

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

ГУЛИЕВА НАРМИНА АРТУРОВНА

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АЗОТИСТЫХ
ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО РЯДА**

2306.01 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по химии

БАКУ-2016

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ
BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

QULİYEVA NƏRMİNƏ ARTUROVNA

**TSİKLOHEKSAN SIRASI AZOTLU POLİKARBONİLLİ
BİRLƏŞMƏLƏRİN SİNTEZİ VƏ ÇEVRİLMƏLƏRİ**

2306.01 - Üzvi kimya

Kimya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ - 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии Бакинского Государственного Университета

Научные руководители: - академик **А.М.Магеррамов**

- к.х.н., доцент **А.И.Исмиев**

Официальные оппоненты: - д.х.н., проф. **А.М.Мустафаев**

- д.х.н., проф. **С.А.Мамедов**

Ведущая организация : кафедра органической химии и химической технологии Азербайджанского Педагогического Университета

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета D 02.011 при Бакинском Государственном Университете по адресу: 1148, Баку, ул.З.Халилова , 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Бакинского Государственного Университета

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
D 02.011

д.х.н., И.Г.Мамедов

Çapa imzalanmışdır 11.11.2016
Kağız formatı 60x84 1/16. Sayı100.
“Bakı Universiteti” nəşriyyatı, Bakı, AZ 1148, Z.Xəlilov,23.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Карбонильные и поликарбонильные соединения занимают одну из ведущих позиций в органической химии. Поликарбонильные соединения, в химии которых особенно выделяются 2,4-диацетил-3-*R*-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны и диэтил 2-*R*-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты, представляют собой важные объекты для теоретических и синтетических исследований. Наличие обширной сырьевой базы в виде доступных 1,3-диоксосоединений (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир), алифатических и ароматических альдегидов, высокий химический потенциал, обусловленный присутствием оксогрупп различного типа, делает указанные соединения весьма ценными строительными блоками органического синтеза. Являясь полифункциональными соединениями, они способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами, вступать в реакции конденсации и гетероциклизации. Это позволяет конструировать на их основе широкий круг производных, в том числе обладающих антимикробной, антиоксидантной, антифаговой активностью, анальгетическим, жаропонижающим и криопротекторным действием. Несмотря на то, что в химии соединений указанного типа достигнуты определенные успехи, не изученными или малоизученными остаются избирательная реакционная способность этих соединений в широком спектре реакций с азотсодержащими нуклеофильными реагентами, условия циклизации в ту или иную гетероциклическую систему, пространственное строение синтезированных соединений. С этих позиций, представляется перспективной разработка новых селективных, многокомпонентных, каскадных процессов, введение в практику новых реагентов. Исследования в указанном направлении актуальны, так как способствуют развитию теоретической и экспериментальной химии поликарбонильных соединений и направленному поиску практически полезных веществ. Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Бакинского Государственного Университета по теме « Синтез и исследование функциональнозамещенных органических соединений » (№ гос.рег. 0112Az 2041)

Цель работы заключалась в разработке и практической реализации методов синтеза и структурной трансформации новых азотистых поликарбонильных соединений циклогексанового ряда, выяснении общих закономерностей протекания реакций. Помимо основной задачи решались и некоторые частные задачи, выявляющие границы применения некоторых соединений в качестве биологически активных веществ.

Задачей данного исследования является:

- изучение реакционной способности поликарбонильных соединений циклогексанового ряда с N-алкилэтилендиамином
- исследование реакций диацетилзамещенных гидроксциклогексанонов с гидразинами и дальнейших превращений полученных соединений
- определение направленности реакции диэтилкарбоксилатов гидроксциклогексанонов с гидразоном изатина
- синтез тиазолиндазолов на основе трехкомпонентной реакции диацетил(диэтоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов, тиосемикарбазида и фенацилбромида
- исследование антимикробной активности синтезированных соединений

Научная новизна. Показано, что из возможных направлений взаимодействия диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-оксо-циклогексан-1,3-дикарбоксилата с N-изобутилэтилендиамином реализуется путь спироциклизации, тем самым предложен метод получения новых производных с диазаспироциклическим каркасом. По результатам реакции 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона с фенилгидразином установлено, что наряду с гетероциклизацией с участием 1,3-диоксофрагмента, протекает и реакция бис-конденсации с образованием соответствующего дифенилгидразона. Исследованием реакции тетрагидро-2H-индазольных производных диацетил (диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов с фенацилбромидом в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 , показана возможность дальнейшей функционализации этих систем в направлениях O- и N-алкилирования. Установлено, что реакции диэтил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и продуктов их дегидратации – диэтил -5-метил-3-оксо-

1,2,3,6-тетрагидро-[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилатов с гидразоном изатина протекают региоселективно, как аминирование по наиболее активному центру -карбонильной группе алицикла. Исследованием реакций диэтил-5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилатов с гидроксиламин гидрохлоридом разработан новый метод синтеза аннелированных с циклогексановым кольцом изоксазольных производных. Трехкомпонентной конденсацией диацетил (диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов с тиосемикарбазидом и фенацилбромидом впервые осуществлен синтез тиазольных производных, строение которых зависит от электрофильной активности карбонильных заместителей в циклогексановом кольце.

