text{CH}_3; \text{CH}_3; \text{H}; \text{OH}$	138.60	0.9833	69.30	0.9722
92	$\text{CH}_3; \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2; \text{H}; \text{H}$	144.37	0.9911	33.02	0.9791

1	2	3	4	5	6
	BHA	30.13	0.9622	21.01	0.9622
	BHT	40.76	0.9881	31.50	0.9830
	α-Tokoferol	28.87	0.9924	15.40	0.9932
	Troloks	21.65	0.9686	11.01	0.9797
	EDTA	-	-	11.36	0.9888

5.4. Bəzi tetrahidropirimidin-5-karboksilatların AChE, BChE və CA I, II izoenzimler üzrə metal xelatlaşdırıcı təsirləri və blokləşdırıcı istiqamətlərinin müəyyənləşdirilməsi. Tetrahidropirimidin-5-karboksilatların (98, 117, 122) həmçinin effektiv Fe^{2+} ionlarının xelatlaşdırıcı təsiri vardır. Onların müxtəlif qatılıqları arasındakı fərq (10-30 mq/ml) və yoxlama kəmiyyəti statistik cəhətdən vacib olduğu ($p < 0.01$) təsbit edilmişdir. Bundan əlavə, (86, 105, 110) birləşmələri üçün IC_{50} kəmiyyətləri də müəyyən edilmişdir (cədvəl 11).

Cədvəl 11. (98, 117, 122) və standart birləşmələrin Fe^{2+} xelatlaşmasının (IC_{50}) maksimal qatılıqları (mq/ml).

Nö	Birləşmələrin formulu	Fe^{2+} xelatlaşma*	r^2
	BHA	23.89	0.9844
	BHT	30.13	0.9933
	α-Tokoferol	36.47	0.9636
	Troloks	19.80	0.9950
	EDTA	16.90	0.9710
98		46.21	0.9837
117		53.30	0.9955
122		45.89	0.9962

5.6. Tetrahidropirimidintionların yeni hetarilsulfonamid törəmələrinin fizioloji fəallığı. Müxtəlif tetrahidropirimidintionlar və aril sulfonil xloriddən sintez edilmiş 1-(4-metilsulfonil)-2-tion-4-aril-5-Z-6-metil-imidazolların fizioloji cəhətdən iki fəallığı araşdırılmışdır. Belə ki, həmin birləşmələrin metal xelatlaşdırıcı, həmçinin, CA I və II izoenzimleri üzrə inhibitor təsirləri, BChE və AChE-yə görə inhibitorlaşmanın baş verdiyi mərhələni müəyyən etmək

üçün onlardan götürülən 12 nümunə sınaqdan keçirilmişdir.

Aşağı sitozolik izoform hCA I hər bir yeni hetarilsulfonamid (99-110) üçün ölçülmüşdür və nəticədə əmələ gələn Ki kəmiyyətləri $1.42 \pm 0.24 \div 6.58 \pm 2.01 nM$ civarında dəyişmişdir. Bundan əlavə, hCA inhibitoru kimi orta fəallıq nümayiş etdirən məlum AZA $43.69 \pm 6.44 nM$ Ki göstərmişdir. Eynilə ən güclü hCA I inhibitor səviyyəsi, Ki kəmiyyəti $1.42 \pm 0.24 nM$ olmaqla, (102) birləşməsində müşahidə edilmişdir. Deyilənlərdən aydın olur ki, pirimidintionlar, o cümlədən yeni hetarilsulfonamidlər hər bir halda enzimlərin fəal inhibitoru rolunu oynayır.

NƏTİCƏLƏR

1. 1-(2-aminoetil)tiokarbamid, 1-[1-metil-2-(metilamino)etil]-tiokarbamid, feniltiokarbamid əsasında ilk dəfə müxtəlif heksahidro-1,3,5-triazin-2 və triazin-4-tionlar sintez edilmişdir. Reaksiyanın tədqiqindən müəyyən olmuşdur ki, yüksək elektronoakseptor xassəyə malik triflüorsirkə turşusu katalizatorundan istifadə etdikdə əsas məhsulun çıxımı 75-80%-ə qədər artır.

