

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ
BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

ELNUR ZATƏLİ OĞLU HÜSEYİNOV

ASİMMETRİK HANS REAKSİYASI
ƏSASINDA AZOTLU HETEROTSİKLİK
BİRLƏŞMƏLƏRİN SİNTEZİ

2306.01- Üzvi kimya

Kimya üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

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

BAKİ – 2016

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin “Üzvi kimya” kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbərlər: akademik A.M.Məhərrəmov

k..e.d.,prof. M.M.Qurbanova

Rəsmi opponentlər:

k.e.d.,prof. E.İ.Məmmədov

k.e.d.,prof. A.M.Mustafayev

Aparıcı təşkilat: Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universitetinin “Üzvi kimya və kimya texnologiyası” kafedrası

Müdafinə «29___» _06__ 2016-cı il saat ___⁰⁰-da Bakı Dövlət Universitetinin nəzdindəki D 02.011 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: Az1148, Bakı, Z.Xəlilov küçəsi, 23

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin elmi kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferatla əlaqədar rəylərinizi aşağıdakı ünvana göndərməyinizi xahiş edirik: AZ 1148, Bakı, Z.Xəlilov küçəsi, 23, BDU.

Avtoreferat «___» _____ 2016-cı ildə göndərilmişdir.

**D 02.011 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi, k.e.d., professor**



M.A.Allahverdiyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Enantiomer təmiz izomerlərin sintezi üzvi kimyanın inkişafının əsas istiqamətlərindən biri hesab olunur. Optiki aktiv birləşmələrin təbiətdə geniş yayılmasına baxmayaraq, onların yüksək optiki çıxımla sintetik metodlarla alınması tədqiqatçıların hər zaman diqqət mərkəzindədir. Bu müasir effektiv dərman preparatlarının əhəmiyyəti ilə sıx əlaqədardır. Bundan başqa kənd təsərrüfatında da enantiomer təmiz maddələrə tələbat sürətlə artır, çünki asimmetrik sintez əsasında alınan yüksək effektivli insektisidlər, karbisidlər, funqisidlər və s. zərərverici orqanizmlərlə mübarizədə seçici təsir göstərir.

Enantiomer təmiz birləşmələrin alınmasının ən əlverişli üsulu katalitik miqdarda götürülmüş optiki aktiv katalizatorun iştirakı ilə aparılan enantioselektiv sintezdir. Bu istiqamət 1970-ci ildən sürətlə inkişaf etməyə başlamış və asimmetrik kataliz adını almışdır. Xiral üzvi katalizatorların iştirakı ilə aparılan asimmetrik kataliz 2000-ci ildən sonra müstəqil inkişaf edərək asimmetrik sintezdə özünəməxsus yer tutmuşdur.

Məlumdur ki, 1,4-dihidropiridin törəmələrinin böyük əksəriyyəti tibdə əvəzolunmaz preparatlardır, belə ki, bu birləşmələr tibdə uğurla tətbiq edilən lekardipin, kilnidipin, barnidipin, lakidipin, nisodipin, nilvadipin, isradipin, manidipin, nifedipin, amlodipin, nimodipin kimi dərman preparatlarının analoqlarıdır. Sadalanan preparatlar qan-damar sisteminin fəaliyyətinin tənzimləməsində, qan təzyiqinin stabilləşdirilməsində, ürəyin daha səmərəli fəaliyyətinin təmin edilməsində, hipertoniya xəstəliyinin müalicəsində, böyrəyə qan axınının normallaşdırılmasında, angina ələhinə, müxtəlif ürək çatışmamazlığında, baş-beyin arteriya tutqunluğu və alzhemir xəstəliyinin müalicəsində, xərçəng və tetanus əleyhinə, ağ ciyər və beyinin işemik xəstəliklərinin müalicəsində tətbiq edilir. Bu səbəbdən 1,4-dihidropiridin yeni törəmələrinin sintezi hər zaman diqqət mərkəzindədir. Optiki təmiz maddələrin rasemik qarışıqlarla müqayisədə fizioloji baxımdan daha səmərəli olması elmə məlumdur. Bu baxımdan yeni xiral üzvi katalizatorların iştirakında optiki aktiv 1,4-dihidropiridin törəmələrinin asimmetrik sintezi aktual bir məsələdir.

İşin məqsədi: Təqdim olunan dissertasiya işinin əsas məqsədi yeni xiral üzvi katalizatorlar iştirakında aparılan asimmetrik Hans reaksiyası əsasında optiki aktiv heterotsiklik birləşmələrin sintezi, optiki çıxım və enantioselektivliyin təyini və onlara təsir edən amillərin araşdırılması, həmçinin alınan yeni birləşmələrin quruluşlarının RQA-metodu ilə tədqiqi və antimikrob xassələrinin öyrənilməsi olmuşdur.

İşin elmi yenilik: İlk dəfə olaraq xiral üzvi katalizatorlar iştirakında dördkomponentli klassik Hans reaksiyası və modifikasiya olunmuş (üç və ikikomponentli) Hans reaksiyası əsasında optiki aktiv 1,4-dihidropiridin törəmələri sintez edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, ikikomponentli

kondensləşmə zamanı praktiki çıxım ilə yanaşı optiki çıxım da dörd və üçkomponentli kondensləşmə ilə müqayisədə yüksək olur.

İlk dəfə olaraq asimmetrik Hans reaksiyasında α -aminturşular xiral üzvi katalizator kimi istifadə olunmuş və optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvzli)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatlar sintezi edilmişdir. α -Aminoturşuların təbiəti ilə reaksiyanın optiki çıxımı arasında asılılıq müəyyən edilmişdir.

Optiki aktiv metil 2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın yeni xiral üzvi katalizatorlar iştirakında dörd, üç və ikikomponentli Hans reaksiyası əsasında sintezi həyata keçirilmiş və quruluşu RQA metodu ilə tədqiq olunmuşdur. Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, reaksiyaya daxil olan komponentlərin sayı azaldıqca praktiki çıxım və enantiosektivlik (ee) artır.

N-(5,5-dimetil-3-oksotsikloheks-1-en-1-il)qlisin sintez edilmiş, quruluşu RQA metodu ilə təsdiqlənmiş və bu maddədən ikikomponentli asimmetrik Hans reaksiyası əsasında optiki aktiv 2-(3-(etoksikarbonil)-2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroksinolin-1(4H)-il)asetat turşusu sintez olunmuşdur. Asimmetrik ikikomponentli Hans kondensləşməsi əsasında həmçinin optiki aktiv metil 5-siano-2-metil-6-etiloksi-4(4-metoksifenil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksilat sintez edilmişdir.

α -Aminoturşular iştirakında dimedonun salisil və 4-bromsalisil aldehidi ilə 2:1 nisbətində kondensləşməsindən optiki aktiv 7-brom-9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-ok-sotsikloheksil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-1H-ksanten-1-on və 9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsikloheks-1-en-1-il)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-ksanten-1-on sintez olunmuş və quruluşları RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir.

İlk dəfə olaraq tərəfimizdən yeni fosforlu xiral üzvi katalizator, (3aS,4S,7S)-3a,4,7a,8,8-pentametilheksahidro-4,7-metanobenzo[d][1,3]dioksolefosfat turşusu sintez edilmiş, asimmetrik Hans reaksiyasında tətbiq edilmiş və digər xiral üzvi katalizatorla müqayisədə daha yüksək enantiosektivlik göstərməsi müşahidə edilmişdir.

Asimmetrik Mixael reaksiyası əsasında optiki aktiv 2,4-dinitro-1,3-difenilbutan-1-onun diastereosektiv sintezi həyata keçirilmiş və yüksək optiki çıxım əldə edilmişdir.

Sintez olunan bəzi birləşmələrin antimikrob xassələri seriyalarla durulaşdırma üsulu ilə müəyyən edilmişdir.

İşin praktiki əhəmiyyəti: Asimmetrik kataliz əsasında tibdə geniş tətbiq sahələrinə malik optiki aktiv 1,4-dihidropiridin törəmələrinin müxtəlif sintez üsulları işlənib hazırlanmışdır. Daha yüksək effektivliyə malik müxtəlif xiral üzvi katalizatorlar sintez edilmiş və ilk dəfə olaraq asimmetrik Hans reaksiyasında tətbiq olunmuşlar. Sintez edilən bəzi birləşmələr müxtəlif bakteriya və göbüləklərə qarşı antimikrob maddə kimi sınaqdan keçirilmiş və tibdə tətbiq

olunan dərman preparatları ilə müqayisədə daha effektiv təsirə malik olduqları aşkar edilmişdir.

İşin aprobasiyası: Dissertasiya işinə aid 7 məqalə 14 tezis olmaqla 21 elmi əsər çap olunmuşdur və bir patent üçün müsbət rəy alınmışdır. Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı beynəlxalq və respublika elmi konfranslarında məruzə və müzakirə edilmişdir. Kimyanın aktual problemlərinə həsr olunmuş VI respublika Elmi Konfransı (Bakı 2012), I International chemistry and chemical engineering conference (Baku 2013), Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90-cı ildönümünə həsr olunmuş Kimyanın aktual problemləri adlı VII respublika elmi konfransı (Bakı 2013), Ümummilli lider Heydər Əliyevin 91-cı ildönümünə həsr olunmuş Kimyanın aktual problemləri adlı VII respublika elmi konfransı (Bakı 2014), 8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (Georgia 2014), A.Ə. Verdizadənin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Üzvi reagentlər analitik kimyada adlı II respublika konfransının materialları (Bakı 2014), 1st International Scientific Conference of young scientists and specialists The role of multidisciplinary approach in solution of actual problems of fundamental and applied sciences (Baku 2014), Ümummilli lider Heydər Əliyevin 92-ci ildönümünə həsr olunmuş Kimyanın aktual problemləri adlı IX respublika elmi konfransı (Bakı 2015), Beynəlxalq multidissiplinar forum- ASW (Baku 2015), Международный Конгресс «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений, МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва 2015). Monomerlər və polimerlər kimyasının müasir problemləri adlı III respublika elmi konfransını (Sumqayıt-2015), I Всероссийская молодёжная школа-конференция “Успехи синтеза и комплексообразования” (РУДН 2016).