Практическая значимость работы заключается в разработке методов получения ранее неизвестных циклогексен(диенил)аминных, диазаспироциклических, аннелированных N,N – и N,S-гетероциклических производных диацетил (диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов. Полученные спектральные характеристики могут быть использованы для установления строения родственно построенных соединений. Среди синтезированных веществ выявлены соединения с антимикробной активностью, превышающей активность препаратов сравнения.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- выявлению реакционной способности диацетил(диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами;
- разработке способов синтеза новых карбо- и гетероциклических систем;
- изучению (стерео)строения полученных веществ;
- изучению биологической активности синтезированных соединений

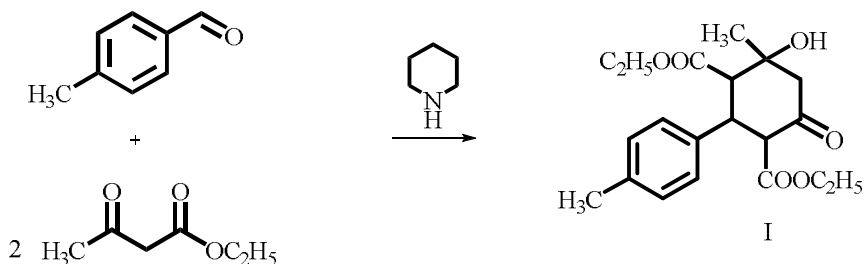
Апробация работы. Отдельные результаты работы представлялись на конференциях Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 89-cü ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “ Kimyanın aktual problemləri “ Respublika elmi konfransı (Bakı , 2012), Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 90-cı ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “ Kimyanın aktual problemləri “ Respublika elmi konfransı (Bakı , 2013) .

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (глава I), обсуждения результатов исследований (глава II), экспериментальной части (глава III), выводов, списка цитируемой литературы из 122 наименований и приложения. Материал диссертации изложен на 119 страницах компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

1. Синтез и строение диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-(4-метилфенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (I)

Мы провели diketонную конденсацию 4-метилбензальдегида с ацетоуксусным эфиром в этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина (25 моль%), с добавлением капли ледяной уксусной кислоты. В результате выделен диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-(4-метилфенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилат (I)



Нами проведено рентгеноструктурное исследование кристалла соединения (I), полученного медленной кристаллизацией из спиртового раствора. В кристаллическом состоянии соединение (I), существует исключительно в виде кетонной формы. Циклогексановое кольцо имеет конформацию кресло. Все три объемистых заместителя (два этоксикарбонильных и бензольное кольцо) расположены в экваториальной позиции. Все длины связей и валентные углы в молекуле имеют обычные для соответствующих атомов значения и комментариев не требуют. В кристалле молекулы существуют в виде димеров, образованных за счет водородных связей, длина которой составляет 2,28Å.

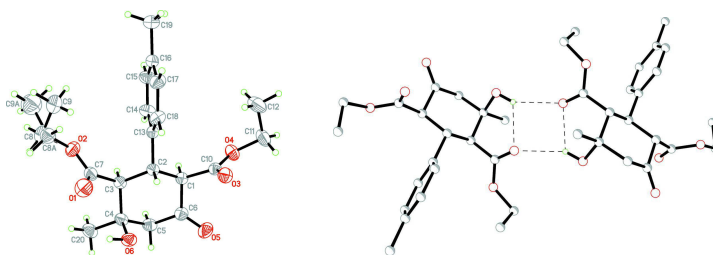
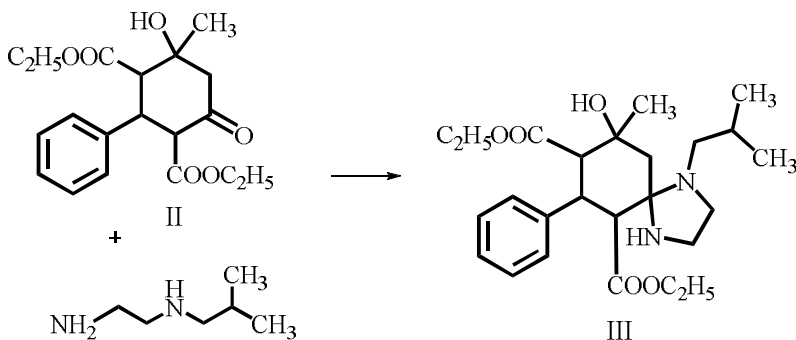


Рис.1. Молекулярная структура соединения (I) и его димера по данным РСА

2. Синтез диэтил-1-изобутил-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диазаспиро[4,5]декан-6,8-дикарбоксилата

Реакция диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-арил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с нуклеофильными алифатическими и ароматическими моноаминами изучена относительно хорошо. В то же время развитие синтетических методов требует поиска новых реагентов и разработки методик для расширения их потенциала.

В данном исследовании мы впервые изучили реакцию диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (II) с N-изобутилэтилендиамином в качестве бинукеофильного азотного нуклеофильного реагента. Эксперимент показал, что указанные реагенты, взятые в мольном соотношении 1:1, образуют диэтил-1-изобутил-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диаза-спиро[4,5] декан-6,8-дикарбоксилат (III) выходом 76 % :