2. İlk dəfə tiokarbamid ilə benzaldehyd və ammoniyak arasında üçkomponentli, birmərhələli kondensləşmə reaksiyası əsasında 2,6-bis(aril)heksahidro-1,3,5-triazin-4-tion sintez edilmiş və reaksiyanın optimal şəraiti tapılmışdır: $\nu=0.1:0.2:0.1 mol$ nisbəti, $25^{\circ}C$, reaksiya müddəti 4 saat. Təcrübi və riyazi yolla hesablanmış qiymətlərin müqayisəsindən ilkin maddə kimi götürülən tiokarbamidə görə yol verilən nisbi xəta 0.5%, əsas maddəyə görə - 0.8%, əlavə maddəyə görə isə 3.1% olduğundan, yəni təcrübi qiymətlərlə riyazi hesablanmış qiymətlər arasında fərq 10%-dən az olduğundan, bu yuxarıda qeyd edilən reaksiya üçün tapılmış şəraitin optimal olduğunu sübut edir. Eyni zamanda kvant kimyəvi hesablamalarla bu kondensləşmə reaksiyasının nəzəri-təcrübi mexanizminin ətraflı tədqiqindən məlum olmuşdur ki, ammoniyakın benzaldehydə nükleofilik hücumu ilə başlayan endotermik reaksiya 6 tranzit mərhələdən sonra arzu olunan məhsulla nəticələnir.

3. Tiokarbamid, β -ketoefir və müxtəlif aldehidlərin birmərhələli kondensləşməsi reaksiyası əsasında bəzi pirimidin(on)tionların yeni effektiv sintez üsulu işlənmişdir.

4. 1-[1-metil-2-(metilamino)etil]tiokarbamidin (feniltiokarbamid, tiokarbamid) metilenaktiv birləşmələri və müxtəlif alifatik (aromatik) aldehidlərlə turş mühitdə kondensləşməsindən indiyə qədər ədəbiyyatda məlum olmayan di-, tetra-, heksahidropirimidintionlar alınmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, bu reaksiyalarda bir komponent kimi aromatik aldehidlər götürüldükdə reaksiya məhsulunun çıxımı alifatiklərə nisbətən yüksək olur.

5. Pirimidin(on)tionların bəzi nukleofil reagentlərlə əvəzetmə reaksiyaları ətraflı tədqiq edilmişdir. Belə ki, 1,2-epoksiopropan, 1,2-epoksibutan, 1,2-epoksi-3-xloropropan pirimidintionlarla qarşılıqlı təsirdən ədəbiyyatda məlum olmayan yeni birləşmələr sintez edilmişdir. Müxtəlif pirimidintionların arilsulfonilxloridlərlə reaksiyasından yeni hetarilsulfonamid törəmələri alınmışdır.

6. Karbamidin yüksək fizioloji aktivliyə malik yeni tsiklik törəməsi alınmış, monokristalı yetişdirilmiş, müasir rentgen difraktometrində onun X-ray analizi aparılaraq, fəza quruluşu müfəssəl şəkildə tədqiq olunmuşdur və təsdiq edilmişdir ki, heterotsiklik həlqə əsasən kreslo quruluşudur (0.017 \AA) və fenil həlqəsində əsas və əlavə komponentlərin təsiri ilə dihedral bucaq yaranır və kristal N-H...O hidrogen rabitəsini əmələ gətirir.

7. Di-, tetrahidropirimidintionların xlorlu törəmələrinin birli aminlərlə reaksiyasından ədəbiyyatda məlum olmayan yeni tsiklik aminospirtlər sintez edilmişdir.

8. Tərkibində fenol hidroksili, birli-, ikili-, üçlü- amin, -tion və hiroksil fraqmenti saxlayan imidazolin əsaslı heterotsiklik birləşmələrin müxtəlif katalizatorlarının (ion mayeləri, CCl_3COOH , CF_3COOH , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) iştirakı ilə sintezində eləcə də çıxımının artırılmasında alınmış nəticələrin müqayisəli təhlili göstərmişdir ki, bu katalizatorlar içərisində ekoloji və iqtisadi cəhətdən səmərəli ion mayələrin tətbiqi məqsədyönlü birləşmələri ən yüksək çıxımla (95%) əldə etməyə imkan verir.