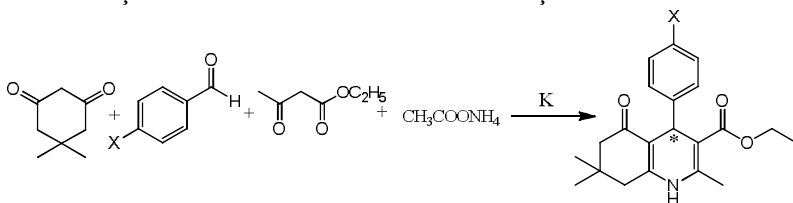
Dissertasiyanın həcmi və quruluşu: Dissertasiya işi giriş, ədəbiyyat icmalı (I fəsil), alınan nəticələrin müzakirəsi (II fəsil), təcrübi hissə (III fəsil) ümumiləşdirilmiş nəticələr və 136 adda ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiyanın həcmi 57 şəkil və 23 cədvəl daxil olmaqla kompyuterdə yığılmış 133 səhifədən ibarətdir.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

α -Aminturşular iştirakında asimmetrik Hans reaksiyası əsasında optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvəzli)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatların sintezi

Hans reaksiyasının modifikasiyalarından biri iki müxtəlif metilenaktiv birləşmələr əsasında aparılan dördkomponentli kondensləşmə reaksiyalarıdır ki, bu halda alınan heterotsikllər asimmetrik karbon atomuna malik olur. Lakin reaksiya məhsulu rasemat halında alınır. Deyilənləri nəzərə alaraq metilenaktiv komponent kimi dimedon və asetsirkə efiri götürülmüş, onların ammonium asetat və müxtəlif aldehidlərlə mikrodalğalı sobada dördkomponentli kondensləşmə reaksiyası α -aminturşular iştirakında tədqiq edilmişdir. Tədqiqatlar nəticəsində

müəyyən olunmuşdur ki, bir mərhələli dördkomponentli kondensləşmə reaksiyası nəticəsində optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvəzli)-1,4,5,6,7,8-heksahidroxi-nolin-3-karboksilatlar alınır. Sxemi aşağıda göstərilən reaksiyada katalizator kimi L-qlutamin turşusu; S-proлиндən 10 mmol% miqdarda istifadə etməklə 75-85% çıxımla I-V maddələri sintez edilmişdir.

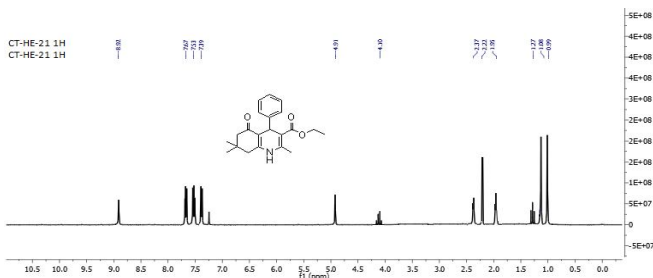


X=H(I); CH₃(II); Cl(III); Br(IV); NO₂(V)

Müəyyən edilmişdir ki, xiral üzvi katalizatorun təbiətindən və reaksiya məhsulundan asılı olaraq optiki çıxım müxtəlif olur. Beləki, birmərhələli dördkomponentli kondensləşmə L-qlutamin turşusu iştirakında aparıldıqda sintez olunan optik çıxımı S-prolin ilə müqayisədə aşağı olur.

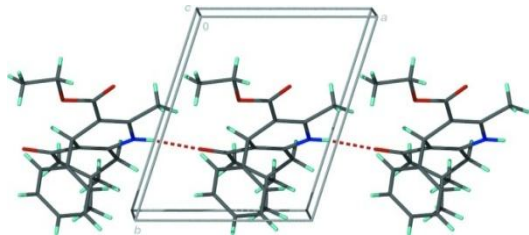
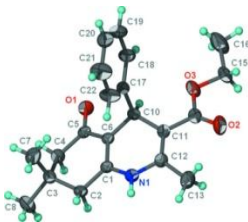
Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın L-qlutamin turşusu iştirakında sintezi zamanı optiki çıxım 18.5%, S-prolin iştirakında isə 19.2% olur. Optiki çıxımın aşağı olması reaksiyanın mikrodalğalı sobada nisbətən yüksək temperaturda aparılması ilə əlaqəlidir. Sonrakı təcrübələrdə otaq temperaturunda aparılan təcrübələrdə eyni maddəni bu təcrübə ilə müqayisədə yüksək optiki çıxımla əldə etmək mümkün oldu.

Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvəzli)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksi-latın quruluşu ¹H və ¹³C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.



Şəkil 1. Etil2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3- kar-boksilatın ¹H NMR spettri (I) (400MHz, CDCl₃-d₁).

(I) Maddəsinin quruluşu həmçinin Rentgen quruluş analiz metodu ilə tədqiq edilmişdir. RQA metodu ilə tədqiq olunan birləşmə (C₂₁H₂₅NO₃, M_r=339,42) 0,2*0,2*0,2mm ölçülü sarı rəngli kristaldır. Monokristallik quruluşun qəfəs vahidlərinin ölçüsü a=7.3523 (4) Å, b=9.6349 (5) Å, c=13.9495 (7) Å, 98.3700 (10)°, β=91.7780 (10)°, γ=106.2910 (10)°, V=935.70 (8) Å³, z=2, Dx=1,205 mq/sm³, μ=0,08m⁻¹, θ = 2.2–29.2° kimidir.

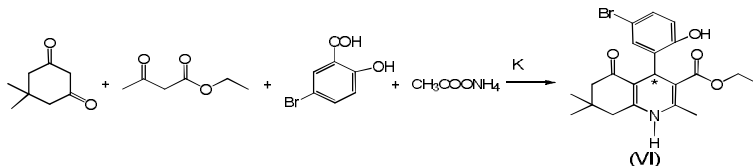


Şəkil 2. Etil 2,7,7,-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3- karbok-silat (I) molekulu-
lunun kristal qəfəsinin görüntüsü

Optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(5-brom-2-hidroksifenil)-1,4,5,6,7,8- heksahidroksinolin-3-karboksilatın müxtəlif α -aminturşuları iştirakında sintezi və reaksiya şəraitinin tədqiqi

Hans reaksiyasında ilk dəfə olaraq tərəfimizdən xiral üzvi katalizatorlar kimi α -aminturşulardan istifadə olunub. α - Aminturşulardan katalizator kimi istifadənin bir sıra üstünlükləri var. Belə ki, bu maddələr asan əldə edilir, ekoloji cəhətdən tam təhlükəsizdir, arzu olunmayan çevrilmələrə məruz qalmır, reaksiya mühitində həll olur, reaksiya məhsulu və reagentlərlə arzuolunmaz birləşmə əmələ gətirmir, suda həll olduğu üçün su ilə ekstraksiya etməklə reaksiya məhsulundan asanlıqla kənarlaşdırılır. Eyni zamanda aminturşular həm amin, həm də turşu qrupuna malik olması səbəbindən bifunksional xassəyə malikdir. Sonrakı tədqiqatlarımız zamanı da bifunksional təbiətli katalizatorların istifadəsinə üstünlük verilib.

Dimedon, asetosirkə efiri, ammonium asetat və 5-bromsalisil aldehidinin dördkomponentli Hans reaksiyası əsasında alınan optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(5-brom-2-hidroksifenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın (VI) sintezində müxtəlif α -aminturşular xiral üzvi katalizator kimi tədqiq edilmişdir.



$K = L$ -qlutamin, L -prolin, L -sistein, L -arginin, L -asparagin

Reaksiya həm maqnit qarışdırıcı ilə təchiz edilmiş sistemdə, həm də mikrodalğalı sobada aparıldı. Maqnit qarışdırıcıda reaksiya toluol və etanol mühitində 20 və 60⁰C temperaturda, mikrodalğalı sobada isə etilenqliköl mühitində 150⁰C temperaturda aparılıb. Maqnitli qarışdırıcıda reaksiya 3-4 saata, mikrodalğalı sobada isə 4-8 dəqiqəyə başa çatır. Reaksiyanın nəticələri müqaisəli formada cədvəl 1-də göstərilib.

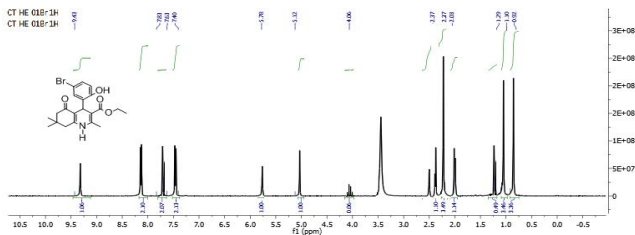
Cədvəl 1.

Katalizator	Həllədicisi	Temperatur	Xüsusi dönmə bucağı(α)
L-qlutamin	Etanol	20	-9.09 ⁰
		60	-5.84 ⁰
	Toluol	20	-11.75 ⁰
		60	-6.42 ⁰
Etilenqlikol*	150	-0.74 ⁰	
L-prolin	Etanol	25	-23.08 ⁰
		60	-14.61 ⁰
	Toluol	25	-24.92 ⁰
		60	-16.04 ⁰
Etilenqlikol*	150	-1.12	
L-sistein	Etanol	20	-14.21 ⁰
		60	-7.26 ⁰
	Toluol	20	-16.35 ⁰
		60	-8.06 ⁰
Etilenqlikol*	150	-0.83 ⁰	
L-arginin	Etanol	20	-11.42 ⁰
		60	-6.34 ⁰
	Toluol	20	-14.20 ⁰
		60	-7.18 ⁰
Etilenqlikol*	150	-0.76	
L-asparagin	Etanol	25	-4.98 ⁰
		60	-2.82 ⁰
	Toluol	25	-6.33 ⁰
		60	-3.27 ⁰
Etilenqlikol*	150	-0.17 ⁰	

Göründüyü kimi tolul mühitində sintez edilən maddənin optiki təmizliyi etil spirti ilə müqaisədə yüksək olur. Eyni zamanda temperaturun artırılması da optiki induksiya effektini aşağı salır. Etilenqlikol mühitində mikrodalğalı sobada aparılan reaksiya zamanı optiki induksiya demək olar ki müşahidə olunmur. Bu mikrodalğalı sobada reaksiyanın çox sürətli (4-8 dəqiqə) getməsi və yüksək temperaturda aparılması ilə izah oluna bilər. Reaksiyanın praktiki çıxımına gəldikdə isə mikrodalğalı sobada katalizatorundan asılı olaraq 84-88%, etil spirtində 20⁰C temperaturda 73-78%, 60⁰ C temperaturda 79-83%, toluolda isə 20⁰C temperaturda 71-75%, 60⁰ C temperaturda 74-81% oldu.

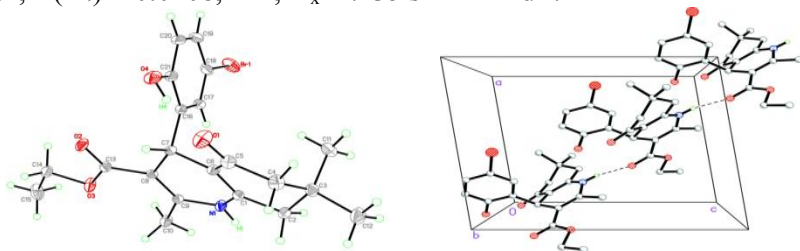
Reaksiya eyni zamanda otaq temperaturunda həllədisiz halda çini qabda mexaniki qarışdırmaqla da aparılmışdır. Katalizator kimi L-qlutamin turşusu iştirakı ilə aparılan reaksiya zamanı praktiki çıxım aşağı (64%), optiki induksiya effekti isə nisbətən yüksək (-12.47⁰) oldu.

Maddənin quruluşu ¹H və ¹³C NMR spektraskopiyası və ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.



Şəkil 3. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(5-brom-2-hidroksifenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolin-3-karboksilatın ^1H NMR spetri (VI) (400MHz,DMSO- d_6).