Структура синтезированного соединения (III) исследовалась методами

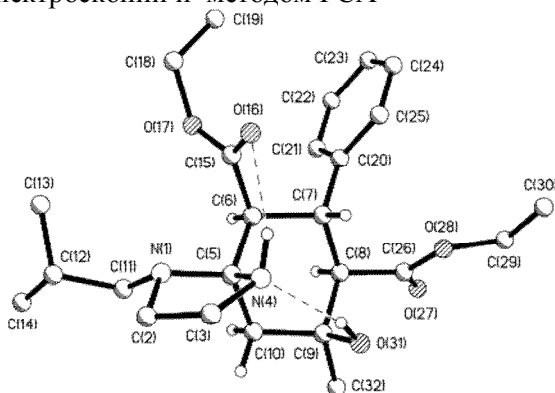


Рис.2. Молекулярная структура соединения III по данным РСА. Внутримолекулярные водородные связи показаны штриховыми линиями

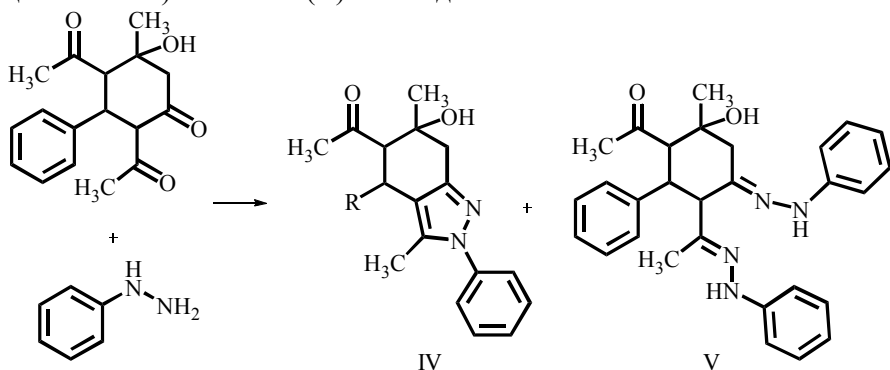
Молекула III содержит спироциклический фрагмент, состоящий из двух циклов : 5-членного гетероцикла N1-C25-C3-N4-C5 (A) и 6-членного карбоцикла C5-C6-C7-C8-C9-C10 (B). Гетероцикл A имеет твист форму (*полукресло*). Карбоцикл B имеет форму кресло. Изобутильный заместитель имеет псевдоэкваториальную ориентацию (торсионный угол N4-C5-N1-C11 равен $-162,2^\circ$). По видимому, наша попытка синтезировать спироциклическую систему с объемным заместителем в положении 1 увенчалась успехом именно потому, что в процессе реакции произошла инверсия атома азота. Две внутримолекулярные водородные связи O(31)-H(10)...N(4) и N(4)-H(1N)...O(16) способствуют стабилизации формы спироциклического фрагмента.

3. Реакция фенилгидразина с 2,4-диацетил-3-фенил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноном

Одним из способов получения N-фенилпиразолов, которые обладают широким спектром биологической активности, является реакция фенилгидразина с симметричными 1,3-диоксо соединениями.

Мы провели реакцию 2,4-диацетил-3-фенил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона как соединения, содержащий несимметричный 1,3-диоксо фрагмент, с фенилгидразином, исследуя направленность

атаки азотных нуклеофильных центров фенилгидразина с карбонильными группами циклогексанового кольца. Реакция проводилась при нагревании в среде этанола в эквимолекулярном соотношении реагентов. Разделением методом колоночной хроматографии выделены два продукта: 1-(6-гидрокси-3,6-диметил-2,4-дифенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-5-ил)этан-1-он (IV) и 1-(2-гидрокси-2-метил-6-фенил-4-(2-фенилгидразоно)-5-(1-(2-фенилгидразоно)этил)-циклогексил) этан-1-он (V) с выходами 52 % и 15 % соответственно.



Структура соединений (IV) и (V) установлена методами ИК-, ЯМР-спектроскопии, а полученные спектральные данные подтверждены данными РСА обоих соединений. Результаты РСА структуры (IV) показывают, что первичная аминная группа фенилгидразина конденсируется карбонилем алицикла, а не экзоциклической ацетильной группой.

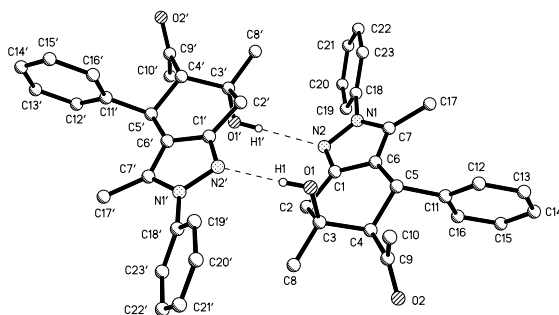


Рис.3 Молекулярная структура соединения (IV).

Образование бис-фенилгидразонного продукта (V) можно объяснить тем, что пространственное сближение ароматической NH аминной и ацетильных групп затруднено «конформационной жесткостью» циклогексанового кольца, что создает условие для конденсации второй молекулы фенилгидразина по экзоциклической кетонной группе.

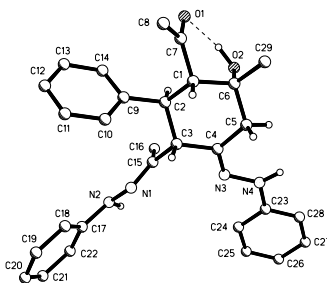
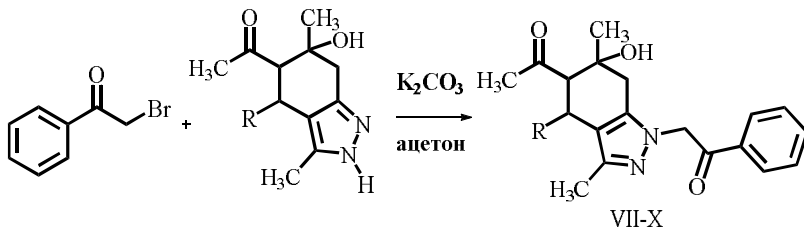


Рис.4. Молекулярная структура соединения (V).