9. Tetrahidropirimidin(on)tionlar onların xlorlu və hetarilsulfonamid törəmələrinin ilk dəfə canlı orqanizmdə antioksidant, AChE, BChE və CA I, II izoenzimplər üzrə inhibitor, metal xelatlaşdırıcı təsirləri tədqiq edilmiş və məlum olmuşdur ki, onlar yüksək fizioloji fəallığa malik olaraq hüceyrə və toxuma səviyyəsində baş verən bədxassəli şişlər (xərçəng), qıcolma (iflic), Alzheimer (ağılzəifliyi, yaddaşitmə), tənəffüs yolları və mədəbağirsaq traktının kəskin iltihabı və sair kimi xəstəliklərə səbəb olan proseslərin qarşısını alır, bloklaşdırıcı xassə göstərir və bəzi nümunələr indiyə qədər standart birləşmələr kimi tətbiq olunan α -tokoferol, troloksdan 10 dəfə yüksək təsirə malikdirlər.

10. Sintez etdiyimiz yeni birləşmələr içərisində triazintion və pirimidintionların M-8, T-46 yağları və soyuducu mayelərdə mikrobioloji zədələnməyə qarşı təsirinə tədqiqi göstərmişdir ki, bu birləşmələr biosid xassələrinə görə geniş tətbiq olunan 8-oksixinolindən xeyli yüksəkdir və triazintionlardan tərkibində metil radikalı olanlar ən aktiv bakterisid, fenil radikalı olanlar isə ən aktiv funqisid təsirə malikdir.

11. Tərəfimizdən sintez edilmiş və tərkibində bir neçə funksional qruplar olan tiokarbamidlərin tsiklik törəmələrinin – triazintionlar (24-28) və tet-

rahidropirimidintionlar (51, 54, 55, 58, 59) karbohidrogenlərin oksidləşməsinin qarşısını alan inhibitor kimi model reaksiyalarla tədqiqindən müəyyən olunmuşdur ki, bu maddələr peroksid radikallarını daf edərək oksidləşmə zəncirini qırır, hidroperoksidlə oksidləşərək hidroperoksidi katalitik olaraq parçalayan və peroksid radikallarını daha effektiv daf edən maddələrə çevirirlər. Bu nöqteyi-nəzərdən tədqiq olunan maddələri kombinə təsirə malik antioksidantlar hesab etmək olar.

Dissertasiyanın nəticələri aşağıdakı işlərdə dərc edilmişdir:

1. Sujayev A.R., Allahverdiyev M.A., Tahirov A.Z. Kinetic modeling of the obtaining process of new structure amino alcohols by using the basis of propylene oxide and ethylenediamine // The Black Sea Journal of Sciences, 2010, v.1, № 1, s.89-98.
2. Суджаев А.Р. Исследование антиокислительных свойств некоторых производных триазитионов // Актуальные проблемы современной науки, 2010, №1(51), с.116-120.
3. Sudzhaev A.R., Rzaeva I.A., Nadzhafova R.A. и др. Antioxidant properties of some thiourea derivatives // Russian Journal of Applied Chemistry, August, 2011, v. 84, p.1394.
4. Sucayev Ə.R., Nəzərov N.M., Səfərov Y.C., Bilalova T.Y.. Aminspirtlərin tsiklik tiokarbamid törəmələrini sintezi / Akademik Ə.M.Quliyevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş respublika elmi konfransı materialları, Bakı, 2012, s.16.
5. Sujayev A.R. Investigation of 2,6-bis(aryl)hexahydro-1,3,5-triazine-4-thion / Kluczowe aspekty nauko wej dzialnosci, Prague, 2013, p.69-70.
6. Nəzərov N.M., Sucayev Ə.R., Allahverdiyev M.Ə., Rzayeva İ.Ə., Bilalova T.Y. Mono-, diizopropil-alkil(dialkil)amintiokarbamid-lərin tsiklik törəmələrinin sintezi və antioksidant təsiri / 1st international chemistry and chemical engineering conference, Baku, 2013, s.32-33.
7. Garibov E.N., Nazarov N.M., Sujayev A.R. The optimization of the synthesis of 2,6-bis(phenil) of 2,6-bis(hexahydro-1,3,5-triazine-4-thion) // Gənc Alim. əsər-i, Bakı, 2013, №7, s.69-73.
8. Nəzərov N.M., Sucayev Ə.R., Qəribov E.N., Allahverdiyev M.Ə., Səfərov Y.C. Aminospirtlərin tsiklik tiokarbamid törəmələrinin sintezi / Akademik M.F.Nağıyevin 105 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransının materialları, Bakı, 2013, c.II, s. 238-239.
9. Sucayev Ə.R., Nəzərov N.M. Bəzi tetrahidropirimidin-keto birləşmələrin sintezi / Ümummillilə lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 91-ci ildönümünə həsr olunmuş Gənc tədqiqatçıların II Beynəlxalq Elmi

konfransı, Bakı, 2014, s.142-143.

