

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**PIRAZOL, N-BENZİL, N-ALLİL ANİLİN TÖRƏMƏLƏRİ,
ONLARIN METAL KOMPLEKSLƏRİNİN SİNTEZİ VƏ
TƏDQIQI**

İxtisas: 2306.01 – Üzvi kimya

Elm sahəsi: Kimya

İddiaçı: **İbadulla Həsən oğlu Mahmudov**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikasının Elm və Təhsil Nazirliyi akademik Ə.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunun "Fizioloji faal üzvi birləşmələr" və Bakı Mühəndislik Universitetinin Kimya mühəndisliyi elmi-tədqiqat laboratoriyalarında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbərlər:

- kimya elmləri doktoru, professor
Əfsun Rəzzaq oğlu Sucayev
- kimya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Yusif Əfrəddin oğlu Abdullayev

Rəsmi opponətlər:

- kimya elmləri doktoru, akademik
Əjdər Əkbər oğlu Məcidov
- kimya elmləri doktoru, professor
Eldar Hüseynqulu oğlu Məmmədboyli
- kimya elmləri doktoru, professor
Mələhət Müsrət qızı Qurbanova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik Y.Məmmədaliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən ED 1.16 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:

kimya elmləri doktoru, akademik
Vaqif Məhərrəm oğlu Abbasov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

kimya elmləri doktoru, dosent
Lələ Məhəmməd qızı Əfəndiyeva

Elmi seminarın sədri:

kimya elmləri doktoru, dosent
Namiq Qürbət oğlu Şıxaliyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Son zamanlar bir çox global xəstəliklərin əhatə dairəsinin genişlənməsi və çox vaxt bu xəstəlikləri törədən bakteriya, göbələk və virusların mövcud dərmanların təsirinə uyğunlaşması nəzərə alınaraq dünya alimləri və tədqiqatçıları mövcud analoqlarından daha təsirli dərman maddələrinin, farmakoloji preparatların və bioloji əlavələrin sintezini genişləndirməklə əczaçılıq sənayesinin inkişafını əsas hədəflərdən biri kimi seçiblər.

Ən son ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, yeni yaradılan dərman maddələrinin tərkibində rast gəlinən, olduqca əhəmiyyətli olan azotlu birləşmələr¹, ələlxüsus onların heterotsiklik törəmələri təkcə farmakologiyada deyil, digər sahələrdə: aqrokimya, texnika, polimer sahəsində sintetik materialların hazırlanmasında geniş istifadə olunur. Azot atomlarının molekula təsiri dərman maddələrinin tərkibində hidrogen rabitələrinin və polyarlığın yaranmasına səbəb olur. Dərman maddələrinin fizioloji fəallığına azot atomlarının böyük təsiri vardır və bu səbəbdən dərman maddələrində bu atomun olması olduqca vacib sayılır. Bütün bunları nəzərə alsaq azot atomu və birləşmələri müxtəlif birləşmələrin sintezində geniş istifadə olunur.

Dünya ədəbiyyatında bu istiqamətdə kifayət qədər elmi araşdırma tapmaq mümkündür. Qeyd olunan zərurəti nəzərə alan Aşqarlar Kimyası İnstitutunun alimləri də bu istiqamətdə müştərək beynəlxalq tədqiqatlara böyük önəm verirlər. Onlar hələ illər öncə apardıqları tədqiqatlar nəticəsində müəyyən etmişlər ki, aşqar məqsədilə sintez olunan bir çox azotlu üzvi maddələr sürtkü materiallarının istismar xassələrini yaxşılaşdırmaqla yanaşı, həmçinin bioloji fəallığa malikdir. Məsələn, aminotiol, aminospirt, hetarilsulfonamid və digər birləşmələr əsasında alınmış maddələrin sürtkü materialları üçün yüksək keyfiyyətli aşqar olmaqla yanaşı, eləcə də dezinfeksiyaedici, antiseptik, antialkohol,

¹Kaper, T. Stereoselective Synthesis of Tertiary Allylic Amines by Titanium-Catalyzed Hydroaminoalkylation of Alkynes with Tertiary Amines / T. Kaper, D. Geik, F. Fornfeist [et al.] // Chemistry – A European Journal, – 2022. v. 28, – p. 1-4.

keyləşdirici və sair xassələrə malik olması bir çox təşkilatlarda aparılan sınaqlar nəticəsində sübut edilmişdir².

Bununla belə bu ədəbiyyat məlumatı içərisində disiandiamid əsasında fizioloji fəallığa malik pirazol və digər aromatik amin törəmələrinin və onların metal komplekslərinin alınması, həmçinin bu birləşmələrin sintez reaksiyalarının nəzəri-təcrübi mexanizminin kompüter tədqiqinə, eyni zamanda ayrı-ayrı funksional xassələr kimi antioksidant və ferment-izofermentlər üzrə inhibitor fəallıqlarının öyrənilməsinə³, ümumiyyətlə, rast gəlinmir. Nəzərə alsaq ki, yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi tərkibində azot saxlayan heterotsiklik birləşmələrdən ibarət dərman maddələrinin alınması və tətbiqi istiqamətində elmi tədqiqatlar getdikcə genişlənir, onda dissertasiya işinin mövzuna uyğun olaraq pirazol və digər aromatik amin əsaslı fizioloji fəallığa malik birləşmələr və onların metal komplekslərinin sintezi, kompüter-təcrübi tədqiqi, onların əsasında yeni, daha təsirli fizioloji fəal maddələrin yaradılması aktualıq kəsb edir⁴, o zaman bu istiqamətlərdə əldə edilən təcrübələr də tərkibində müxtəlif funksional qruplar olan antioksidantlar və yüksək bioloji fəallığa malik yeni heterotsiklik birləşmələrin sintezi üçün ciddi əsas yaradır. Yuxarıda qeyd olunanlara görə, həm sürtkü materiallarının oksidləşməsinin qarşısını alan, eyni zamanda yüksək fizioloji fəallığa malik maddələr hesab olunan N-benzil-, N-allylanilin, triazin⁵, pirazol əsaslı yeni heterotsiklik birləşmələrin sinte-

²Hou, L. Trinuclear-based Copper(I) Pyrazolate Polymers: Effect of Trimer π -Acid-Halide/Pseudohalide Interactions on the Supramolecular Structure and Phosphorescence / L. Hou, W.-J. Shi, Y.-Y. Wang [et al.] // Inorganic Chemistry, – 2011. v. 50, – p. 261-270.