4. Реакции 4-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолов с фенацилбромидом.

С целью выяснения направления дальнейшей функционализации в реакциях алкилирования, исследована реакция 4-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазольных производных диацетил (диэтоксикар-бонил) замещенных гидроксциклогексанонов с фенацилбромидом в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 . По результатам реакций с выходами 67-75% были выделены 2-(5-ацетил-6-гидрокси-4-R-3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-1-фенилэтан-1-оны (VII-X):



R = C_6H_5 (VII), 4- CH_3O (VIII), 4- $Cl-C_6H_5$ (IX), 2-фурил(X)

РСА монокристалла 1-[6-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-5-ил] этанона (VI) позволил определить пиррольный и пиридиновые азотные атомы гетероцикла. Алкилирование феноцилбромидом протекает по пиридиновому азоту, так он обладает, большей нуклеофильностью и основностью.

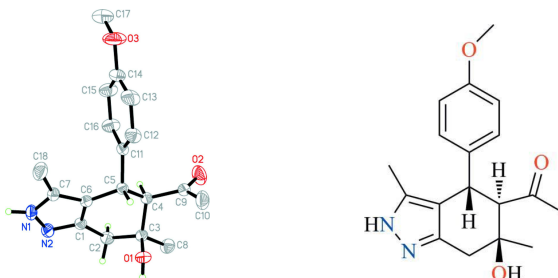
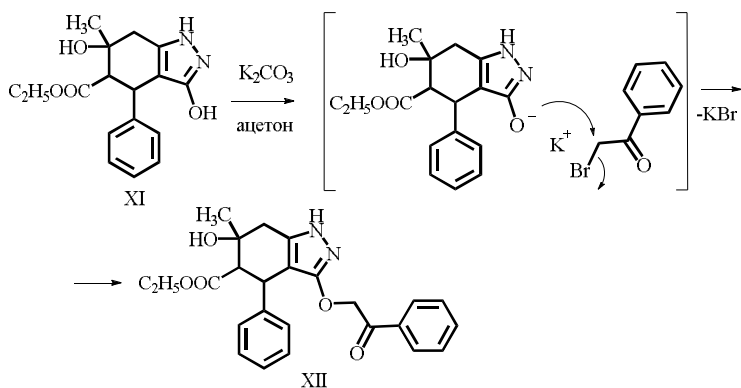


Рис.5 Молекулярная структура соединения (VI)

В ИК спектрах соединений (VII-X) отмечаются полосы поглощения валентных колебаний группы C=N в области 1640-1625 см⁻¹, карбонильных групп (C=O) ацетильного заместителя и ароматического кетона при 1702-1676 см⁻¹, гидроксильной группы при 3390-3410 см⁻¹. Полоса поглощения валентных колебаний вторично-аминной группы (NH), которая наблюдалась в ИК спектрах исходных соединений, в спектрах соединений (VII-X) отсутствует.

В ЯМР ¹H спектрах соединений (VII-X) слабополюный синглет водорода NH группы тоже отсутствует. Сигналы метильных протонов проявляются в виде синглетов при 1,22, 1,39 и 1,99 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений сигналы углеродов, подтверждающие введение в гетероцикл феноцильной группы, легко обнаруживаются из сравнения ¹³C спектров исходных соединений: сигналы с химическим сдвигом 55,32 м.д. соответствует углероду CH₂ группы, 194 м.д. углероду C=O кетонной групп.

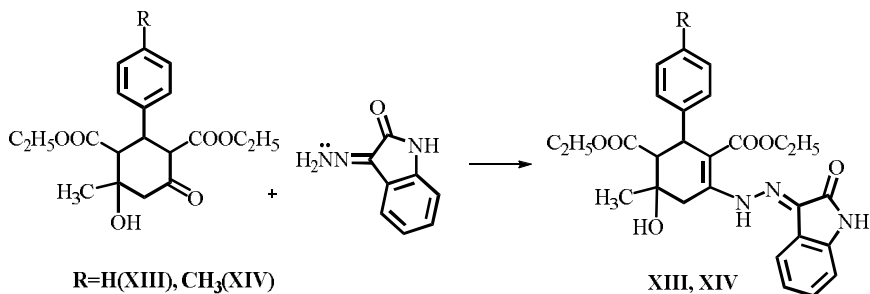
Взаимодействие феноцилбромид с 3,6-дигидрокси-6-метил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-карбоксилатом (XI) в кипящем ацетоне и в присутствии K₂CO₃ приводит к продукту О-алкилирования – этил 6-гидрокси-6-метил-3-(2-оксо-2-фенилэтокси)-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-карбоксилату (XII)