10. Sucayev Ə.R., Nəzərov N.M., Qəribov E.N. Nikkel(II)xlorid heksahidrat əsasında metil 4-(2-hidroksi(-H)-4-metilfenil(-H))-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatların alınması və onların bioloji fəal maddə kimi təyini / Azərbaycan Respublikası Neftçilər Günü və Əsrin Müqaviləsinin imzalanmasının 20 illiyinə həsr olunan «Fundamental və tətbiqi elmlərin (yer, texnika və kimya elmləri) aktual problemlərinin həllində multidissiplinar yanaşmanın rolu» mövzusunda gənc alim və mütəxəssislərin I Beynəlxalq Konfransı, Bakı, 2014, s.293-294.
11. Sucayev Ə.R., Qəribov E.N., Nəzərov N.M. Tetrahidropirimidin-5-karboksilatların sintezi və çevrilmələri / Ümummillə lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 92-ci ildönümünə həsr olunmuş gənc tədqiqatçıların «Kimyanın aktual problemləri» IX Resp. Elmi Konf-ı, Bakı, 2015, s.156.
12. Sucayev Ə.R., Nəzərov N.M., Qəribov E.N. 6-metil-2-tiokso-4-(o-tolil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın sintezi və çevrilməsi / Akademik Ə.Quliyev adına Aşq. Kim. İns-nun yaradılmasının 50 illiyinə həsr olunmuş «Sürtkü materialları, yanacaqlar, xüsusi mayelər, aşqar və reagentlər» mövzusunda Res. Elmi Konf-ı, Bakı, 2015, s.108.
13. Sucayev Ə.R., Qəribov E.N., Nəzərov N.M. Bəzi N-Alkil(Aril)-tetrahidropirimidin-karboksilatların sintezi və fizioloji fəallığının tədqiqi / AMEA-nın 70 illiyinə həsr olunan «Akademik Elm Həftəliyi-2015» Beynəlxalq Multidissiplinar Forum, Bakı, 2015, s.53-54.
14. Sujayev A.R., Garibov E.N., Nazarov N.M. Synthesis and Antioxidant Properties of 5-Ethoxycarbonyl-6-Methyl-4-Alkyl(Aril)-1-N-Alkyl(Aril)-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-tiones // International Journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology, 2015, v.2, №8, p.1-6.
15. Sujayev A.R., Garibov E.N., Nazarov N.M. The synthesis of Tetrapyrimidines and Their Carboxylic Derivatives and the Application of Antimicrobial Properties // J. Chem. Applied Biochem., 2015, v. 2, №1, p. 43-46.
16. Sujayev A.R., Garibov E.N. Some New Approaches in Synthesis of Physiologically Active Substances. Lambert Academic Publishing, Germany, book, 2016, 55 p.
17. Farzaliyev V.M., Sujayev A.R., Garibov E.N. Synthesis and transformations of some tetrahydropyrimidine-5-carboxylates // International Scientific Journal Theoretical & Applied Science, Philadelphia, USA, 2016, v.35, № 3, p.101-106.
18. Sujayev A., Garibov E., Taslimi P. et al. Synthesis of some tetrahydro-