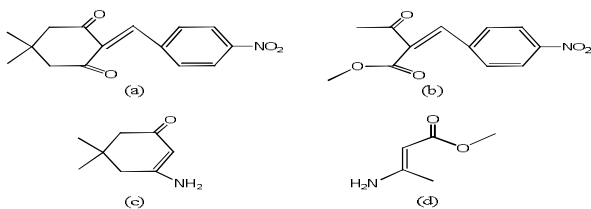
Sintez edilən etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(5-brom-2-hidroksifenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolin-3-karboksilatın quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir. Tədqiq olunan birləşmə ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$, $\text{Mr}=434.32$) $0.24 \times 0.22 \times 0.18 \text{ mm}^3$ ölçülü sarı rəngli kristaldır. Monokristallik quruluşun qəfəs vahidlərinin ölçüsü $a = 9.5969(3) \text{ \AA}$, $b = 19.0805(5) \text{ \AA}$, $c = 11.0678(3) \text{ \AA}$, $a = 90^\circ$, $b = 97.3870(10)^\circ$, $g = 90^\circ$, $R(\text{int}) = 0.0208$, $z=4$, $D_x=1.435 \text{ sm}^3$ kimidir.



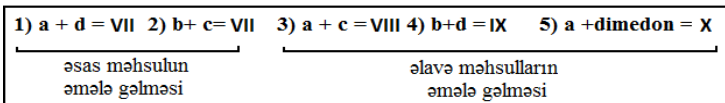
Şəkil 4. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(5-brom-2-hidroksifenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolin-3-karboksilatın (VI) kristal qəfəsindəki fəza quruluşunun görünüşü.

Yeni xiral üzvi katalizatorlar iştirakında modifikasiya olunmuş asimmetrik Hans reaksiyasının tədqiqi

Hans reaksiyasının mexanizmindən məlumdur ki, reaksiya zamanı aralıq məhsul kimi metilenaaktiv birləşmənin aldehid ilə qarşılıqlı təsirindən addukt, ammoniyakla qarşılıqlı təsirdən isə enamın əmələ gəlir. Bu addukt və enamının kondensləşməsi isə son məhsulun alınması ilə nəticələnir. Dimedon, metilasetilaseton, 4-nitrobenzaldehyd və ammonium asetatın birgə kondensləşməsi zamanı aralıq məhsul kimi p-nitrobenzaldehydin dimedonla (a) və metilasetilasetonla (b) adduktu, eyni zamanda ammoniyakın dimedonla (c) və metilasetilasetonla (d) enamini əmələ gəlir.

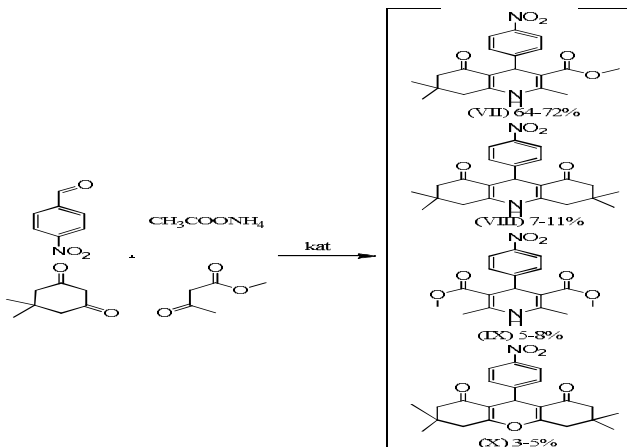


Aralıq məhsulların müxtəlifliyi reaksiyanın eyni zamanda müxtəlif istiqamətdə gətməsinə zəmin yaradır. Bu istiqamətlər aşağıdakılardır:

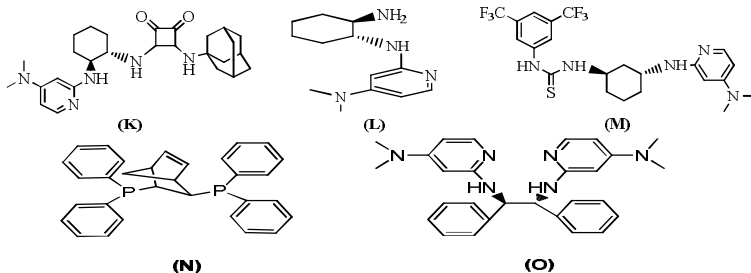


Əlavə məhsulların(VIII, IX, X) əmələ gəlməsi əsas məhsulun(VII) çıxımını aşağı salır. İstifadə edilən katalizatorlardan asılı olaraq əsas məhsulun çıxımı 64-72% olur.

Reaksiya zamanı əmələ gələn əsas və əlavə məhsullar eyni bir reaksiyada göstərilmişdir.



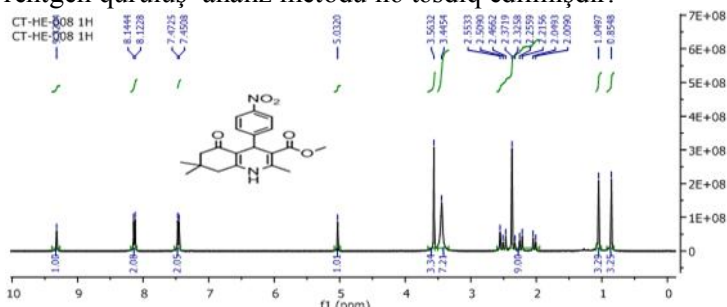
(VIII) və (IX) maddələri kondensləşmə prosesində mühitdəki metilenaktiv birləşmələrdən birinin iştirak etməsindən, (X) maddəsi isə tsiklləşmə prosesində enamın əvəzinə dimedonun iştirak etməsi nəticəsində əmələ gəlir. Ammoniumasetatın miqdarını 20-25% artırıq götürdükdə 5-ci istiqamətin qarşısı alınır. Proses zamanı xiral üzvi katalizatorlar kimi aşağıdakı maddələrdən istifadə edilmişdir:



Aşağıdakı cədvəldən görüldüyü kimi, ən yüksək çıxım M-katalizatorundan istifadə edən zaman əldə olunur. Bu katalizatorlar Mixael və Henri reaksiyaları üçün dizayn edilib. Bu səbəbdən Mixael və Henri tipli reaksiyalarda həm enantioseçicilik, həm də dinamik baxımdan səmərəli çalışır. Bu katalizatorlar Hans reaksiyasında ilk dəfə bizim tərəfimizdən tətbiq olundu. Reaksiyanın

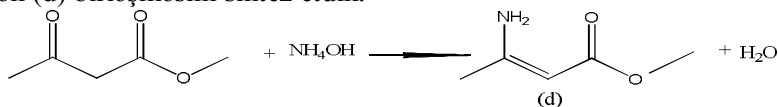
kinetik faktorları bu sistemlərdə katalizatorların yüksək nəticələrini təsdiqlədi. Növbəti təcrübələrdə bu katalizatorların hətta -70°C temperaturda səmərəli nəticələrinin şahidi olacağıq. Halbuki digər xiralüzvi katalizatorlar ilə Hans reaksiyaları qaynama şəraitində baş verir.

Reaksiya etil və ya metil spirti mühitində aparılan zaman reaksiyada istifadə edilən aldehid spirtlərlə tam və ya yarımasetallar əmələ gətirir. Bu arzuolunmaz hal reaksiyanın praktiki çıxımını aşağı saldığından reaksiya dixlormetan mühitində aparılmışdır. Reaksiya məhsulları etilasetat: heksan (1:8) sistemində kalon xromotoqrafiyası ilə ayrılıb (Merck Silica Gel 60 F₂₅₄, 0,063-0,200 mm). Əsas və əlavə məhsulların hər biri sarımtıl rəngli kristallardır. Maddələrin quruluşu ^1H və ^{13}C NMR və İQ spektraskopiya ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə yoxlanılmışdır. (VII) maddəsinin quruluşu həmçinin rentgen quruluş analiz metodu ilə təsdiq edilmişdir.

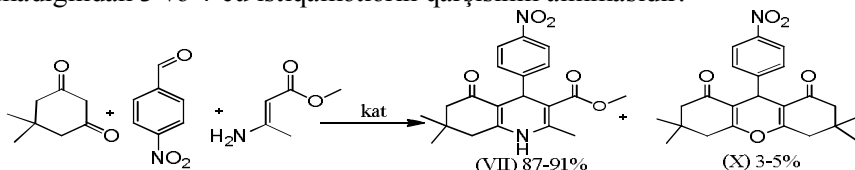


Şəkil 5. Metil 2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolin-3-karboksilatın(VII) ^1H NMR spetri (400MHz, DMSO-*d*₆)

Əlavə reaksiya məhsullarının alınmasının qarşısını almaq üçün üçkomponentli Hans reaksiyası aparmaq məqsədi ilə metilasetilasetonun ammoniyakla qarşılıqlı təsirdən (d) birləşməsinə sintez etdik.



Sintez edilən enamin əsasında aşağıdakı sxem üzrə üçkomponentli reaksiya apardıq. Bu zaman əlavə məhsullardan yalnız (X) maddəsinin alınması müşahidə edildi ki, bunun da çıxımı 5%-i aşmadı. Nəticədə əsas məhsulun (VII) çıxımı 91%-ə qədər yüksəldi. Hansı ki, dördkomponentli reaksiyada bu ən yaxşı halda 72% olmuşdur. Buna səbəb enamınla reaksiya zamanı aralıq (b) və (c) maddələri alınmadığından 3 və 4-cü istiqamətlərin qarşısının alınmasıdır.

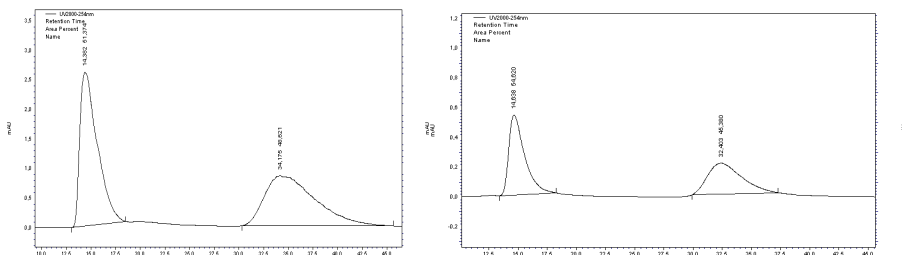


Reaksiya dördkomponentli Hans reaksiyasında olduğu kimi (K,L,M,N,O) katalizatorlarının iştirakında aparıldı. Katalizatorlardan asılı olaraq (VII) və (X) maddələrinin praktiki çıxımı cədvəl 3-də verilmişdir.

Cədvəl 2.