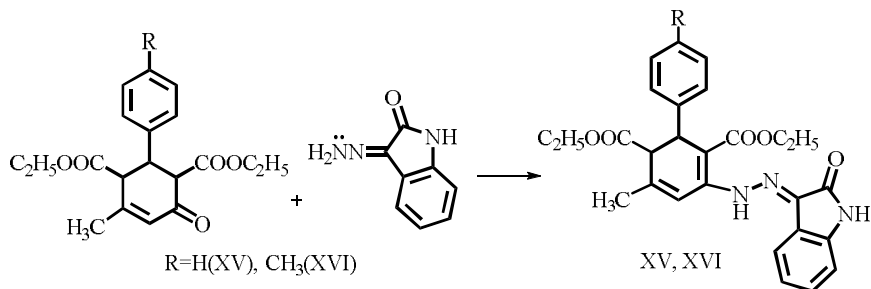
Так как гидроксильная группа обладает кислотными свойствами, действием основания образуется анион. Отрицательный заряд больше рассредоточен на атоме кислорода, как на более электроотрицательном элементе. С другой стороны, ацетон, являясь полярным апротонным растворителем, благоприятствует разделению ионной пары $O^- // K^+$, тем самым способствуя O-алкилированию. В масс спектре соединения (XII) присутствует основной пик (434), соответствующий молекулярному иону.

5. Реакции гидразона изитина с диэтоксикарбонилзамещенными гидроксциклогексан(ен)онами

Нами установлено, что взаимодействие диэтил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксо-циклогексан-1,3-дикарбоксилатов с гидразоном изитина приводит к диэтил-3-гидрокси-3-метил-5-(2-(2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-1,2,3,4-тетрагидро-[4'-R-1,1'-би-фенил]-2,6-дикарбоксилатам (XIII, XIV) (выходы 83-87 %)



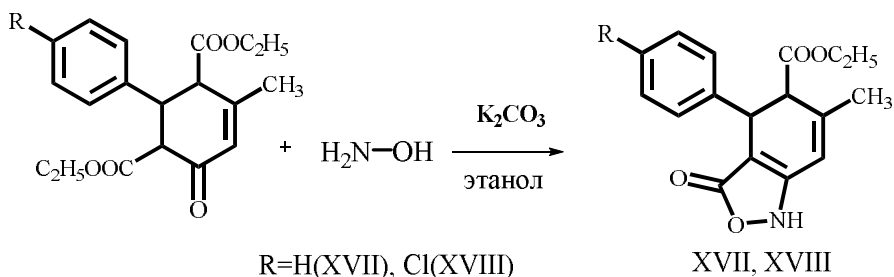
Также изучены реакции гидразона с диэтил- 5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилатами . Эти соединения содержат α , β -непредельный кетонный фрагмент, по C=C связи которого возможно нуклеофильное присоединение аминов.



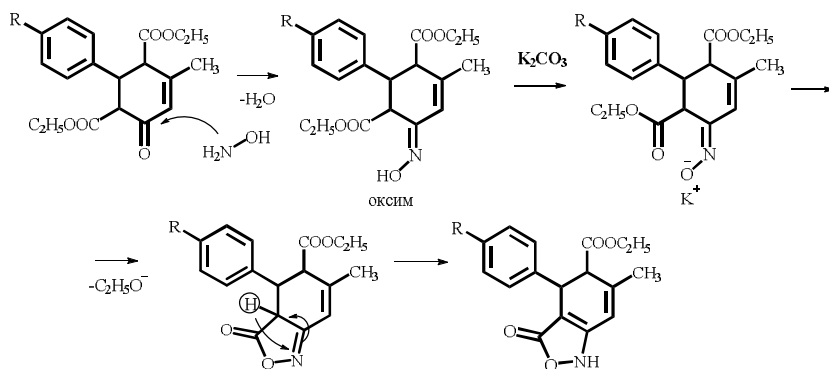
Установлено, что первичная аминная группа гидразона взаимодействует с кетонной группой алицикла с образованием соответствующего енамина. Следовательно, аза-Михаэлевское присоединение по кратной C=C связи не происходит. Продукты реакций диэтил-3-метил-5-(2-(2-оксоиндолин-3-илиден) гидразинил)-1,2-дигидро[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилаты (XV, XVI) выделены с выходами 69-72 %. Нами установлено, что скорость взаимодействия гидразона изатина при использовании каталитических количеств соляной кислоты возрастает. Структура синтезированных соединений (XV, XVI) доказана с помощью ИК-, ЯМР-спектроскопии.

6. Реакция диэтил 2-R-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с гидроксиламином

Гидроксиламин является удобным и доступным синтоном для синтеза гетероциклических соединений. Если реакция 2,4-диацетил 3-R-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с гидроксиламином приводит к соответствующим изоксазолам, то с диэтил-2-R-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатами образуются оксимы. Учитывая выше изложенное, нами изучена конденсация диэтил- 5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилатов гидроксиламином в присутствии карбоната калия. Реакция сопровождается образованием этил 6-метил-3-оксо-4-арил-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]изоксазол-5-карбоксилатов (XVII, XVIII).



Вероятно, в начале образуется оксим; затем избыток карбонат калия переводит гидроксигруппу в анионную форму, тем самым увеличивая нуклеофильность последнего; в заключительной стадии происходит внутримолекулярная циклизация.

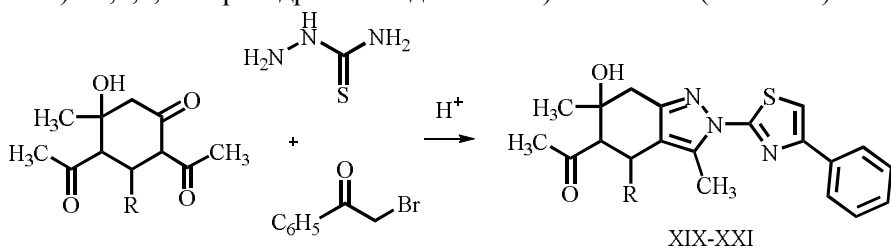


Строение синтезированных соединений установлено методами ЯМР ^1H – и ^{13}C спектроскопии.