- pyrimidine-5-carboxylates, determination of their metal chelating effects and inhibition profiles against acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase // *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 2016, v.31, №6, p.1531-1539.
19. Garibov E., Gulçin I., Sujayev A., at all. Synthesis of 4,5-Disubstituted-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines and Investigation of Their Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, Carbonic Anhydrase I/II Inhibitory and Antioxidant Activities // *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, 2016, v.31, № 3, p.1-9.
 20. Sujayev A.R., Garibov E.N., Gojayeva S.S., Nazarov N.M. Synthesis and properties of tetrahydropyrimidine carboxylates / Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 93-cü ildönümünə həsr edilən, Gənc Tədqiqatçıların IV Beynəlxalq elmi konfransının materialları, Bakı, 2016, s.144-145.
 21. Sucayev Ə.R. Aminospirtlər əsasında bəzi tiokarbamid törəmələrinin sintezi və tədqiqi // *Journal of Qafqaz University*, 2016, v.4, №1, p.92-101.
 22. Sucayev Ə.R., Qocayeva S.S., Hüseynova M.T. və b. Bəzi tetrahidropirimidintionların antioksidləşdirici xassəsinin tədqiqi / Neft kimyası üzrə IX Bakı Beynəlxalq Məmmədəliyev konf. mat-ı, Bakı, 2016, s.32-33.
 23. Sujayev A., Kose L., Garibov E., Gulcin İ., Farzaliyev V., Alwasel S., Supuran C.. Synthesis of N-alkyl(aril)-tetra pyrimidine thiones and investigation of their human carbonic anhydrase I and II inhibitory effects // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2016, v. 31, №6, p. 1192-1197.
 24. Sujayev A.R. Synthesis and antimicrobial properties of some tetra(hexa)hydropyrimidinethiones // *American Scient.*, 2016, v. 4, № 4, p.55-59.
 25. Sujayev A.R., Gojayeva S.S., Hasanli S.A. Synthesis and physiological properties of some new cyclic thioureas / «Gəncə – Avropa Gənclər Paytaxtı 2016»-ya həsr olunmuş «XXI əsrdə Dünya Elminin İntegrasiya Prosesləri» mövzusunda gənc alim və mütəxəssislərin beynəlxalq konfransı materialları, Gəncə, 2016, s.26-27.
 26. Farzaliyev V., Sujayev A., Gulçin I. at all. Synthesis and Bioactivity of Several New Hetaryl Sulfonamides // *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, 2017, v.32, №1, p.137-145.
 27. Farzaliyev V., Taslimi P., Sujayev A., Nazarov N., Huyut Z., Alwasel S. and Gulçin I. The synthesis of new cyclic thioureas and evaluation of their metal chelating activity, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase

- and carbonic anhydrase inhibition profiles // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, England*, 2017, v.32. №3, p.209-215.
28. Qocayeva S., Məmmədova S., Sucayev Ə. Müxtəlif pirimidin-tionların hetarilsulfamid törəmələrinin sintezi / Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr edilən, Gənc Tədqiqatçıların I Beynəlxalq elmi konfransının materialları, Bakı, 2017, s.136.
 29. Фарзалиев В.М., Суджаев А.Р., Рзайева И.А. Синтез некоторых производных тетрагидропиримидин-5-карбок-силатов и исследование их антиоксидантных свойств / в VI Международной научно-технической конференции Альтернативные источники сырья и топлива, Минск, с.66.
 30. Sucayev Ə.R., Həsənli S.Ə., Qriqoryeva N.M. Bəzi pirimidintion törəmələrinin epoksidlərlə nukleofil çevrilmə reaksiyası və antioksidant aşqar kimi tədqiqi / Akademik B.Zeynalovun 100 illik yubileyinə həsr olunan «Neftkimya sintezi və mürəkkəb kondensləşmiş sistemlərdə kataliz» beynəlxalq konfransın materialları, Bakı, 2017, s.43.
 31. Məhərrəмова G.M., Sucayev Ə.R., Xəlilova A.Z. Yeni kükürdüzvi birləşmələrin quruluşu ilə funksional xassələri arasında əlaqə / Akademik B.Zeynalovun 100 illik yubileyinə həsr olunan «Neftkimya sintezi və mürəkkəb kondensləşmiş sistemlərdə kataliz» beynəlxalq konfransın materialları, Bakı, 2017, s.90.
 32. Qojayeva S.S., Sujayev A.R. The Biginelli dihydropyrimidine synthesis and transformation of some 1-N-alkyl(aryl)-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones // «Gənc tədqiqatçı», 2017, c.3, №1, s.58-65.
 33. Sujayev A.R., Farzaliyev V.M., Garibov E.N., Nazarov N.M. Synthesis and Investigation of New Different pyrimidinthiones // *Organic Chemistry Current*, 2017, v. 6, №1, p.408-414.
 34. Taslimi P., Osmanova S., Gulçin I., Sardarova S., Farzaliyev V., Sujayev A., Kaya R., Koc F., Beydemir Sh., Alwasel S. and Kufrevioglu O. Discovery of Potent Carbonic Anhydrase, Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase inhibitors: The new Amides and Thiazolidine-4-ones Synthesized on the Base of Asetophenones // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, England*, 2017, v.31. №4, p.523-529.
 35. Sujayev A.R. Triazintion və tetrahidropirimidintionların karbohidrogenlərin oksidləşməməsinin qarşısını alan antioksidant aşqar kimi tədqiqi // *Gənc tədqiqatçı*, 2017, c.3, №1, s.71-79.
 36. Суджаев А.Р. «Синтез некоторых производных тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов и исследование их антиоксидантных свойств» // *Молодой ученый*, 2017, т. 158, № 24, с.20-23.
 37. Sujayev A., Najafova R., Hasanli S., Grigoryeva N. Reformation of 1-