³Pedrood, K. Design, synthesis, characterization, enzymatic inhibition evaluations, and docking study of novel quinazolinone derivatives / K. Pedrood, M. Sherafati, M. Mohammadi-Khanaposhtani [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules, – 2021. v. 170, – p. 1-12.

⁴Igashira-Kamiyama, A. Syntheses, Structures, and Magnetic Properties of Tetramanganese (III) and Hexamanganese(III) Complexes Containing Derivative of Biguanidate Ligand: Ferromagnetic Interaction via Imino Nitrogen / A. Igashira-Kamiyama, T. Kajiwara, M. Nakano [et al.] // Inorganic Chemistry, – 2009. v. 48, – p. 11388-11393

⁵Shixaliyev, N.Q. Halogen-bonded tris (2, 4-bis (trichloromethyl)-1,3,5-triazapentadienato)-M (III) [M=Mn, Fe, Co] complexes and their catalytic activity in the peroxidative oxidation of 1-phenylethanol to acetophenone / N.Q. Shixaliyev, A.V.

zi, tədqiqi və tətbiqi sahələrinin tapılmasının nəzəri əsaslarının işlənib-hazırlanması aktualıq və fənlərarası (multidissiplinar) əhəmiyyət kəsb etməklə, elmi tədqiqatların keyfiyyətə yeni mərhələdə davamını şərtləndirir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın obyektı müxtəlif alifatikhallogenid törəmələri, aminlər, benzaldehid, sianobirləşmələr və keçid metal duzları olmuşdur. Bu reaksiya qabiliyyətli birləşmələr əsasında fizioloji fəal təsirlərə malik olan ikili aminlər, o cümlədən tərkibində triazin halqası olan heterotsiklik maddələr və molekulda pirazol halqası saxlayan metal kompleksləri sintez edilmişdir.

Tədqiqat predmeti olaraq alınan çoxfunksiyalı birləşmələrin molekulyar strukturunun formalaşmasında qeyri-kovalent rabitələrin, π -stekinq qarşılıqlı təsirlərin və hidrogen əlaqəsinin rolu, eyni zamanda bir tərəfdən karbohidrogenlərin mikrobioloji zədələnməsinə qarşı biosid və oksidləşməsinə qarşı antioksidant xassələri, digər tərəfdən molekulyar dokinq yolu ilə ferment və onların izoformaları üzrə inhibitor fəallıqları tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Zərif üzvi sintez və müasir kompüter proqram təminatlarının imkanlarından istifadə edərək pirazol və digər aromatik aminlərdən ibarət yeni heterohalqalı birləşmələrin sintezi, bəzi reaksiyaların mexanizminin kompüter-eksperimental tədqiqi, fizioloji fəallıqlarının – antioksidant, ferment-izofermentlər üzərindəki inhibitor təsirləri, onlar əsasında dərman maddələrin və bioloji əlavələrin yaradılmasının elmi əsaslarının işlənib-hazırlanması üçün məqsədyönlü və sistematik araşdırmalar aparmaq dissertasiya işinin əsas məqsədi olmuşdur. Bu məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı məsələlərin həlli nəzərdə tutulmuşdur:

- N-benzil-, N-allilanilin törəmələrinin çıxımının əsaslı şəkildə artırılmasına səbəb olan əlverişli sintez üsulunun işlənilməsi;
- birmərhələli üçkomponentli sinxron kondensləşmə əsasında 2-(4-amino-6-fenil-1,2,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden)-malononitrilin və eləcə də pirazol əsaslı yeni metal komplekslərinin sintezi, alınan yeni maddələrin müasir fiziki-kimyəvi analiz üsulları ilə müfəssəl struktur təhlillərinin aparılması;

- bəzi reaksiyaların nəzəri-təcrübi mexanizminin Funksional Sıxlıq Nəzəriyyəsi (Density Functional Theory – DFT) hesablamaları ilə kompüter-kimyəvi tədqiqi;

- bütün yeni metal komplekslərin stirolun benzaldehydə peroksid oksidləşməsində katalitik fəallığının tədqiqi;

- sintez edilmiş N-benzil-, N-allililinin törəmələrinin antioksidant xassələrinin kinetik üsulla model reaksiyalarda tədqiqi;

- bəzi nümunələrin M-8 yağı və soyuducu mayelərdə mikrobioloji zədələnməyə qarşı təsirinin öyrənilməsi;

- N-benzil-, N-allililinin törəmələrinin canlı orqanizmdə AChE ferment, CA I, II izofermentlər üzrə yüksək inhibitor təsirlərinin molekulyar dokinq metodu ilə tədqiqatlarının yerinə yetirilməsi.