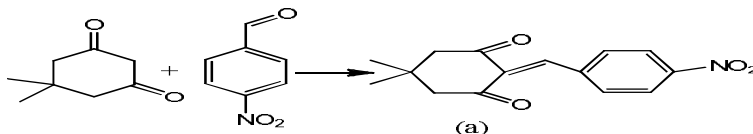
çıxım(%)	Katalizator				
	K	L	M	N	O
VII	87	90	91	86	89
X	5	4	3	3	4

(VII) maddəsinin optiki təmizlik dərəcəsi (ee) HPLC analiz üsulu ilə P1500-SN-4000-UV2000 xromotoqramında öyrənildi. Əvvəlcə molekulyar yodun iştirakı ilə aparılan reaksiya nəticəsində (VII) maddəsi rasemat halında, sonra isə xiral katalizatorların iştirakı ilə sintez edərək HPLC- metodu ilə enantiomerlərə ayrıldı. Nümunə üçün rasemik və (O) katalizatoru iştirakında -40°C temperaturda sintez edilən (VII) maddəsinin enantiomerlərə ayrılmasının xromotoqramması aşağıda göstərilib.

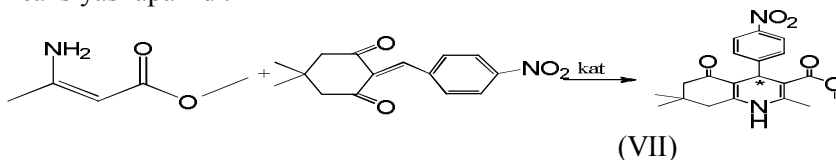


Şəkil 6. (VII) maddəsinin enantiomerlərə ayrılmasının (solda rasemik halda, sağda -40°C temperaturda sintez edilən halda) xromotoqramması

(VII) maddəsinin praktiki və optiki çıxımını artırmaq üçün növbəti addım ikikomponentli Hans reaksiyasına keçid oldu. Bunun üçün əvvəlcə Knevenagel reaksiyası əsasında dimedon və 4-nitrobenzaldehydin qarşılıqlı təsirindən (a) maddəsi sintez etdildi:



(a) və (d) maddələri əsasında aşağıdakı sxem üzrə ikikomponentli asimmetrik Hans reaksiyası aparıldı.



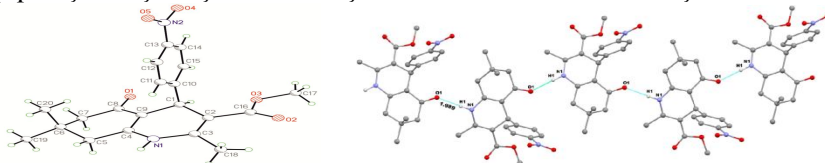
Dörd və üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyasından fərqli olaraq ikikomponentli asimmetrik reaksiya zamanı heç bir əlavə məhsul alınmır və

reaksiyanın praktiki çıxımı 97-98% olur ki, bu da üzvi katalizatorların iştirakı ilə gedən Hans reaksiyaları üçün ən yüksək nəticə hesab oluna bilər. Deyilən nəticələr otaq temperaturunda, dixlormetan mühitində aparılan reaksiya zamanı alınan (VII) maddəsi üçün cədvəl 4-də müqayisəli formada göstərilmişdir.

Cədvəl 3.

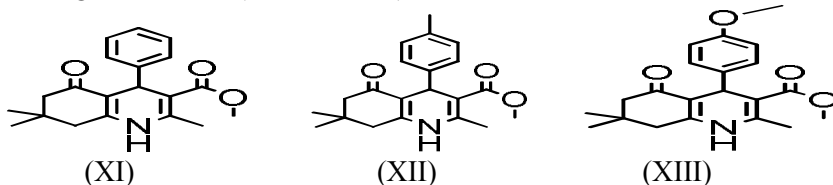
Reaksiya	Katalizator	Zaman(saat)	çıxım (%)	ee %
Dördkomponentli	K	2	67	-
	L	3	70	-
	M	3	72	4
	N	4	64	6
	O	3	69	6
Üçkomponentli	K	1	87	4
	L	1.5	90	4
	M	1.5	91	8
	N	3	86	8
	O	2	89	8
İkikomponentli	K	30 dəq	97	14
	L	40 dəq	95	16
	M	40 dəq	98	18
	N	1	97	23
	O	40 dəq	98	17

Əsas məhsulun (VII) kristalı ($C_{20}H_{22}N_2O_5$, $M_r = 370.40$), $T_{gr} = 232-234$ °C, $a=16.298(10)$, $b=16.298(10)$, $c=14.2530(9)\text{Å}$, $V=3786.0\text{Å}^3$, $Z=8$, $d_x=1.300\text{g/sm}^3$, $\mu=0.094\text{ mm}^{-1}$ parametrlərə malik, tetraqonal qəfəsli kristaldır. Tədqiqat üçün seçilmiş kristalın ölçüsü $0.30 \times 0.20 \times 0.20\text{ mm}^3$ təşkil edir.



Şəkil 7. Metil 2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroxinolin-3-karboksilatın (VII) kristal qəfəsindəki fəza quruluşunun görünüşü

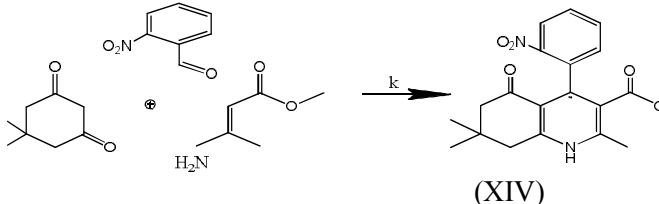
Bu katalizatorların iştirakında üçkomponentli Hans reaksiyası əsasında eyni zamanda digər maddələr (XI, XII, XIII) də sintez edilmişdir.



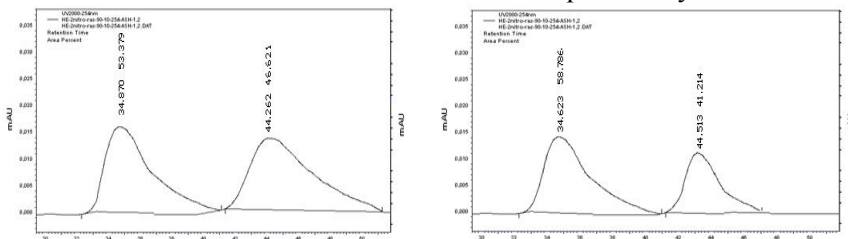
Otaq temperaturunda dixlormetan mühitində 5 mmol% katalizatorun iştirakı ilə aparılan reaksiyalar zamanı alınan maddələrin çıxımları 84-92% oldu.

Optiki aktiv metil 2,7,7-trimetil-4-(2-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın sintezi

Tədqiqatlar göstərir ki, 4-(4-əvəzli) heksahidroksinolin törəmələri ilə müqayisədə 4-(2-əvəzli) heksahidroksinolin törəmələrinin sintezi nisbətən çətin və aşağı çıxımla baş verir. Bu da gözlənilmədiyi kimi əvəzləyicinin reaksiya mərkəzinə (aldehid qrupuna) yaxın olmasından irəli gələn fəza çətinliyi ilə əlaqəli olur. Tədqiqat işini davamı olaraq dimedon, enamin və 2-nitrobenzaldehyd iştirakında üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyası aparılmışdır.



Xiral üzvi katalizator kimi 2mmol% 2-amino-DMAP (L) istifadə edilmişdir. Reaksiya otaq temperaturunda dixlormetan mühitində 2 saata başa çatdı və praktiki çıxım 82% oldu. Müqayisə üçün qeyd edək ki, 4-nitrobenzaldehydlə reaksiya zamanı reaksiya daha az müddətə (1.5 saat) və daha yüksək praktiki çıxımla (90%) baş vermişdir. Metil 2,7,7-trimetil-4-(2-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın optiki təmizlik dərəcəsi (ee) HPLC analiz üsulu ilə P1500-SN-4000-UV2000 xromotoqrafında öyrənildi.



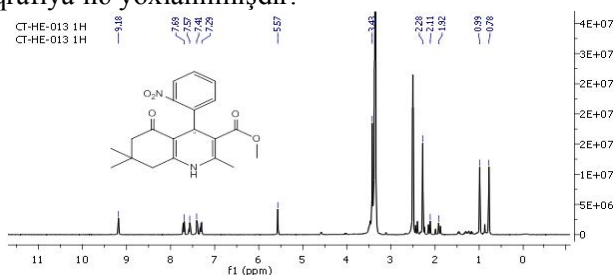
Şəkil 8. Otaq temperaturunda(solda) və -20°C temperaturunda(sağda) sintez edilən metil 2,7,7-trimetil-4-(2-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın(XIV) enantiomerlərə ayrılmasının xromotoqramması(katalizator 2-amino DMAP (L))

Otaq temperaturunda optiki çıxım (ee) 7ee% təşkil edir. Eyni reaksiya -20°C temperaturda aparılan zaman isə praktiki çıxımın aşağı düşməsi (76%) ilə yanaşı optiki çıxımın artması müşahidə edildi(18ee).

Tədqiqatın davamı olaraq temperaturun daha da aşağı salınması (-40°C) optiki çıxıma təsir etmədi. Eyni zamanda qeyd edilən temperaturlarda reaksiya asetonitril mühitində də yoxlanıldı, lakin fərqli nəticə əldə edilmədi.

Katalizator kimi tiokarbamil (M) tətbiq edildikdə isə otaq temperaturunda 2-amino DMAP (L) ilə müqayisədə iki dəfə artıq optiki çıxım (16 ee) əldə edildi. Lakin 2-amino DMAP (L) dan fərqli olaraq tiokarbamilin optiki çıxıma təsiri temperaturdan asılı olmadı. Mənfi temperaturlarda da demək olar ki eyni nəticə müşahidə edildi.

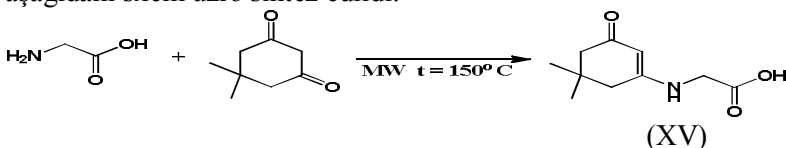
Metil 2,7,7-trimetil-4-(2-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolinin-3-kar-boksilat sarı rəngli kristal halında kalonxromotoqrafiyası ilə ayrıldı (etilasetat: heksan -1:8, MerckSilica Gel 60 F₂₅₄, 0,063-0.200 mm). Maddənin quruluşu ¹H və ¹³C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.