7. Трехкомпонентная конденсация диацетил (диэтоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов с тиосемикарбазидом и фенацилбромидом.

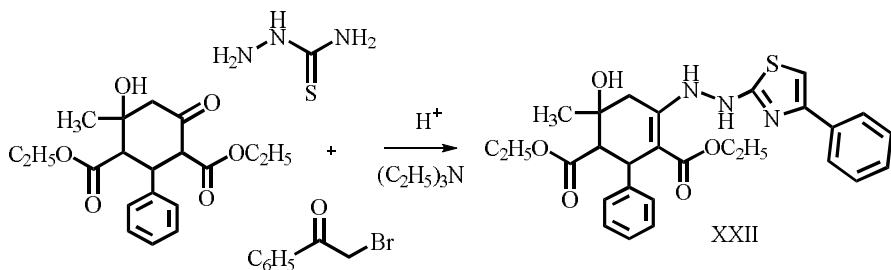
В последнее время резко возрос интерес химиков – органиков к многокомпонентным одnoreакторным реакциям, которые в современной органической химии представляют возможность осуществления одностадийного синтеза сложных молекул без выделения промежуточных соединений, при этом явно уменьшаются лабораторные усилия, расход реагентов и растворителей для синтеза.

Многокомпонентные реакции являются синтетической стратегией будущего. С целью разработки новых направлений синтеза основе исследуемых диацетил (диэтоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов, впервые проведена их трехкомпонентная конденсация с участием фенацилбромида и тиосемикарбазида. В результате получены новые тиазол-индазольные гетероциклические системы 1-(6-гидрокси-3,6-диметил-4-арил-2-(4-фенилтиазол-2-ил) - 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-ил)этан-1-оны (XIX-XXI).



R = C₆H₅-(XIX), 4-CH₃O-C₆H₄-(XX), фурил-2-(XXI)

Трехкомпонентная конденсация уже с участием диэтил 2-фенил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (II) тиосемикарбазида и фенацилбромида в присутствии триэтиламина завершается образованием диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-(2-(4-фенилтиазол-2-ил)гидразоно) циклогексан-1,3-дикарбоксилата (XXII) (выход 79 %).



8. Определение чувствительности бактерий к некоторым синтезированным соединениям.

Испытания антимикробного действия некоторых синтезированных новых химических соединений проводили диско-диффузи-

онным методом и методом серийных разведений на базе кафедры микробиологии и иммунологии Азербайджанского Медицинского Университета.

Таблица 1. Антимикробное действие синтезированных новых соединений.

| Тест культуры | Время экспозиции (мин) | Вещества | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|---|---|-----------------------|---|---|---|------------------------|---|---|---|------------------------|---|---|---|
| | | (III) (образец №1) | | | | (XII) (образец №2) | | | | (XVII) (образец №3) | | | | (XXII) (образец №4) | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <i>St. Aureus</i> | 10 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | + | + |
| | 20 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | + |
| | 40 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | + |
| | 60 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | + |
| <i>Ps. Aeruginosa</i> | 10 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | + | + |
| | 20 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + |
| | 40 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + |
| | 60 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + |
| <i>E. coli</i> | 10 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + |
| | 20 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + |
| | 40 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + |
| | 60 | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - | - | + |
| <i>C. albicans</i> | 10 | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | + | + |
| | 20 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | + | + |
| | 40 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + |
| | 60 | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + |

Примечание : 1 (1:100) , 2 (1:200), 3 (1:400), 4 (1:800) соотношение разведения

При определениях чувствительности методом серийных разведений испытуемые вещества брали в виде 1%-ного спиртового раствора. Были изучены их разведения в следующих концентрациях:

1:100, 1:200, 1:400, 1:800. В качестве тест - культур брали грам-положительный (золотистый стафилококк), грам-отрицательные бактерии (кишечная палочка, синегнойная палочка) и дрожжеподобный гриб рода *кандида*. В качестве питательной среды использовали МПАС рН 7,2-7,4, а для *кандида* - среда *Сабуро*. Микробная загрузка во всех испытаниях составляла 1 млрд. микробных тел на 1 мл, из которой в каждую пробирку добавляли по одной капле. Высевы проводились через каждые 10, 20, 40, 60 минут воздействия. Для сравнительного изучения активности исследуемых препаратов в качестве контроля брали известные препараты (этиловый спирт, риванол, фурациллин, нитрофунгин). В результате испытаний было установлено, что сильные антимикробное действие оказывают образцы 2 и 4. Как видно из таблицы 1 образец 4 при разведении 1:400 убивает кишечные палочки за 10 минут, стафилококки и сине-зеленые гнойные палочки за 20 минут, кандиду за 40 минут. Образец 2 убивает стафилакокки за 20 минут даже при разведении 1:800. Длинный латентный период антимикробного действия можно объяснить неодинаковым количеством мембран, окружающих те активные центры, с которыми взаимодействуют испытанные соединения. Увеличение эффективности действия препаратов с разбавлением доказывает хорошую проходимость через мембраны клеток. Самое важное то, что независимо от содержания различных функциональных групп, они эффективны против всех микроорганизмов. Полученные данные показывают, что бактерицидное действие препаратов связано с их угнетающим влиянием на образование клеточной стенки микроорганизмов, денатурацией белка, нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны, с торможением важных для жизнедеятельности бактерий ферментов.