Tədqiqat metodları. Sintezlər əsasən ənənəvi zərif üzvi sintez üsulları ilə aparılmışdır. Alınan maddələrin kristal quruluşları Bruker APEX II CCD difraktometri ilə təsdiq edilmişdir. İQ spektral analiz Agilent Cary 630 FT-IR ilə, ^1H , ^{13}C NMR spektrləri Bruker 300 MHz cihazı ilə yoxlanılmışdır. Kütlə spektrləri (ESI-MS) ion şüalandırma qurğusu ilə təmin olunmuş (Varian 500-MS ion-kütlə spektrometr) cihaz, UV-udulma spektrləri Lambda 35 UV-vis spektrometri ilə çekilmişdir. Karbon, hidrogen və azotun element analizləri isə Portuqaliya Lissabon Universitetinin Super Texniki İnstitutun Mikroanalitik xidmət mərkəzində aparılmışdır.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar. Asan yolla və iqtisadi cəhətdən səmərəli üsulla yüksək çıxım və selektivliklə əldə olunan N-benzil- və N-allililinin törəmələrinin antioksidant və ferment-izofermentlər üzrə inhibitor xassələrinin həmin birləşmələrin quruluşundan asılılığının nəzəri əsasları yaradılmışdır.

Nəzəri-təcrübi mexanizmi kompüter hesablamaları ilə, quruluşu isə rentgen və Hirşfeld səth analizi ilə müfəssəl tədqiq edilmiş molekulda triazin halqası və müxtəlif funksional qrup saxlayan 2-(4-amino-6-fenil-1,2,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden)-malononitrilin ilk dəfə birmərhələli, üçkomponentli məqsədyönlü sintezinin katalizator iştirakı olmadan aparılmasının mümkünlüyü müəyyən edilmişdir.

Tərkibində pirazol halqası olan yeni metal komplekslərinin səmərəli sintezi üsulu işlənib hazırlanmış və müəyyən edilmişdir ki, alınan komplekslərin koordinasiya mühiti və supramolekulyar kimyası metal atomlarının təbiətindən və reaksiya şəraitindən asılıdır. Pirazol əsaslı

komplekslərin stirolun benzaldehidə peroksid oksidləşməsində katalitik fəallığı öyrənilən zaman isə məlum olmuşdur ki, ənənəvi katalizatorlardan fərqli olaraq optimal şəraitdə götürülən 4 yeni kompleksin katalitik təsirindən məqsədyönlü məhsul kimi benzaldehidin çıxımı 80%-ə qədər artır. Bu komplekslərin aktivliyi nəzərə alınaraq onların daha təsirli antioksidant və biosid xassələrinin quruluşları ilə əlaqədar olması müqayisəli şəkildə izah edilmişdir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

–Fizioloji fəallığa malik N-benzil-, N-allilanilin törəmələrinin məqsədyönlü və əlverişli sintez üsulları işlənib hazırlanmış, məqsədli birləşmələrin çıxım və selektivliyinin əsaslı şəkildə artırılması üçün optimal şərait tapılmışdır⁶;

–zərif üzvi sintez üsulları və kompüter kimyasının ən son imkanlarından istifadə etməklə birmərhələli üçkomponentli reaksiya vasitəsilə molekulda triazin halqası və müxtəlif funksional qrup saxlayan 2-(4-amino-6-fenil-1,2,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden)-malononitril sintez edilmiş⁷ və X-ray, Hirşfeld səth analizi ilə struktur təhlilləri aparılmış və müəyyənəşdirilmişdir ki, iki müstəqil molekul (I və II) və asimmetrik vahiddə bir dimetilformamid həlledici molekulunu ilə monoklinik P2₁/c fəza qrupunda rasemat kimi kristallaşır. Hər iki molekul (I və II) triazin halqalarının fenil halqasına bağlandığı karbon atomlarında stereofəallığa malikdir;

–ilk dəfə olaraq katalizator olmadan bir mərhələdə üçkomponentli kondensləşmə ilə tetrahidro-s-triazinin sintezi reaksiyası üçün DFT hesablamaları ilə nəzəri proqnozlar təcrübi olaraq test edilmiş, kvant kimyəvi hesablamalarla həmin kimyəvi reaksiyaların simulyasiyası baxımından əhatəli nəzəri-təcrübi araşdırmalar aparılmış və mühüm nəticələr əldə olunmuşdur. Kompüter simulyasiyası ilə əldə olunan daha mülayim şəraitdə və atom qənaətcil üsul ilə sintez olunması bu

⁶Mahmudov, I. Synthesis and inhibition profiles of N-benzyl- and N-allyl aniline derivatives against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase – A molecular docking study / I. Mahmudov, Y. Demir, Y. Sert [et al.] // Arabian Journal of Chemistry, – 2022. v. 15, – p. 103645.

⁷Mahmudov, I. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 2-(4-amino-6-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin-2-ylidene)malononitrile dimethylformamide hemisolvate / I. Mahmudov, Z. Atioglu, M. Akkurt [et al.] // Acta Crystallographica Section E, – 2022. v. 78, – p. 779-784.

işin önəmini daha da artırmışdır;

–tədqiqat zamanı fərqli əvəzolunmuş və halqa böyüklüyünə sahib pirazol əsaslı birləşmələrin yeni metal kompleksləri sintez edilmiş, müasir fiziki-kimyəvi analiz üsulları ilə struktur təhlilləri aparılmış, beynəlxalq axtarış proqramları ilə dünya ədəbiyyatlarında indiyə qədər məlum olmadıqları təsdiqlənmişdir. Yeni tetranüvəli Co(II/III) (IX) və mononüvəli Ni(II) (X) və Cu(II) (XI və XII) komplekslərini sintez etmək üçün 1H-pirazol fraqmenti olan 1,3,5-triazopentadienil xelatlaşdırıcı liqanddan uğurla istifadə edilmişdir⁸. Metal ionunun həm 1,3,5-triazopentadienillərin imin azot atomları ilə əlaqələndirildiyi əksər hallardan fərqli olaraq, kobalt və mis ionları bir 1H-pirazol azot atomu və 1,3,5-triazopentadienil halqasının mərkəzi azot atomu ilə əlaqələndirilir. Müəyyən edilmişdir ki, alınan komplekslərin koordinasiya mühiti və supramolekulyar kimyası metal atomlarının təbiətindən və reaksiya şəraitindən asılıdır;