- (N-11, 21-epitiopropyl)-4-phenyl-5-acetyl-6-methyl-1, 2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-2 one with various amines // International Scientific Journal Theoretical & Applied Science, Philadelphia, USA, 2017, v.51, № 7, p.42-46.
38. Fərzəliyev V., Əliyev T., Nəzərov N., Sucayev Ə. Tetrahidro-pirimidintionların antioksidant xassələrinin tədqiqi // Naxçıvan Dövlət Universiteti. Elmi Əsərlər. Təbiət elmləri və tibb seriyası, 2017, №3(84), s.159-162.
 39. Gulçin I., Abbasova M., Taslimi P., Huyut Z., Safarova L., Sujayev A., Farzaliyev V., Beydemir Sh., Alwasel S. & Supuran C. Synthesis and biological evaluation of aminomethyl and alkoxyethyl derivatives as carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2017, v. 31, №1, p.1174-1182.
 40. Nəzərov N.M., Fərzəliyev V.M., Sucayev Ə.R. Tetrahidro-pirimidintion törəmələrinin sintezi və xassələrinin tədqiqi // Sumqayıt Dövlət Universiteti Elmi xəbərləri, Sumqayıt, 2017, № 3, s. 33-37.
 41. Fərzəliyev V.M., Sucayev Ə.R., Əliyeva M.N., Məhərrəmov G.M. Di-, tetrahidropirimidintionların sintezində müxtəlif katalizatorların iştirakı ilə alınmış nəticələrin müqayisəli təhlili / «Funksional monomerlər və xüsusi xassəli polimer materiallar: problemlər, perspektivlər və praktiki baxışlar» mövzusunda Beynəlxalq Elmi Konfransın materialları, Sumqayıt, 2017, s.57.
 42. Sujayev A. Synthesis of alkyl(aryl)tetra(hexa)hydropyrimidine-carboxylates / International Conference on Science, by the name of the United Science, Ankara, 2017, p.42-43.
 43. Taslimi P., Sujayev A., Turkan F., Garibov E., Huyut Z., Farzaliyev V., Mamedova S., Gulçin I. Synthesis, and Investigation of the Conversion Reactions of Pyrimidine-Thiones with Nucleophilic Reagent and Evaluation of Their Acetylcholinesterase, Carbonic Anhydrase Inhibition and Antioxidant Activities // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2018, v.32, №12, p.398-404.
 44. Taslimi P., Caglayan C., Farzaliyev V., Nabiyev O., Sujayev A., Turkan F., Kaya R., Gulçin I. Synthesis and Discovery of Potent Carbonic Anhydrase, Acetylcholinesterase, Butyrylcholin-esterase and α -Glycosidase Enzymes Inhibitors: The Novel N,N-Bis-cyanomethylamine and Alkoxyethylamine Derivatives // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2018, v.32. №1, p.1870-1877.
 45. Həsənli S.Ə., Səfərov B.Ə., Sucayev Ə.R. N-Alkilamino-4,6-difenilheksahidro-1,3,5-triazin-2-tionların sintezi və antioksidant xassələri /

Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr edilən, doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın aktual problemləri» XII Beynəlxalq Elmi Beynəlxalq elmi konfransının materialları, 2018, s.198-199.