ВЫВОДЫ

1. Реакцией N -изобутилэтилендиамина с диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатом впервые осуществлен синтез соединения с диазаспироциклическим каркасом. Методом РСА установлено наличие внутримолекулярных водородных связей двух О-Н...N и N-Н...О видов,

диэкваториальное положение этоксикарбонильных заместителей в циклогексановом кольце.

2. Установлено, что в результате реакции 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона с фенилгидразином при мольном соотношении 1:1 реагентов образуются продукты внутримолекулярной гетероциклизации и бис-конденсации фенилгидразина с участием оксогруппы алицикла и ацетильного заместителя. Методом РСА установлены молекулярные структуры продуктов реакции и выявлены внутри- и межмолекулярные водородные связи в них.
3. Аннелированные тетрагидро-2Н-индазольные производные, полученные на основе диацетил(диэтоксикарбонил)замещенных гидроксциклогексанонов и гидразингидрата, с целью выяснения направления их дальнейшей функционализации вовлекались в реакцию с фенацилбромидом в присутствии K_2CO_3 в кипящем ацетоне. Установлено, что в зависимости от строения индазолов реакции протекают как N- и O-алкилирование.
4. Реакции диэтил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и продуктов их дегидратации – диэтил-5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилатов с гидразоном изатина протекают как аминирование по наиболее активному центру – карбонильной группе алицикла, с образованием соответствующих циклогексен(диен)аминов .
5. Изучением реакций диэтил-5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[4'-R-1,1'-дифенил]-2,6-дикарбоксилатов с гидроксилмин гидрохлоридом впервые показано, что использование карбоната калия как основания способствует реализации направления гетероциклизации - получения этил-6-метил-3-оксо-4-арил-1,3,4,5-тетрагидробензо [с] изоксазол-5-карбоксилатов.
6. На основе трехкомпонентной конденсации диацетил (диэтоксикарбонил) замещенных гидроксциклогексанонов с тиосемикарбазидом и фенацилбромидом разработаны эффективные методы получения тиазольных производных, причем строение последних зависит от электрофильной активности карбонилсодержащих заместителей в циклогексановом кольце.
7. Среди синтезированных соединений выделены вещества, обладающие антимикробной активностью, превышающей актив-

ность препаратов сравнения.

**Основное содержание диссертации изложено в
следующих публикациях**

1. Магеррамов А. М., Исмиев А. И., Кадырова Н.А., Гаджиева К.Э., Аскеров Р. К., Потехин К. А. Кристаллическая структура диэтил-1-изобутил-9-гидрокси-9-метил-7- фенил-1,4-дiazаспиро[4,5]декан-6,8-дикарбоксилата $C_{25}H_{38}N_2O_5$ // Журнал структурной химии , 2013, т. 54 , № 6, с.1107-1109.
2. Ismiyev A. I., Gadirova N.A., Hajiyeva K.E., Askerov R. K., Potekhin K.A. (1R*,2R*,3S*,4R*)-Diethyl 4-hydroxy-4-methyl-2-(4-methylphenyl)-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylate // Acta Crystallographica Section E, 2013, E69, o 734, ISSN 1600-5368
3. Potekhin A.K., Askerov R.K., Hajiyeva K. E., Gadirova N.A., Nazarov S.I. rac-1-[6-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl]ethanone //Acta Crystallographica Section E, 2013, E69, o 243, ISSN 1600-5368
4. Исмиев А. И., Кадырова Н.А., Магеррамов А. М. Гидразон изатина в реакциях с диэтилциклогексанон и циклогексенон дикарбоксилатами // Вестник Бакинского Университета, 2014, №4, с. 21-25
5. Исмиев А. И., Кадырова Н.А., Аллахвердиев М.А., Магеррамов А. М. Синтез новых N-замещенных 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолов на основе 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанолона // Химические проблемы, 2015, № 4, с. 353-359
6. Исмиев А.И., Гулиева Н.А., Назаров Ш.И., Магеррамов А. М Трехкомпонентная конденсация диацетилзамещенных кетолов циклогексанового ряда с тиосемикарбазидом и фенацилбромидом // Химические проблемы, 2015, № 4, с. 428-431
7. Исмиев А.И., Гулиева Н.А., Нагиев Ф.Н., Магеррамов А.М. Синтез новых азотсодержащих производных диэтил -4- гидрокси-4-метил-2-арил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов // Химические проблемы, 2016, № 1, с.74-79
8. Исмиев А.И., Гулиева Н.А., Аскеров Р.К.,Нагиев Ф.Н.,Магеррамов А.М. Продукты взаимодействия фенилгидразина с диацетил-

замещенным β -кетолом циклогексанового ряда // Вестник Бакинского Университета ,2016, № 1, с.16-21

9. Исмиев А.И.,Кадырова Н.А., Маггеррамов А.М Взаимодействие этоксикарбонилзамещенных непредельных кетонов циклогексанового ряда с гидроксиламином /Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 89-cı ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların "Kimyanın Aktual Problemləri" VI Respublika Elmi Konfransının materialları. Bakı, 2012, 02-03 may, s. 95.
10. Исмиев А. И., Кадырова Н.А., Эйвазова Г.М., Маггеррамов А. М. Новые превращения диэтоксикарбонилзамещенных β -кетолов циклогексанового ряда /Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 90-cı ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların "Kimyanın Aktual Problemləri" VII Respublika Elmi Konfransının materialları. Bakı-2013, 02-03 May, s. 106-107.