–pirazol əsaslı komplekslərin stirolun benzaldehyd peroksid istirakında oksidləşməsində katalitik fəallığı öyrənilmişdir. Oksidləşmə tipi, stirol və katalizatorun mol nisbəti, reaksiyanın temperaturu, zamanı və katalitik aktivliyinin tədqiqindən məlum olmuşdur ki, optimal şəraitdə dörd yeni kompleksin katalitik təsirindən məqsədyönlü məhsul kimi benzaldehydin yüksək çıxımı 80 %-ə qədər artmışdır;

–sintez edilmiş birləşmələrin antioksidant xassələri kinetik üsulla model reaksiyalarda araşdırılmışdır⁹. Məlum olmuşdur ki, sintez edilmiş birləşmələr karbohidrogen oksidləşməsinin effektiv inhibitorlarıdır. Həmçinin araşdırma zamanı o da məlum olmuşdur ki, N-benzil-, N-alil-lanilin törəmələrinin içərisində bəzi nümunələr M-8 yağı və soyuducu mayelərdə mikrobioloji zədələnməyə qarşı biosid xassə göstərir;

Bəzi qlobal xəstəliklərlə əlaqəli (Epilepsiya, Altsheymer və digər nevroloji xəstəliklər) metabolik fermentləri inhibirə edən yeni nəsil inhibitorlar yaradılmışdır.

⁸Mahmudov, I. Co(ii/iii), Ni(ii) and Cu(ii) complexes with a pyrazole-functionalized 1,3,5-triazopentadiene: synthesis, structure and application in the oxidation of styrene to benzaldehyde / I. Mahmudov, A.V. Gurbanov, L.M.D.R.S. Martins [et al.] // New Journal of Chemistry, – 2023. v. 47, – p. 10826-10833.

⁹Махмудов, И.Г. Синтез и антиоксидантные свойства производных пиразола и их металлокомплексов // Journal of Baku Engineering University: Chemistry and Biology, – 2022. v. 6, – c.170-176.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti. Əsasən siandiamid, xlorid turşusu və duzlar (mis (II) xlorid dihidrat, mis (II) asetat monohidrat və kobalt (II) asetat tetrahidrat) əsasında bəzi pirazol törəmələrinin metal komplekslərinin sintezi üçün səmərəli üsul hazırlanmışdır. Sintez olunmuş yeni birləşmələrin fizioloji fəallıqlarının antioksidant və ferment-izofermentlər üzərində inhibitor təsirlərinin molekulda halqa böyüklüyü, funksional əvəzolunma və ya hetero atom təsirindən asılılığı müəyyənləşdirilmişdir.

N-benzil-, N-allilanolin törəmələri canlı orqanizmdə asetilxolinesteraza (AChE), Karbon Anhidraz I və II (CA I, II) izofermentlər üzrə yüksək inhibitor təsirlərə malikdir və çoxsaylı analizlər, o cümlədən “molekulyar dokinq” tədqiqatları nəticəsində məlum olmuşdur ki, gələcəkdə bu inhibitorların ayrı-ayrı funksional qrupa malik nümayəndələri epilepsiya, şəkərli diabet, onikibarmaq bağırsaq və mədə xoraları, qlaukoma, Altsheymer və nevroloji xəstəliklərə qarşı potensial dərman maddələri kimi istifadə oluna bilər.

Aprobasiası və tətbiqi. Dissertasiya mövzusu üzrə 15 elmi əsər çap olunmuşdur, onlardan 5-i məqalə (2-i tək müəllifli məqalə), qalanları tezisdır. Məqalələrin 3-ü “Klariveyt Analitiks” şirkətinin Elmi İnformasiya İnstitutunun (İSİ) ISI Web of Knowledge axtarış sistemində referatlaşdırılmış, “Web of Science” və “Scopus” bazalarına daxil olan, Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının da tövsiyə etdiyi yüksək impakt faktorlu (Arabian Journal of Chemistry, İF=6.212; New journal of chemistry, İF-3.925 və Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications, 0.261) xarici jurnallarda çap edilmişdir.

Dissertasiya işinin əsas elmi və praktik yenilikləri, əldə olunan mühüm elmi nəticələr elmi konfrans, forum və elmi simpoziumlarda məruzə və müzakirə edilmişdir. O cümlədən:

- XXXII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» «Реактив – 2019», Посвящённая 80-летию со дня рождения академика АН Башкортостан Д.Р.Рахманкулова (Уфа, Россия, 5-6 сентября 2019);

- Gənc alim və mütəxəssis Şurasının Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının 75 illiyinə həsr olunmuş “Fundamental və tətbiqi elmlərin

müasir problemlərinin həllində multidissiplinar yanaşma” adlı II Beynəlxalq Elmi Konfransı (Bakı, Azərbaycan, 03-06 mart 2020);

- Gənc Tədqiqatçıların Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 98-ci ildönümünə həsr olunmuş V Beynəlxalq Elmi Konfransı (Bakı, Azərbaycan, 29-30 Aprel 2021);

- Second international bilateral Workshop on science between Dokuz Eylul University and Azerbaijan National Academy of Sciences (Baku, Azerbaijan, 18 November 2022);

- Akademik Əli Quliyevin 110 illik yubileyinə həsr olunmuş “Müxtəlif təyinatlı üzvi maddələr və kompozision materiallar” mövzusunda Respublika elmi konfransı (Bakı, Azərbaycan, 1-2 iyun 2022);

- Doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş “Kimya və kimya texnologiyası” adlı II Respublika elmi konfransı (Bakı, Azərbaycan, 4-5 may 2023);

- Gənc tədqiqatçıların Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 100-cü ildönümünə həsr olunmuş VII Beynəlxalq Elmi Konfransı (Bakı, Azərbaycan, 28-29 aprel 2023);

- Bakı Dövlət Universitetinin Neft kimyası və kimya texnologiyası kafedrasının 80 illiyik yubileyinə həsr olunmuş “Kimya və kimya texnologiyasında müasir yanaşmalar” mövzusunda Respublika elmi konfransı (Bakı, Azərbaycan, 14 dekabr 2023).