Şəkil 9. Metil 2,7,7-trimetil-4-(2-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolinin-3-karboksilatın ¹H NMR spektri (XIV) (400MHz, DMSO-d₆)

N-(5,5-dimetil-3-oksotsikloheks-1-en-1-il)qlisinin sintezi və Hans reaksiyasında tətbiqi

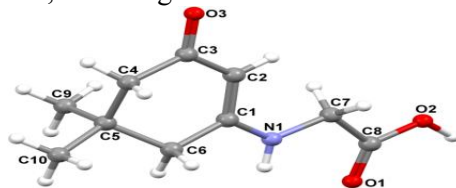
Tərəfimizdən azotlu komponent kimi aminturşulardan istifadə etməklə də Hans reaksiyası tədqiq edilmişdir. Ammonyak və ammonium duzları ilə müqayisədə aminturşuların bu istiqamətdə reaksiya qabiliyyətinin zəifliyi turşu qrupu hesabına daxili duz əmələ gətirməsi ilə izah oluna bilər. Mikrodalğalı sobada reaksiyanın aparılması zamanı alınan birləşmələrdə optiki aktivlik demək olar ki, müşahidə edilmir. Bu əvvəlki reaksiyalarda da otaq temperaturunda paralel aparılan reaksiyalarda tədqiq edilmişdir. Eyni bir maddənin otaq temperaturunda sintezi zamanı optiki induksiya müşahidə edildiyi halda temperaturun yüksəlməsi şəraitində əks effekt baş verir. Bunu nəzərə alaraq üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyası aparmaq üçün əvvəlcə mikrodalğalı sobada dimedon ilə alaninin enamini N-(5,5-dimetil-3-oksotsikloheks-1-en-1-il)qlisin aşağıdakı sxem üzrə sintez edildi:



Reaksiya 150⁰C temperaturda, etilenqlikol mühitində 4-5 dəqiqə müddətində 87% çıxımla baş verdi. Reaksiya eyni zamanda su mühitində də aparıldı. 80⁰C temperaturda 15-20 dəqiqə müddətə 81% çıxım əldə edildi. Hər iki halda reaksiya zamanı alınan N-(5,5-dimetil-3-oksotsikloheks-1-en-1-il)qlisin maddəsi etil spirtində təkrar kristallaşdırmaqla monokristal halında əldə edildi və quruluşu RQA metodu ilə təsdiqləndi.

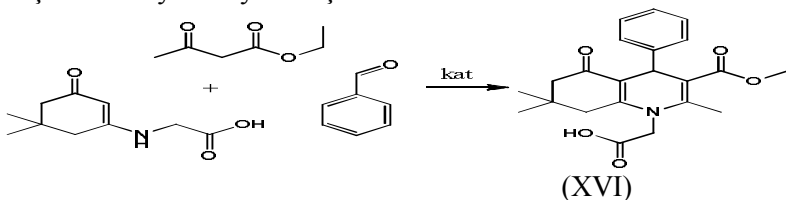
Tədqiq olunan birləşmə (C₁₀H₁₅NO₃, Mr= 197.23) 30.000 x 24.000 x 20.000 mm³ ölçülü sarımtıl rəngli kristaldır. Monokristallik quruluşun qəfəs vahidlərinin

ölçüsü $a=5.5993(4)$ Å, $b=14.6760(9)$ Å, $c=12.8131(8)$ Å, $a=90^\circ$, $b=100.773(2)^\circ$, $g=90^\circ$, $R(\text{int})=0.0289$, $z=4$, 1.267 mg/m^3 kimidir.



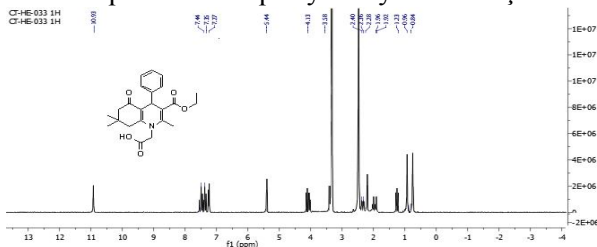
Şəkil 10. N-(5,5-dimetil-3-oksosikloheks-1-en-1-il)qlisinin (XV) kristal qəfəsindəki fəza quruluşunun görünüşü

Sonra otaq temperaturunda xiral üzvi katalizator iştirakında benzaldehyd, etilasetilaseton və sintez etdiyimiz enaminin aşağıdakı sxem üzrə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası həyata keçirildi.



Reaksiya 76 % çıxımla 3 saata başa çatdı. Xiral katalizator kimi 10 mmol% S-proлиндən istifadə edildi. Alınan 2-(3-(etoksikarbonil)-2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroksinolin-1(4H)-il)asetat turşusunun optiki induksiya effekti -4.6° oldu ($c=2$, 25°C , metanol). Müqayisə üçün qeyd edək ki, mikrodalğalı sobada sintez edilən eyni maddədə optiki induksiya müşahidə edilmədi.

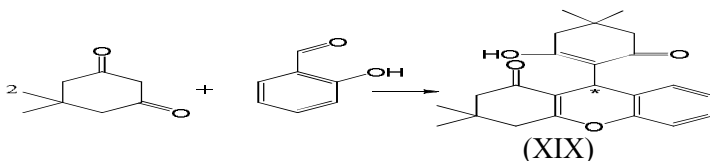
Maddənin quruluşu ^1H və ^{13}C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.



Şəkil 11. 2-(3-(etoksikarbonil)-2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroksinolin-1(4H)-il)asetat turşusunun (XVI) ^1H NMR spektri (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

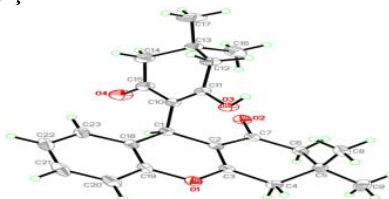
İkikomponentli kondensləşmə reaksiyası əsasında asimmetrik ksanten törəmələrinin sintezi

Salisil aldehydinin iki funksional qrupa malik olması onun iki mol dimedon ilə ikikomponentli kondensləşməsi nəticəsində ksanten törəmələrinin alınmasına səbəb olur. Mikrodalğalı sobada aparılan reaksiya nəticəsində ksanten törəməsi olan 9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksosiklohex-1-en-1-il)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-ksanten-1-onun alınması müşahidə edildi.



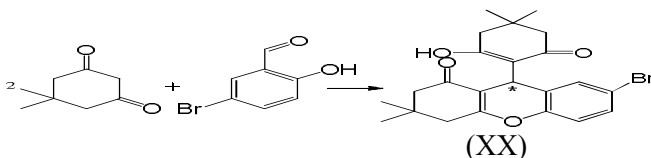
Reaksiya 10 mmol% L-qlutamin turşusunun iştirakı ilə aparılan zaman çox zəif induksiya müşahidə olundu ($[\alpha]_D = -0.7^0$)

Sintez edilən 9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsiklo-hex-1-en-1-il)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-ksanten-1-onun quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir. Tədqiq olunan birləşmə ($C_{23}H_{26}O_4$, $M = 366.44$) $0,3 \times 0,2 \times 0,2$ mm³ ölçülü rəngsiz kristaldır. Ortorombik quruluşun qəfəs vahidlərinin ölçüsü $a = 15.3583$ (5) Å, $b = 11.3833$ (4) Å, $c = 22.2070$ (7) Å, $V = 3882.42$ (8) Å³, $Z = 8$, $D_x = 1.254$ q/sm³, $R_{int} = 0.035$. kimidir. Birləşmədəki dimedon həlqəsinin birinin oksigeni ilə digər dimedon həlqəsindəki enol formanın hidrogeni arasında yaranan hidrogen rabitəsi hesabına piran quruluşu yaradır. Hidrogen rabitəsi yarandığından C(7)–O(2) əlaqəsinin uzunluğu (1.227 Å) C(15)–O(4) əlaqəsinin uzunluğundan (1.221 Å) çox olur.



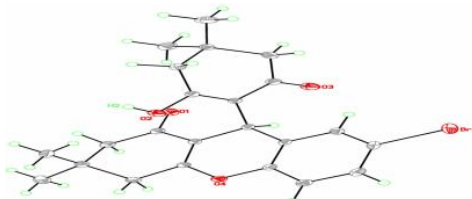
Şəkil 12. 9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsiklo-hex-1-en-1-il)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-ksanten-1-onun(XIX) kristal qəfəsindəki fəza quruluşunun perspektiv görünüşü.

L-Qlutamin iştirakında salisil aldehidini 4-brom-salisil aldehidi ilə əvəz etdikdə də eyni proses baş verir. Nəticədə optiki aktiv 7-brom-9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsikloheksil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-1H-ksanten-1-onun alınması baş verir.



Alınan optiki aktiv 7-brom-9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsikloheksil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-1H-ksanten-1-onun xüsusi dönmə bucağı AUTOPOL-III təyin edilmiş ($[\alpha]_D = -1.1^0$) quruluşu isə RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir. Tədqiq olunan birləşmə ($C_{23}H_{27}BrO_4$, $M = 447,36$) $0,2 \times 0,2 \times 0,2$ mm³ ölçülü sarı rəngli kristal da ortorombik quruluşludur.

9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsiklo-hex-1-en-1-il)-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-ksanten-1-onda olduğu kimi bu halda dimedon həlqəsinin birinin oksigeni ilə digər dimedon həlqəsindəki enol formanın hidrogeni arasında yaranan hidrogen rabitəsi hesabına piran quruluşu yaradır.

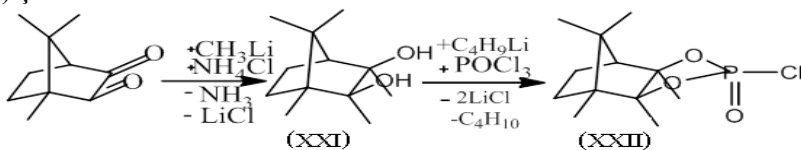


Şəkil 13. 7-Brom-9-(2-hidroksi-4,4-dimetil-6-oksotsikloheksil)-3,3-dimetil-2,3,4,9-1H-ksanten-1-onun(XX) kristal qəfəsindəki fəza quruluşunun görünüşü

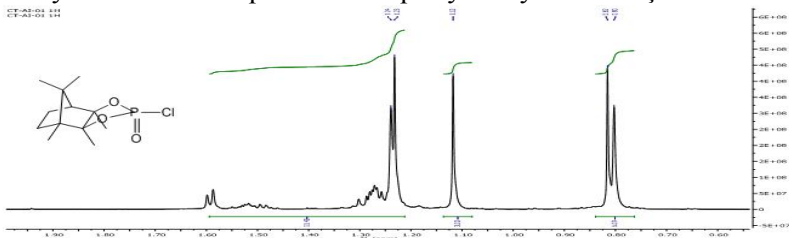
Yeni fosforlu xiral-üzvi katalizatorun sintezi və asimmetrik Hans reaksiyasında tədqiq

Bu günə qədər Hans reaksiyası əsasında 1,4-dihidropiridin törəmələrinin sintezində müxtəlif tip katalizatorlar istifadə edilib. Məlum olduğu kimi katalizator seçimində əsas məqsəd reaksiyanın seçiliyini və praktiki çıxımı artırmaqdır. Bizim məqsədimiz isə praktiki çıxımla yanaşı enantiosektivlik əldə etmək və reaksiya zamanı baş verəcək əlavə reaksiyaların qarşısını almaqdır. Fosforlu xiral üzvi katalizatorların bu məqsəd üçün yararlı olacağını nəzərə alaraq tərəfimizdən aşağıdakı sxem üzrə Brensted tipli yeni fosfor xiral üzvi katalizator (XXIII) sintez edilmişdir. Məhz fosforlu xiral üzvi katalizator sintez etməkdə məqsəd Hans reaksiyasında binol əvəzli fosfatların yüksək enantioseçicilik göstərməsi səbəbindəndir.

Reaksiya bir neçə mərhələdən ibarətdir. Sintez iki istiqamətdə həyata keçirildi. Birinci istiqamətdə başlanğıc maddə diola (XXI), sonra xloranhidridə (XXII) çevrilir.