***TSİKLOHEKSAN SIRASI AZOTLU POLİKARBONİLLİ
BİRLƏŞMƏLƏRİN SİNTEZİ VƏ ÇEVRİLMƏLƏRİ***

XÜLASƏ

Polikarbonilli tsikloheksan sırası birləşmələrinin müxtəlif quruluşlu azotlu nuklefillərlə reaksiyaları sistemli tədqiq edilmişdir. N-izobutil etilendiaminin dietil-4-hidroksi-4-metil-2-fenil-6-okso-tsikloheksan-1,3-dikarboksilatla reaksiyasından diazspirotsiklik quruluşlu birləşmənin sintez üsulu təklif olunmuşdur. Aşkar olunmuşdur ki, 3-fenil-2,4-asetil-5-hidroksi-5-metiltsikloheksanonun fenilhidrazinlə 1:1 mol nisbətindəki reaksiyası nəticəsində molekul daxili heterotsiklləşmə, alitsikl karbonili və asetil qrupları üzrə bis-kondensləşmə məhsulları alınır. Diasetil(dietoksikarbonil)əvəzli hidrositsikloheksanonlar və hidrazin hidrat əsasında alınan annelə olunmuş tetrahidro-2H-indazol törəmələrinin fenasilbromidlə funksionallaşma reaksiyası öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, indazolların quruluşundan asılı olaraq N- və O-alkilləşmə məhsulları alınır. Müəyyən olunmuşdur ki, dietil-2-aril-6-hidroksi-6-metil-4-okso-tsikloheksan-1,3-dikarboksilatların və onların dehidratlaşma məhsulları - dietil-5-metil-3-okso-1,2,3,6-tetrahidro-[4'-R-1,1'-difenil]-2,6-dikarboksilatların izatin hidrazonu ilə reaksiyaları alitsikl karbonili üzrə müvafiq tsikloheksen(dien)aminlərin əmələ gəlməsi ilə gedir. Dietil-5-metil-3-okso-1,2,3,6-tetrahidro-[4'-R-1,1'-difenil]-2,6-dikarboksilatların hidroksilamin hidroxloridlə reaksiyalarının tədqiqi göstərmişdir ki, K₂CO₃-dən əsas kimi istifadə edildikdə reaksiya etil-6-metil-3-okso-4-aril-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]izoksazol -5-karboksilatların alınması ilə heterotsiklləşmə istiqamətində gedir. İlk dəfə olaraq diasetil (dietoksikarbonil)əvəzli hidrositsikloheksanonların tiosemikarbazid və fenasilbromidlə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları aparılmış və tsikloheksan halqası ilə əlaqəli tiazol nüvəli birləşmələrin sintez üsulu təklif edilmişdir. Sintez edilən birləşmələrin quruluşunun tsikloheksan halqasındakı karbonilli əvəzedicilərin elektrofil xassələrindən asılı olduğu müəyyən olunmuşdur. Sintez edilən birləşmələrin bəzilərinin antimikrob fəallığa malik olduğu aşkar olunmuşdur.

Guliyeva Narmina Arturovna

**THE SYNTHESIS AND CONVERSIONS OF NITROGEN
CONTAINING POLYCARBONIL COMPOUNDS OF
DERIVATIVES OF CYCLOHEXANE**

SUMMARY

The reactions of polycarbonylic cyclohexane compounds and nitrogenous nucleophiles of different structures were systematically studied. The method of synthesis of compound with diazaspicyclic structure from the reaction of N-isobutyl ethylenediamine with diethyl-4-hydroxy-4-methyl-2-phenyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylate was proposed. It was revealed that in the result of the reaction of 3-phenyl-2,4-acetyl-5-hydroxy-5-methylcyclohexanone with phenylhydrazine in the 1:1 molar ratio are received the products of intramolecular heterocyclization, bis-condensation over alicyclic carbonyl and acetyl groups. The functionalization reaction of phenacylbromide with annelated derivatives of tetrahydro-2H-indazole, received on the basis of diacetyl(diethoxycarbonyl)substituted hydroxy-cyclohexanones and hydrazine hydrate, was studied. It was found that, depending on the structure of indazoles, the N- and O-alkylation products are received. It was determined that the reactions of diethyl-2-aryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylates and their products of their dehydration - diethyl-5-methyl-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-[4'-R-1,1'-diphenyl]-2,6-dicarboxylates with isatin hydrazone are occurring over alicyclic carbonyl with appearance of certain cyclohexene(diene)amines. The investigation of the reaction of diethyl-5-methyl-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-[4'-R-1,1'-diphenyl]-2,6-dicarboxylates with hydroxylamine hydrochloride has shown that, in case of using the K_2CO_3 as base, the reaction occurs in the direction of receiving of ethyl-6-methyl-3-oxo-4-aryl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]isoxazole -5-carboxylates and hetero-cyclization. For the first time were performed the three-component condensation reactions of diacetyl (diethoxycarbonyl)substituted hydroxycyclohexanones with thiosemicarbazide and phenacylbromide, and was proposed the method of synthesis of compounds with cyclohexane ring connected with thiazole nucleus. It was determined that the structure of synthesized compounds is depending on electrophilic features of carbonylic substituents of cyclohexane ring. It was found that some of synthesized compounds have the antimicrobial activity.