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Dissertasiya işi AR Elm və Təhsil Nazirliyi akademik Ə.M.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunun əsas elmi-tədqiqat planının bir hissəsi olub «Fizioloji fəal üzvi birləşmələr» laboratoriyasının prioritet fəaliyyət istiqamətlərinə uyğun yerinə yetirilmişdir.

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

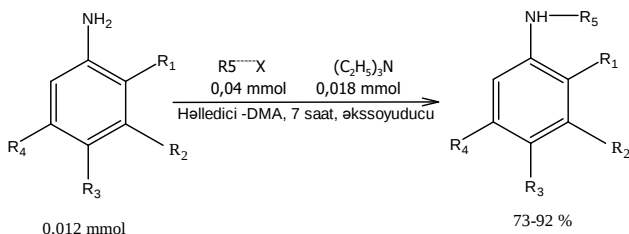
Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi. Dissertasiya işi 30 şəkil və 11 cədvəl də daxil olmaqla kompüterdə çap olunan 176 səhifədə öz əksini tapan “Giriş”, 3 fəsil, “Nəticələr”, dissertasiyada is-

tinad edilmiş 315 adda mənbənin daxil olduğu “İstifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı”, “Əlavələr” və “İxtisarlara və şərti işarələri siyahısı”ndan ibarətdir. Cədvəllər, şəkillər, ədəbiyyat siyahısı və əlavələr istisna olunmaqla dissertasiya işinin işarə ilə götürülmüş ümumi həcmi 166627 simvol, o cümlədən Giriş hissə – 15877 işarə, birinci fəsil – 45264 işarə, ikinci fəsil – 82721 işarə, üçüncü fəsil – 18231 işarə və nəticə – 4534 işarə təşkil edir.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

N-benzil- və N-allilanilin törəmələrinin sintezi və tədqiqi. Ərzaçılıq və sənaye baxımından əhəmiyyətli məhsullar olan N-benzil və N-allilanilin törəmələrinin çıxımı və selektivliyinin əsaslı artırılmasını şərtləndirən əlverişli sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır.

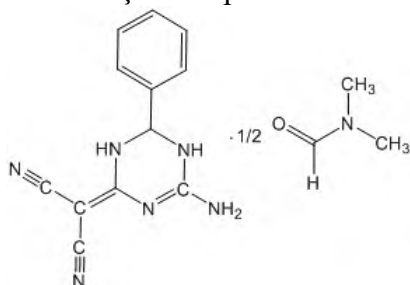
Bu birləşmələrin aşağıdakı sxem üzrə verilmiş reaksiyaya uyğun sintez prosesi həyata keçirilmişdir (Sxem 1) Alkil bromid və benzilxlorid alkülləşmə reaksiyası üçün substratlar kimi qəbul edilmiş və DMA-nın əkssoyutma vəziyyətində halogen ionlarının təmizləyicisi kimi trietilamin istifadə edilmişdir.



No		R_5-X	Birləşmələr	Çıxım(%)
I	$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_3=\text{Cl}$	$\text{R}_5=\text{Allil}, \text{X}=\text{Br}$	I	92
II	$\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_2=\text{Cl}$		II	88
III	$\text{R}_2, \text{R}_3=\text{H}, \text{R}_1, \text{R}_4=\text{Cl}$		III	78
IV	$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_1=\text{Cl}$		IV	81
V	$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_3=\text{Cl}$	$\text{R}_5=\text{Benzil}, \text{X}=\text{Cl}$	V	76
VI	$\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4=\text{H}, \text{R}_2=\text{Cl}$		VI	73

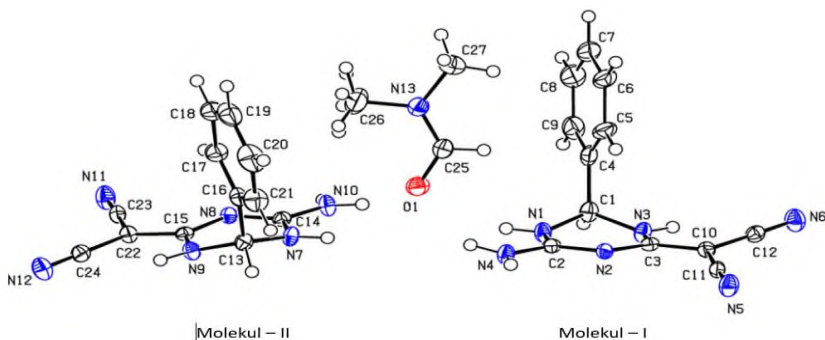
Sxem 1. N-benzil- və N-allilanilin törəmələrinin sintezi

2-(4-amino-6-fenil-5,6-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden)-malonitrilin sintezi, kristal quruluşu və Hirshfeld səth analizi. Əvəz edilmiş triazin törəmələri müxtəlif yollarla sintez edilə bilər. Ən çox yayılmış metod siyanurik xloridin nukleofil aromatik əvəzlənməsi, triazin halqasının əmələ gəlməsi üçün tsiklo yüklənmə reaksiyaları, üzvi siyanamidlərin və nitrillərin tsiklotrimerləşməsi və s.-dir. Xüsusilə, istifadə olunan birmərhələli çoxkomponentli reaksiya həm effektiv, həm də asan olur, bu da bir anda məqsədyönlü birləşmələri əldə etməyə imkan verir. Belə bir üsulla 2-(4-amino-6-fenil-5,6-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden)malonitril (VII) (E)-1-(amino (1H-pirazol-1-il) metilen) guanidinium xloridin benzaldehyd ilə malonitril iştirakında bir mərhələli çoxkomponentli reaksiyası ilə sintez edilmişdir (Sxem 2).