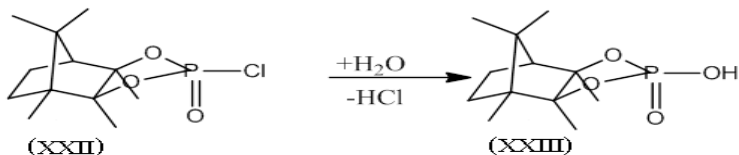


(XXII) maddəsinin quruluşu ^1H və ^{13}C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotografiya ilə yoxlanılmışdır.

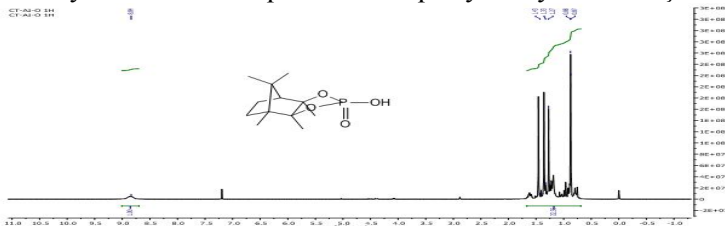


Şəkil 14. (3aS,4S,7S)-3a,4,7a,8,8-pentametilheksahidro-4,7-metanbenzo[d][1,3]dioksolə fosfonium xlorid(XXII) maddəsinin ^1H NMR spetri (400MHz, CDCl_3-d_1).

(XXII) maddəsinin 24 saat müddətində su və THF qarışığında qaynadan zaman hidroliz nəticəsində xlor atomunun hidrosil qrupuna çevrilməsi baş verir.

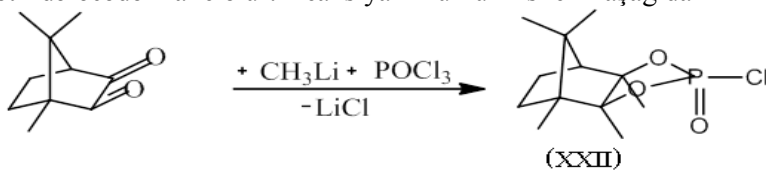


(XIII) maddəsinin quruluşu ^1H və ^{13}C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.



Şəkil 15. (3aS,4S,7S)-3a,4,7a,8,8-pentametilheksahidro-4,7-metanobenzo[d][1,3]dioksole fosfat turşusunun(XXIII) ^1H NMR spetri (400MHz, CDCl_3-d_1).

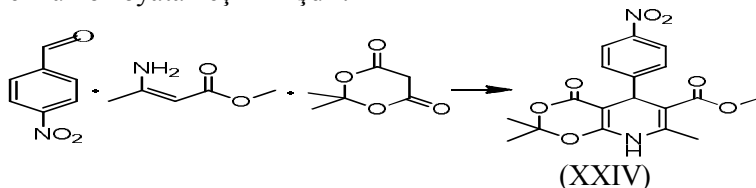
(XXII) tipli xloranhidridlərin yuxarıda göstərilən metodika üzrə, yəni əvvəlcə diketonun diola reduksiyası, daha sonra diolun xloranhidridə çevrilməsi ədəbiyyatda mövcuddur. Bu metodika üzrə sintez çox zaman aparmaqla yanaşı aşağı praktiki çıxımla müşahidə edildi (maksimum 45%). Bu səbəbdən biz (XXII) maddəsinin sintezinin yeni metodika üzrə həyata keçirdik. Məlum metodika üzrə kamforaxinonun metillitiumla reduksiyasından alınan ikiatomlu spirtin yenidən butil litiumla işləməklə alkali od halına keçirdikdən sonra POCl_3 -ilə reksiyasını apardıq. Lakin ikinci metodika üzrə diketonun metillitiumla reduksiya məhsulunu reaksiya mühitindən ayırmadan üzərinə POCl_3 əlavə etdik. Sonra alınan məhsulu eyni qayda üzrə reaksiya mühitindən ayıraraq təmizlədik. Reaksiya -78°C temperaturda azot mühitində aparıldı. Bu usul ilə (XXII) maddəsi əvvəlki üsul ilə müqayisədə iki dəfə yüksək praktiki çıxımla əldə edildi. Eyni zamanda məhsulun təmizlik dərəcəsi də yüksək oldu. Reaksiyanın praktiki çıxımının belə artması aralıq mərhələlərin sayının azalması ilə yanaşı prosesdə üçlübutillitiumun iştirak etməməsi ilə də izah oluna bilər. Çünki metil- fragmenti ilə müqayisədə üçlübutil-fragmentinin həcmli olması reaksiyanın gedişinə əhəmiyyətli dərəcədə mane olur. Reaksiyanın ümumi sxemi aşağıdakı kimidir.



(3aS,4S,7S)-3a,4,7a,8,8-Pentametilheksahidro-4,7-metanobenzo[d][1,3]dioksole fosfat turşusunun (XXIII) katalitik iştirakı ilə optiki aktiv metil 2,2,7-trimetil-5-(4-nitrofenil)-4-okso-5,8-dihidro-4H-[1,3]dioksino[4,5-b]piridin-6-karboksilat və di-metil 2-metil-4-(4-nitrofenil)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilatın sintezi həyata keçirilmişdir.

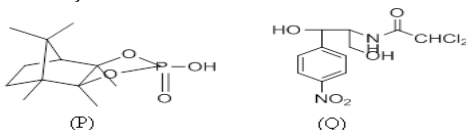
Optiki aktiv metil 2,2,7-trimetil-5-(4-nitrofenil)-4-okso-5,8-dihidro-4H-[1,3]dioksino[4,5-b]piridin-6-karboksilatın sintezi

Üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyası əsasında Brensted tipli yeni fosforlu xiral üzvi katalizatorun iştirakı ilə 1,4-dihidropiridinin yeni törəməsi olan metil 2,2,7-trimetil-5-(4-nitrofenil)-4-okso-5,8-dihidro-4H-[1,3]dioksino[4,5-b]piridin-6-karboksilatın sintezi otaq temperaturu və etil spirti mühitində aşağıdakı sxem üzrə həyata keçirilmişdir.



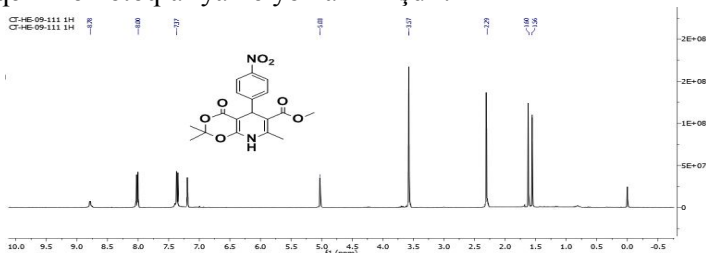
Dimedondan fərqli olaraq melderum turşusunun (2,2-dimetil-1,3-dioksin-4,6-dion) metienaktiv birləşmə kimi reaksiya qabiliyyəti zəifdir. Dimedonla 2 saata baş verən eyni reaksiya bu maddə ilə 4 saata baş verir. Eyni zamanda praktiki çıxımın da aşağı olması müşahidə edilir.

Müqayisə üçün sxemi yuxarıda göstərilən reaksiya yeni sintez olunan xiral-üzvifosforlu katalizator (3aS,4S,7S)-3a,4,7a,8,8-pentametilheksahidro-4,7-metanobenzo[d][1,3]dioksolo fosfat turşusu (P) ilə yanaşı ədəbiyatda məlum olan 2,2-dixlor-N-(1,3-dihidroksi-1-(4-nitrofenil)propan-2-il)asetamid (Q) katalizatorunun iştirakı ilə paralel aparılmışdır .



(Q) katalizatorundan fərqli olaraq (P) katalizatorunun iştirakında reaksiya 2-3 dəfə tez başa çatmaqla yanaşı, praktiki çıxımın artması və enantioseçicilik(16ee) ilə müşahidə olunur.

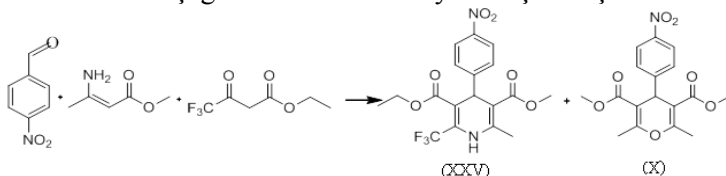
Sintez edilən metil 2,2,7-trimetil-5-(4-nitrofenil)-4-okso-5,8-dihidro-4H-[1,3]-dioksino[4,5-b]piridin-6-karboksilat etilasetat: heksan (1:6) sistemində kalon xromotoqrafiyası ilə ayrılıb (MerckSilica Gel 60 F₂₅₄, 0,063-0.200 mm). Maddənin quruluşu ¹H və ¹³C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.



Şəkil 16. Metil 2,2,7-trimetil-5-(4-nitrofenil)-4-okso-5,8-dihidro-4H-[1,3]dioksino[4,5-b]piridin-6-karboksilatın(XXIV) ¹H NMR spetri(400MHz, CDCl₃-d₁)

Optiki aktiv 3-etil 5-metil 6-metil-4-(4- nitrofenil)-2-(triflüorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilatın sintezi

Üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyası əsasında 3-etil 5-metil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-(triflüorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilatın (3aS,4S,-7S)3a,4,7a,8,8-pentametilheksahidro-4,7-metanobenzo[d][1,3]dioksole fosfat turşusu iştirakı ilə sintezi aşağıdakı sxem üzrə həyata keçirilmişdir.



Reaksiya zamanı əsas məhsul (XXV) ilə yanaşı əlavə məhsulun da (X) əmələ gəlməsi müşahidə edilir. Məlumdur ki, bu metilenaktiv birləşmələrdən birinin prosesdə iştirak etməməsi səbəbindən baş verir. Lakin əlavə məhsulun çıxımı 4-5%-i ötmür. Otaq temperaturu və 0⁰C temperaturda, etil spirti və toluol mühitində, 2 mol% və 5 mol% katalizatorun iştirakı ilə müqayisəli təcrübələr həyata keçirilmişdir. Tədqiqatın nəticələri cədvəl 5-də göstəriləyi kimidir.