Суджаев Афсун Раззаг

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОКАРБАМИДПРОИЗВОДНЫХ АМИНОСПИРТОВ НА ОСНОВЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ КОНДЕНСАЦИЙ

Резюме

На основе N-замещенного тиокарбамида впервые синтезировали различные гексагидро-1,3,5-триазин-2 и триазин-4-тионы с выходом 75-80% при наличии катализатора трифторуксусной кислоты и были найдены оптимальные условия для некоторых реакций. В то же время конденсация их метилен-активных соединений и различных альдегидов в кислых средах привела к получению ди-, тетра-, гексагидропиримидинионов, которые до сих пор не известны в литературе; роль различных катализаторов в этом процессе была изучена в сравнительной форме. Новые соединения, которые не известны в литературе, были синтезированы из взаимодействия пиримидинтионов с 1,2-эпоксипропаном, 1,2-эпоксибутаном, пирими-диптионами с некоторыми нуклеофильными реагентами. В результате реакции различных пиримидинтионов с арилсульфонил-хлоридами были получены новые производные гетарилсульфонамида. Было получено новое циклическое производное с высокой физиологической активностью мочевины, выращен ее монокристал, также было детально изучено его пространственное строение посредством проведения рентгенографического анализа. Новые циклические аминспирты были синтезированы из реакции хлорированных производных пиримидинтионов с одиночными аминами.

Были исследованы эффекты хлорированных и гетарилсульфо-намидных производных тетрагидропиримидинионов хелатирующие металл, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и СА I, II изоэнзимов, антиоксиданты впервые различными методами в живых организмах и было установлено, что они имеют более высокую физиологическую активность.

Было определено, что триазинтион и пиримидинтионы, содержащие некоторые функциональные группы, подвергаются влиянию активных бактерицида и фунгицида, против микробиологического повреждения в смазочных материалах М-8, Т-46 и охлаждающих жидкостях. И в результате изучения их с такими модельными реакциями как ингибитор, предотвращающий окисление углеводов, было определено, что эти соединения отталкивают пероксидные радикалы и разрушают цепи окисления и разрывают гидропероксиды на каталитически молекулярные соединения.

**SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF CYCLIC THIOUREA
DERIVATIVES OF AMINOALCOHOLS BASED ON
THREE-COMPONENT CONDENSATION REACTIONS**

Summary

Based on N-substituted thiourea, various hexahydro-1,3,5-triazine-2 and triazine-4-thiones were synthesised for the first time with 75-80 % of yield by the presence of trifluoroacetic acid catalyst and optimal conditions were found for some reactions. At the same time, the condensation of their methylene-active compounds and various aldehydes in acidic media caused the synthesis of di-, tetra-, hexahydropyrimidinethiones, which are not known in the literature so far; the role of different catalysts in this process were comparatively studied. New compounds which are not known in literature were synthesized from interaction of pyrimidinethiones with 1,2-epoxypropane, 1,2-epoxybutane pyrimidinethiones as some nucleophilic reagents. As a result of the reaction of various pyrimidinethiones with arylsulfonilchlorides, new heterarylsulfonamide derivatives were obtained. A new cyclic derivative having high physiological activity of carbamide was obtained, its single crystal was grown, its X-ray analysis was taken in modern X-ray diffractometer. New cyclic aminoalcohols were synthesised from the reaction of chlorinated derivatives of pyrimidinethiones with single amines.

Tetrahydropyrimidinethinioses and inhibiting, metal chelated effects of their chlorinated and heterarylsulfonamide derivatives on antioxidant, Carbonic Anhydrase were synthesised for the first time by different methods and it was found that, they have higher physiological activity.

It was defined that, triazinethion and pyrimidinethiones containing some functional groups have active bactericide and fungicide against microbiological damage in M-8, T-46 lubricants and cooling liquids. And as a result of the study of them with model reactions as an inhibitor preventing oxidation of hydrocarbons, it was defined that, these compounds repulse peroxide radicals and break the chains of oxidation and catalytically split up hydroperoxides into molecular compounds.

Çapa imzalanmışdır: 13.07.2018
Kağızın formatı: 60x90 1/16
Tiraj: 100 nüsxə

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

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АФСУН РАЗЗАГ оглы СУДЖАЕВ

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ
ТИОКАРБАМИДПРОИЗВОДНЫХ АМИНОСПИРТОВ
НА ОСНОВЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ
КОНДЕНСАЦИЙ**

Специальность: 2306.01 – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой
степени доктора наук по химии**

БАКУ – 2018