Sxem 2. 2-(4-amino-6-fenil-5,6-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden)malonitrilin qrafik formulu.

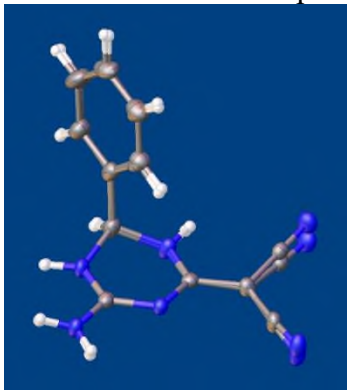
Tədqiq olunan birləşmə asimmetrik vahiddə iki müstəqil molekuldan (N1 ilə molekul I və N7 ilə II molekul) və bir dimetilformamid həlledici molekulundan ibarətdir. Şəkil 1 və 2-də asimmetrik vahiddə I və II molekulların 0,173 Å fərq ilə üst-üstə düşməsinə göstərir.



Şəkil 1. (VII) birləşməsinin molekulyar quruluşu

Hər iki molekulun I və II halqaları fenil halqa (I) üçün C4-C9 və

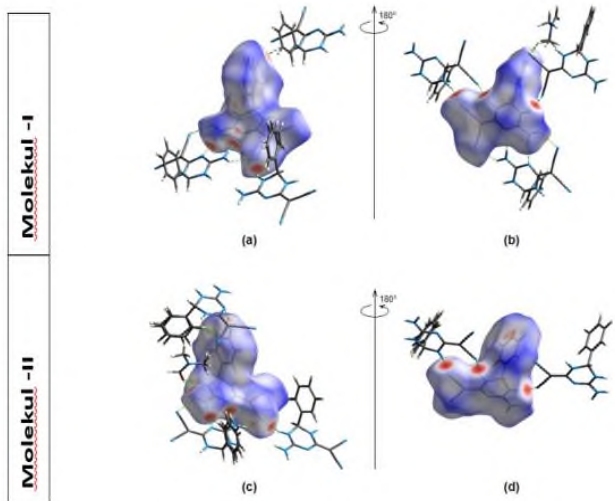
triazinin orta müstəvisi (II) üçün C16-C21, müvafiq olaraq, $86,8 (2)^\circ$ və $86,63 (9)^\circ$ dihedral bucaq əmələ gətirir. Hər iki rasemik molekulda I və II bir stereogenik mərkəz var və (I) atomları üçün C1 və (II) atomları üçün C13 ilə bağlı xiralıq mərkəz seçilmiş asimmetrik vahiddir. I və II molekullar normal həndəsi parametrlərinə malikdir.



Şəkil 2. Birləşmənin asimmetrik vahidində iki müstəqil molekulun (I və II) üst-üstə düşmə forması.

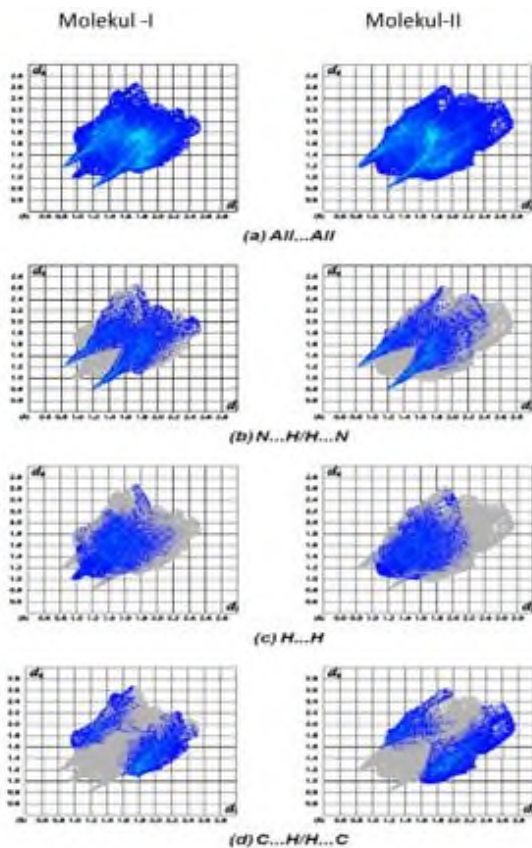
Kristalda I və II molekullararası $N-H \cdots N$ və $N-H \cdots O$ hidrogen rabitələri ilə həlledici dimetilformamid molekulu vasitəsilə paralel təbəqələrə bağlanır.

Hər iki molekul I və II üçün Hirşfeld səthləri Crystal Explorer17-dən istifadə edərək yaradılmışdır. I üçün şəkil 3 a,b və II üçün şəkil 4 c,d). $N-H \cdots N$ və $N-H \cdots O$ qarşılıqlı təsirləri də Hirşfeld səthlərində qırmızı ləkələr yaradır:



Şəkil 3. Birləşmənin I (a, b) və II (c, d) molekullarının üçölçülü Hirşfeld səthlərinin ön və arxa görünüşləri.

Şəkil 4-də birləşmənin I və II molekuluları üçün tam ikiölçülü barmaq izi qrafikləri verilmişdir. $N\cdots H/H\cdots N$ qarşılıqlı təsirləri (şəkil 4 b; I üçün 38,4%; II üçün 35,1%) $H\cdots H$ ilə kristallaşdırmada əsas amildir (şəkil 3 c; 28,1% I; II üçün 26,9%) və $C\cdots H/H\cdots C$ (şəkil 3 d; I üçün 23,4%; II üçün 26,3%) növbəti ən yüksək parametrləri təmsil edən qarşılıqlı təsirlər. I və II molekulaların müqayisəli zəif qarşılıqlı təsirlərinin faiz göstəriciləri $N\cdots C/C\cdots N$ (I üçün 3,7%; II üçün 5,5%), $N\cdots N$ (I üçün 2,6%; 1,9% üçün) təşkil edir. II), $O\cdots H/H\cdots O$ (I üçün 2,3%; II üçün 2,7%), $C\cdots C$ (I üçün 1,3%; II üçün 1,3%) və $O\cdots N/N\cdots O$ (I üçün 0,2%; II üçün 0,2%). Məlumatların müqayisəsi göstərir ki, I və II molekulalar olduqca oxşardır.