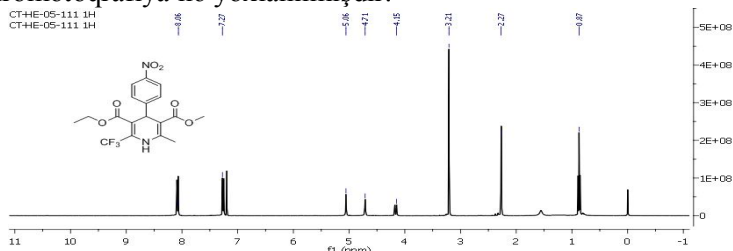
Cədvəl 4

No.	Həlledici	Temperatur (°C)	Katalizatorun miqdarı (mol%)	Əsas məhsulun praktiki çıxımı(%)	ee%
1	etanol	25	2	81	14
2	etanol	25	5	84	13
3	etanol	0	2	77	22
4	etanol	0	5	81	24
5	toluol	25	2	88	17
6	toluol	25	5	93	16
7	toluol	0	2	83	29
8	toluol	0	5	87	27

Cədvəldən göründüyü kimi ən yüksək praktiki çıxım otaq temperaturunda 5mol% katalizatorun iştirakı ilə toluol mühitində aparılan reaksiya zamanı, ən yüksək optiki çıxım isə 0⁰C temperaturda 2 mol % katalizatorun iştirakı ilə toluol mühitində aparılan reaksiya zamanı müşahidə olunur. Katalizatorun miqdarının dəyişməsi praktiki çıxıma müsbət təsir etsə də optiki çıxıma əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir. Toluol mühitində aparılan reaksiyalar zamanı praktiki çıxımın spirt mühiti ilə müqayisədə yüksək olması isə reaksiya zamanı istifadə edilən aldehidin spirtlə az miqdarda olsa belə asetallaşmasıdır.

Sintez edilən 3-etil 5-metil 6-metil-4-(4- nitrofenil)-2-(triflüorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat etilasetat: heksan (1:6) sistemində kalon xromotografiyası ilə ayrılıb (MerckSilica Gel 60 F₂₅₄, 0,063-0.200 mm). Maddənin

quruluşu ^1H və ^{13}C NMR spektraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə yoxlanılmışdır.

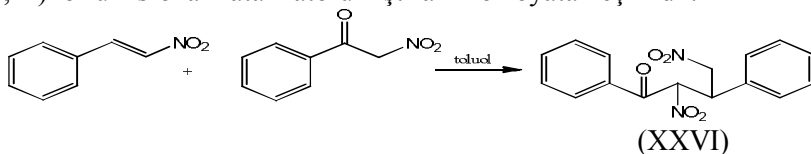


Şəkil 17. 3-etil 5-metil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilatın(XXV) ^1H NMR spektri(400MHz, CDCl_3-d_1)

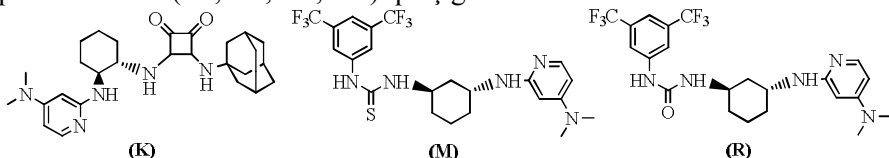
Optiki aktiv 2,4-dinitro-1,3-difenilbutanon-1-un sintezi və reaksiya mühitinin tədqiqi

Karbon-karbon əlaqəsi yaradan mühüm reaksiyalardan biri Mixael reaksiyasıdır ki, bunun da bir sıra asimmetrik variantları mövcuddur. Bu reaksiya karboanionun α , β -doymamış karbonillı birləşmələrə nukleofil həmləsi ilə baş verir. Mixael reaksiyasında nukleofil reagent kimi aktiv metilen qrupuna malik malon turşusunun efirləri, α -keto efirlər, α -siano efirlər, nitroalkenlər və s, elektrofil reagent kimi isə əsasən karbonillı birləşmələr, xüsusilə ketonlar geniş tədqiq olunmuşdur. Son illər nitrokarbonillı birləşmələr alkaloidlər, aminturşular, antibiotiklər və digər dərman preparatlarının alınmasında geniş tətbiq olunan sintonlardır. Enantio-zəngin γ -nitrokarbonillı birləşmələrin ən səmərəli sintez üsulu xiral üzvi katalizatorların iştirakı ilə enantioseçici Mixael reaksiyası əsasında karbonillı birləşmələr ilə nitroalkenlərin qarşılıqlı təsiridir. Amin və tiokarbamil qrupu saxlayan biofunksional xiral üzvi katalizatorlar bu tip reaksiyalar üçün ən effektiv enantioseçici xarakterə malikdir.

Optiki aktiv 2,4-dinitro-1,3-difenilbutanon-1-ün sintezi aşağıdakı sxem üzrə (K, M, R) bifunksional katalizatorun iştirakı ilə həyata keçirildi .

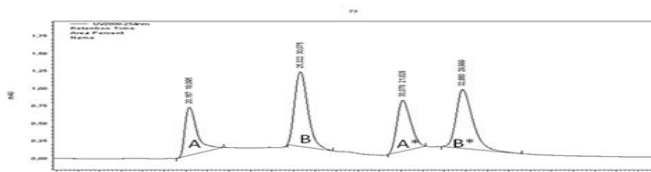


Göründüyü kimi sintez edilən birləşmə iki xiral atoma malik olduğundan dörd optiki izomerin (SS, SR, RS, RR) qarışığından ibarət olur.



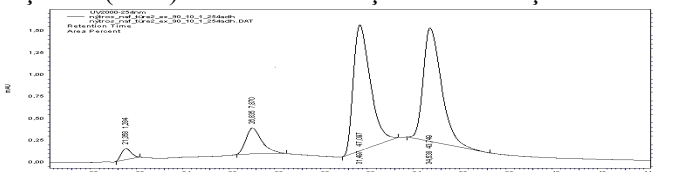
Formulları yuxarıda göstərilən katalizatorların çox az miqdarı (2mmol%) tədqiq edilən sistemdə yüksək enantio və diastereo seçiciliyə malik olur. Alınan maddənin optiki təmizlik dərəcəsi HPLC ilə analiz edilmişdir. Tədqiqat zamanı

xiral kolon kimi AD-H, həlledici sistem kimi 9:1 nisbətində heksan-izopropanol qarışığından istifadə edilmiş və ölçmələr 254 nm dalğa uzunluğunda aparılmışdır. Rasemik qarışığın xromotoqramması izomerlərin pikləri növbəli formada yerləşmişdir.



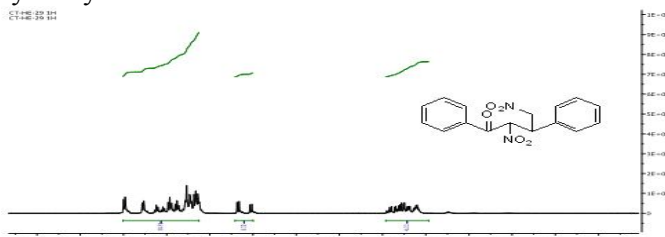
Şəkil 18. Rasemik 2,4-dinitro-1,3-difenilbutan-1-onun (XVII) enantiomerlərə ayrılmasının xromotoqramması

Ən yüksək seçicilik (91ee) R-katalizatoru iştirakında müşahidə edildi.



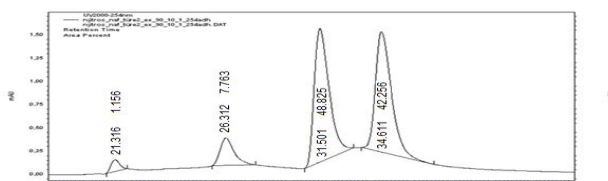
Şəkil 19. 2,4-dinitro-1,3-difenilbutan-1-onun (XXVI) enantiomerlərə ayrılmasının xromotoqramması (R-katalizatoru ilə)

Reaksiya məhsulu etilasetat:heksan (1:4) sistemində kalon xromotoqrafiyası ilə ayrılıb (Merck Silica Gel 60 F₂₅₄, 0,063-0.200 mm). Maddənin quruluşu ¹H və ¹³C NMR spekstraskopiyası ilə təsdiq edilmiş, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə yoxlanılıb.



Şəkil 2.55 2,4-dinitro-1,3-difenilbutan-1-onun(XXVI) ¹H NMR spektri (400MHz, CDCl₃-d₁)

2,4-Dinitro-1,3-difenilbutan-1-onun otaq temperaturunda toluol mühitində (3aS,4S,7S)-3a,4,7a,8,8-pentametilheksahidro-4,7-metanobenzo[d][1,3]dioksol fosfat turşusu iştirakı ilə sintezi zamanı optiki çıxım digər katalizatorlarla (K, R, M) müqayisədə artdı.



Şəkil 2.57 Fosforlu xiral üzvi katalizatorun iştirakında sintez olunan 2,4-dinitro-1,3-difenilbutan-1-onun(XXVI) enantiomerlərə ayrılmasının xromotoqramması

NƏTİCƏLƏR

1. İlk dəfə olaraq xiral üzvi katalizatorlar iştirakında asimmetrik kataliz əsasında klassik Hans reaksiyası (dörd komponentli) və modifikasiya olunmuş Hans reaksiyaları (üç və iki komponentli) tədqiq olunmuş, yeni optiki aktiv 1,4-dihidropiridin törəmələri sintez edilmiş və enantiosektivlik təyin edilmişdir.
2. İlk dəfə olaraq asimmetrik Hans reaksiyasında α -aminturşular xiral üzvi katalizator kimi istifadə olunmuş və optiki aktiv 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvəzli)-1,4,5,6,7,8- heksaidroxinolin-3 kartoksilatlar sintez edilmişdir. α -Aminoturşuların təbiəti ilə optiki çıxım arasında asılılıq müəyyən edilmişdir.
3. Optiki aktiv mefil- 2,7,7-trimetil-4(4-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroxi-nolin-3-karboksilatın ilk dəfə olaraq yeni xiral üzvi katalizator iştirakında dörd-, üç- və ikikomponentli Hans reaksiyası əsasında sintezi həyata keçirilmiş və quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur. Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, reaksiyaya daxil olan komponentlərin sayı azaldıqca praktiki çıxım və enantiosektivlik artır.
4. N-(5,5-dimetil-3-oksotsikloheks-1-en-1-il)qlisin sintez edilmiş, quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyasında istifadə olunaraq optiki aktiv 2-(3-(etoksikarbonil)-2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroxinolin-1(4H)-il)asetat turşusu alınmışdır.
5. Etil 2-siano-3-(4-metoksitsikloheksil)propanat sintez edilmiş, quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və ikikomponentli asimmetrik Hans reaksiyasında tətbiq edilərək optiki aktiv metil 5-siano-2-metil-6-etiloksi-4(4-metoksifenil)-1,4-dihidropiridin-3-karboksilat sintez olunmuş və optiki çıxım təyin edilmişdir.
6. L-qlutamin turşusu iştirakında dimedonun salisil aldehidi və 4-bromsalisil aldehidi ilə 2:1 nisbətində kondensləşməsindən optiki aktiv 9-(2 hidroksi-4,4-dimetil-6oksotsikloheks-1 en-)- 3,3- dimetil- 2,3,4,9 tetrahidro-1H-ksanten-1-on və 7 brom-9-(2 hidroksi-4,4- dimetil-6oksotsikloheks-1-en)-3,3- dimetil- 2,3,4,9 tetrahidro-1H-ksanten-1 –on sintez olunmuş və quruluşları RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir.
7. İlk dəfə olaraq bizim tərəfimizdən yeni fosforlu xiral üzvi katalizatorlar sintez edilmiş, asimmetrik Hans reaksiyasında tətbiq olunmuş, digər katalizatorlarla müqayisədə daha effektiv olduğu müəyyən edilmiş və onun iştirakı ilə ədəbiyyatda məlum olmayan optiki aktiv 1,4-dihidropiridin törəmələri alınmışdır.
8. Müxtəlif xiral üzvi katalizatorlar iştirakında asimmetrik Mixael reaksiyası əsasında optiki aktiv 2,4 dinitro-1,3 difenilbutan-1 onun diastereosektiv sintezi həyata keçirilmiş və fosforlu xiral üzvi katalizatorlardan istifadə olunduqda ən yüksək enantiosektivlik əldə edilmişdir.
9. Sintez olunan bəzi birləşmələrin antimikrob xassələri tədqiq edilmiş və onların bir sıra dərman preparatları ilə müqayisədə daha effektiv antimikrob xassə göstərdikləri müəyyən edilmişdir.