Şəkil 4. (VII) Birləşmənin I və II molekulları üçün tam ikiölçülü barmaq izi qrafikləri. (a) bütün qarşılıqlı təsirləri göstərən və (b) $N\cdots H / H\cdots N$, (c) şəklində təsvir edilmişdir. $H\cdots H$ və (d) $C\cdots H / H\cdots C$ qarşılıqlı təsirləri. Qiymətlər Hirşfeld səthində verilmiş nöqtələrdən ən yaxın daxili və xarici məsafələrdir (Å ilə).

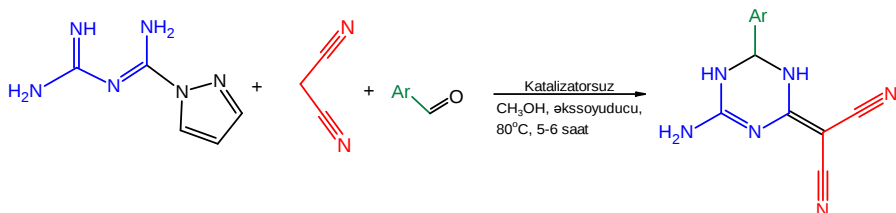
1,2,3,4-tetrahidro-1,3,5-triazin vahidi ilə iki əlaqəli birləşmə aşağıdakı kimidir: 3-(p-xlorofenil)-4-[(dimetil-4,6-piridil-2)metil]-4,6-difenil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidro-1,3,5-triazin və 1-[(3,4-dixlorofenil)metoksi]-1,6-dihidro-6,6-dimetil-1,3,5-triazin-2,4-diamin hidroxlorid 0,29-hidrat (B).

(A) kristalında 1,2,3,4-tetrahidro-1,3,5-triazin halqası müəyyən konformasiyasını nümayiş etdirir. Molekullarası $N\cdots H\cdots O$ hidrogen rabitəsi simmetriya mərkəzi ilə birləşən molekul cütlərini birləşdirir və səkkizbucaqlı kontur əmələ gətirir.

(B) kristalında dihidrotriazin nüvəsi N(5)-də protonlanır, burada

müsbət yüklü delokallaşma maksimum olur. N(4) üzərindəki bir H istisna olmaqla, N-dəki bütün H atomları ya $H\cdots N$, ya da $H\cdots Cl$ qarşılıqlı təsirlərində iştirak edir.

(E)-1-(amino(1H-pirazol-1-il)metilen)guanidinil aldehydlər və malononitril ilə tetrahidro-s-triazin törəmələrinə tsiklokondensləşməsinin DFT tədqiqi. Aşağıda göstərilən sxem üzrə tetrahidro-s-triazinlərdən istifadə edərək bir mərhələdə üçkomponentli sintez həyata keçirilmişdir (Sxem 3):

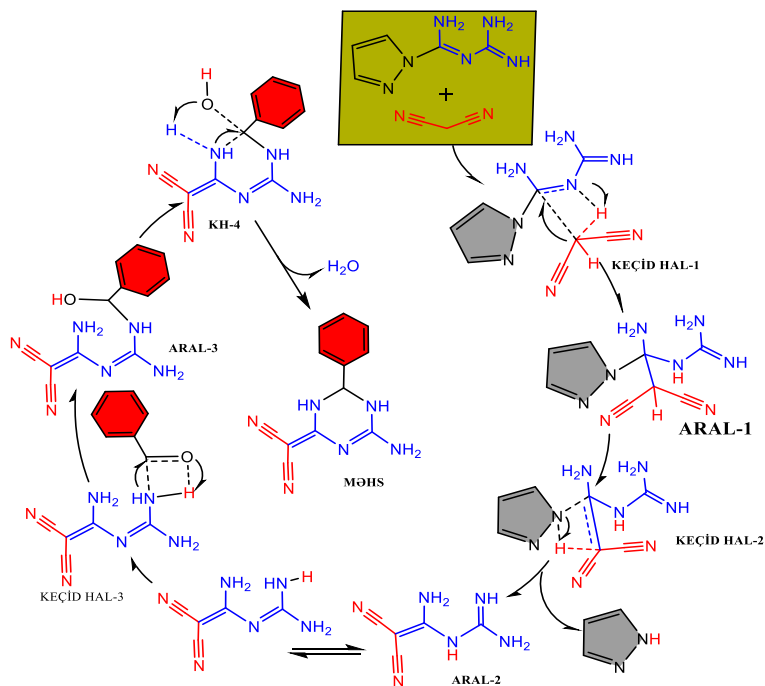


Sxem 3. Tetrahidro-s-triazinin alınma reaksiyası

DFT vasitəsilə hesablanmış reaksiya mexanizmi aşağıdakı sxemdə verilmişdir (Sxem 4).

X-ray analizi nəticəsində pirazol qrupunun ayrılması ilə nəticələnən tsiklin əmələ gəlməsi DFT hesablamasını pirazola qonşu olan karbon atomu ilə malononitril arasında baş verən qarşılıqlı təsir ilə başlamaq üçün əsas səbəbdir. **TS1** strukturundan göründüyü kimi malononitrilin mütəhərrik (tərşu) protonu mərkəzi imin adduktunun azot atomu tərəfindən qəbul edilir.