Dissertasiyanın əsas nəticələri aşağıdakı nəşrlərdə ifadə edilmişdir:

1. Hüseynov E.Z., Axundova F.N., Əhmədov İ.M., Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M. Optiki aktiv etil -2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4, 5,6,7,8-heksahidroksixinolin- 3-karboksilatın sintezi // “Kimyanın aktual problemləri”VI Respublika Elmi Konfransının materialları BDU, 2012, s. 82.
2. Hüseynov E.Z., Qurbanov A.V., Qurbanova M.M., Sadıqova A.Z., Məhərrəmov A.M. Optiki aktiv etil-2,7,7-trimetil-5-okso-4-(5-brom-2-hidroksifenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksixinolin-3-karboksilatın sintezi // I International chemistry and chemical engineering conference, 17-21 April, Baku Azerbaijan , 2013, p. 42.
3. Hüseynov E. Z., Əhmədov İ. M., Məhərrəmov A. M., Qurbanova M. M. İkikomponentli asimmetrik Hans reaksiyası // Gənc tədqiqatçıların III beynəlxalq elmi konfransı, Qafqaz Universiteti, 2015, s. 184-185.
4. Hüseynov E.Z., Əhmədov İ.M., Qurbanova M.M., Məhərrəmov A.M. Yeni xiral üzvi katalizatorun sintezi və Hans reaksiyasında tətbiqi // Beynəlxalq multidissiplinar forum. ASW-2015, 2015, s. 358-359.
5. Hüseynov E.Z., Əhmədov İ.M., Qurbanova M. M., Məhərrəmov A.M., Sadıqova A.Z. Optiki aktiv metil 2,2,7-trimetil-5-(4-nitrofenil)-4-okso-5,8-dihidro-4H-[1,3]dioksino[4,5-B]piridin-6-karboksilatın sintezi // Monomerlər və polimerlər kimyasının müasir problemləri III Respublika konfransının materialları, Sumqayıt, 2015, s. 39.
6. Hüseynov E.Z., Sadıqova A.Z., Akhmedov I. M., Maharramov A M., Qurbanova M.M. Synthesis and structure of 9-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclonex-1-en-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xantrn-1-one // 8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (EAMHC- 2014) Tbilisi, Georgia, 2014, PP 39, P. 213.
7. Hüseynov E.Z., Akhundova F.N., Maharramov A M., Qurbanova M.M. Synthesis and structure ethyl-2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylat // 8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (EAMHC- 2014) Tbilisi, Georgia, 2014, PP 39, P. 213
8. Hüseynov E.Z., Tanyeli C., Əhmədov İ.M., Qurbanova M. M. Yeni xiral üzvi katalizatorların nitroketonların sintezində tədqiqi. 1st International Scientific Conference of young scientists and specialists // The role of multidisciplinary approach in solution of actual problems of fundamental and applied sciences. 15-16 october 2014 p.363-364.
9. Hüseynov E.Z., Tanyeli C., Əhmədov İ.M., Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M. Optiki aktiv metil-2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitro)fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksino-lin-3-karboksilatın sintezi//Bakı Dövlət Universitetinin xəbərləri, 2013, №4, s. 23-30.
10. Hüseynov E.Z., Tanyeli C., Əhmədov İ.M., Qurbanova M.M., Məhərrəmov A.M. Optiki aktiv 2,4-dinitro-1,3-difenilbutanon-1-in sintezi // Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası Gənc tədqiqatçı Elmi-praktiki. 2015, №1, s. 87-91.

11. Hüseynov E.Z., Rəhimova F.A., Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M. a-Aminturşuların xiral üzvi katalizator kimi asimmetrik Hans reaksiyasında tətbiqi // *Kimya Problemləri Jurnalı*, 2014, №2, s. 210-213.
12. Qurbanova M.M., Hüseynov E.Z., Axundova F.N., Məhərrəmov A.M. Asimmetrik Hans reaksiyası əsasında optiki aktiv heksahidroksinolin törəmələrinin sintezi // *Bakı Dövlət Universitetinin xəbərləri*, 2012, №4, s. 22-27.
13. Məhərrəmov A.M., Hüseynov E.Z., Rəhimova F.A., Səfərova, Qurbanova M.M. Yaşıl kimyada asimmetrik sintez // *Ümummilli lider HEYDƏR ƏLİYEVİN 90-cı ildönümünə həsr olunmuş "Kimyanın aktual problemləri" VII Respublika Elmi Konfransı*, 2-3 may, 2013, s. 148.
14. Məhərrəmov A.M., Hüseynov E.Z., Qurbanova M.M. Optiki aktiv enaminlərin sintezi // *Ümummilli lider HEYDƏR ƏLİYEVİN 90-cı ildönümünə həsr olunmuş "Kimyanın aktual problemləri" VII Resp. Elmi Konfr.* 2-3 may, 2013 s. 116-117.
15. Məhərrəmov A.M., Hüseynov E.Z., Rəhimova F.A., Axundova F.N. Optiki aktiv metil 2,7,7-trimetill-4-(2-nitrofenil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboxilatın sintezi // *Ümummilli lider Heydər Əliyevin 91-cı ildönümünə həsr olunmuş "Kimyanın aktual problemləri" VII Resp. Elmi Konfr.* 2-3 may, 2014, s. 94-95.
16. Магеррамов А.М., Гусейнов Э.З., Курбанова М.М., Ахмедов И.М., Таньели Дж. Модифицированная реакция Ганча в присутствии хиральных органических катализаторов // *Журнал Органической химии*, 2016, Т, 52.
17. Магеррамов А.М., Ахмедов И.М., Гусейнов Э.З., Курбанова М.М., Сафарова А.С., Садыгова. А.З. Антимикробные свойства новых производных 1,4-дигидропиридинов // *I Всер. молодёжная школа-конф. "Успехи синтеза и комплексообразования"*. Москва, 25-28 апреля 2016 г.
18. Магеррамов А.М., Гусейнов Э.З., Ахмедов И.М., Курбанова М.М., Таньели Дж. Четырёхкомпонентная реакция Ганча в присутствии хиральных органических катализаторов // *Международный Конгресс «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений, МГУ имени М.В. Ломоносова Москва, Россия 18-23 октябрь, 2015, с. 155.*
19. Akhundova F.N., Huseynov E.Z., Akhmedov I. M., Maharramov A M., Kurbanova M.M. Synthesis and structure of ethyl-2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylat // *8-th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (EAMHC- 2014) Tbilisi, Georgia, 2014, PP, 38, P. 212.*
20. Kurbanova M.M., Gurbanov A.V., Huseynov E. Z., Maharramov A. M., Seik W.N. Ethyl 2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline-3-carboxylat // *Acta Crystallographica Section E. Acta Cryst*, 2012, E68, o2233.
21. Kurbanova M.M., Gurbanov A.V., Huseynov E. Z., Maharramov A. M., Reza K. Ethyl 4-(5-brom-2-hydroxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate // *Acta Crystallographica Section E Acta Cryst*, 2013, E69, o541.

Э.З.Гусейинов

Синтез азотсодержащих гетероциклических соединений на основе асимметрической реакции Ганча

Резюме

Впервые в присутствии органических хиральных катализаторов была применена классическая (4-компонентная) и модифицированная (3- и 2-компонентная) асимметрическая реакция Ганча и синтезированы новые оптически активные производные 1,4-дигидропиридина. На основе результатов исследований было установлено, что при уменьшении количества компонентов, вступивших в реакцию, практический выход и энантиоселективность увеличиваются.

В качестве хирального органического катализатора в асимметрической реакции Ганча впервые были применены α -аминокислоты, бифункциональные катализаторы, использованные в реакциях Михаэля и Генри, и синтезируемые нами новые фосфорсодержащие хиральные органические катализаторы. Хиральные органические катализаторы были параллельно применены в 4-, 3- и 2-компонентных асимметрических реакциях и результаты были сравнительно проанализированы. По сравнению с α -аминокислотами, использованные бифункциональные катализаторы в этой системе увеличили практический выход. В случае ((3*as*,4*s*,7*s*)-3*a*,4,7*a*,8,8-пентаметилгексагидро-4,7-метанобензо[д][1,3]-диоксоле фос-фатной кислоты практический и оптический выходы в значительной степени увеличились.

Структуры новых синтезированных оптически активных соединений подтверждены методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, РСА, оптическая индуктивность установлена полярометром AUTOPOL-III, степень оптической чистоты исследована методом HPLC – анализа.

На основе асимметрической реакции Ганча синтезированы оптически активные производные 1,4-дигидропиридина и исследованы их антимикробные свойства. Было установлено, что синтезированные новые соединения проявляют более эффективные антимикробные свойства по сравнению с другими лекарственными препаратами.

The synthesis of nitrogen containing heterocyclic compounds by asymmetric Hantzsch reaction

Summary

For the first time in the presence chiral organic catalysts has been widely investigated the classical (four component) and modified (three and two component) versions of asymmetric Hantzsch reaction, afforded to the new optical active 1,4-dihydropyrimidine derivatives. It has been established that practical yields and enantioselectivity of compounds has increased when the number of reaction components decreased.

As a chiral organocatalysts has been used the α -amino acids, bifunctional catalysts of the Michael and Henry reactions and recently synthesized the phosphor containing chiral catalysts which are never have been reported in literature. All catalysts have been explored in four, three and two component asymmetric reactions and the obtained results were comparatively interpreted. Has been established that bifunctional catalysts has effectively increased the practical yields of products in these systems, where the α -amino acids do not show effective performance. But in case of (3a*S*,4*S*,7*S*)-3a,4,7a,8,8-penta methyl hexahydro-4,7-methano benzodioxole phosphoric acid has been effectively increased the practical and optical yields of reaction products.

The structures of the synthesized compounds has been investigated by IR, ^1H , ^{13}C spectroscopy and X-ray analysis methods. The optical induction has been determined in the AUTOPOL-III polarimeter and the optical purities were determined by the HPLC analysis method.

By asymmetric Hantzsch reaction has been synthesized the optically active 1,4-dihydropyridines and antimicrobial properties were tested. The synthesized compounds shown effective antimicrobial activity in comparison with the known medicines.

Çapa imzalanmışdır:

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

Гусейинов Эльнур Затали оглы

**СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АСИММЕТРИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ
ГАНЧА**

2306.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А в т о р е ф е р а т

Диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по химии

Б А К У – 2016