Nəticədə pirazola qonşu karbonun elektrofilliyinin artması (protonunu itirdiyinə görə elektron sıxlığı artır) malononitril karbonunun ona hücumu və **INT1**-in əmələ gəlməsi ilə nəticələnir. **TS2** strukturundan göründüyü kimi malononitrilin növbəti protonunun nükleofil pirazol



Sxem 4. Pirazol törəməsi və malononitril əsasında tetrahidro-s-triazinin (PRO) sintezinin kvant kimyəvi hesablamalar vasitəsilə təsdiqlənmiş mexanizmi.

azotu tərəfindən cəzb edilməsi pirazol molekulunun kompleksdən ayrılması, eyni zamanda **INT2**-nin alınması ilə nəticələnir. DFT hesablamalarına dair enerjilər cədvəl 1-də göstərilmişdir.

INT2 strukturunun molekul daxili proton miqrasiyasının nəticəsində

Cədvəl 1

Molekulyar sıxlıq nəzəriyyəsi (DFT) enerjiləri

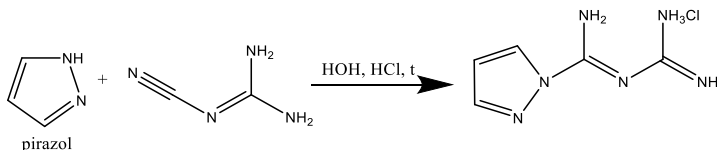
Vəziyyət	Enerji, kkal/mol
Keçid hal 1	30,2
Aralıq hal 1	10,5
Keçid hal 2	25,2
Aralıq hal 2	8,2
Keçid hal 3	12,2
Aralıq hal 3	– 2,5
Keçid hal 4	2,7
Məhsul	– 8,4

(tautomerizm) proton və ikiqat rabitənin yerdəyişməsi molekulun daha

yaxşı elektron delokallaşmasına və minimum enerji vəziyyətinə düşərək stabilləşməsinə səbəb olur. Benzaldehydin **INT2** ilə qarşılıqlı təsiri uc tərəfdə yerləşən qeminal birli amin qruplarından birinin elektrofil karbona (benzaldehydin) hücumu və spontan olaraq aminin protonunun oksigen atomu tərəfindən qəbul edilməsi ilə nəticələnir. Nəticədə əmələ gələn aralıq mərhələnin (**INT3**) **TS4**-ün strukturunda göstərildiyi kimi molekul daxili dehidratlaşaraq X-ray vasitəsilə aydınlaşdırılmış strukturun eynisinin əmələ gəlməsi ilə nəticələnir (**PRO**). Bu da hesablanmış mexanizmin kifayət qədər məntiqli olmasını təsdiq edir.

Pirazol halqası olan 1,3,5-triazopentadienin Co(II/III), Ni(II) və Cu(II) kompleksləri: sintezi, quruluşu və stirolun benzaldehydə oksidləşməsində tətbiqi. Bu istiqamətdə araşdırmanın aparılmasının bir sıra məqsədləri vardır: *a*) (*E*)-1-(amino(1*H*-pirazol-1-il)metilen)quanidinium xloridi ($H_5L \cdot HCl$) metal komplekslərini (Co(II/III), Ni(II) və Cu(II)) sintez etmək; *b*) 1,3,5-triazopentadienatların metal komplekslərinin mülayim şəraitdə stirolun benzaldehydə katalitik oksidləşməsində katalizator kimi istifadə olunmasıdır.

(*E*)-1-(amino(1*H*-pirazol-1-il)metilen)quanidin xloridin ($H_5L \cdot HCl$) sintezi. Tərkibində pirazol tərkibli strukturların bioloji aktiv maddələr kimi əhəmiyyətini nəzərə alaraq sxem 5-ə uyğun olaraq siyanoquanidin və 3,5-dimetilpirazol əsasında liqand sintez etmişik:



Sxem 5. $H_5L \cdot HCl$ liqandın (VIII) sintezi.

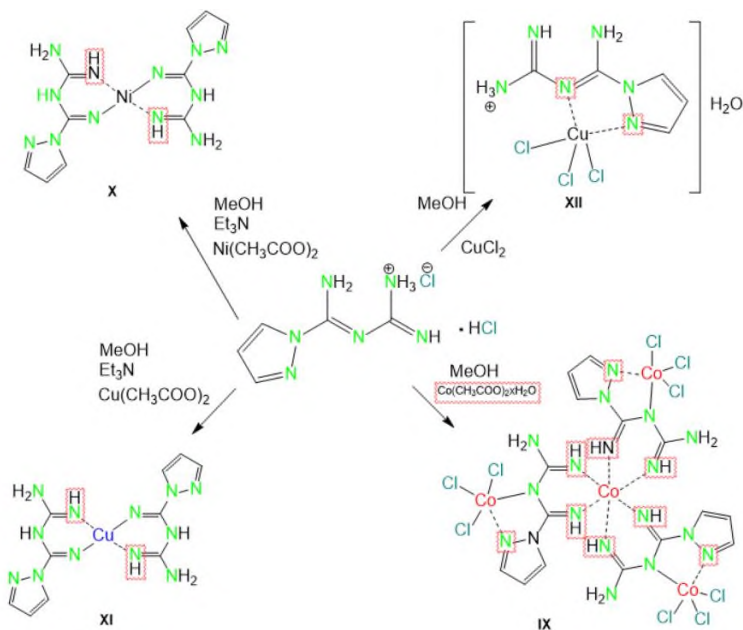
Sintez edilmiş liqand metalın, yəni mis, nikel və kobalt komplekslərinin əmələ gəlməsində istifadə olunmuşdur və bu komplekslər C(sp³)-H aktivləşdirilməsi və CO₂ çevrilməsi üçün katalizator kimi istifadə oluna bilər.

Pirazol əsaslı metal komplekslərinin (IX-XII) sintezi və xarakteristikası. (*E*)-1-(amino(1*H*-pirazol-1-il)metilen)quanidinium xloridin ($H_5L \cdot HCl$) sintezi və xarakteristikası əvvəllər öyrənilmişdir. Metanol mühitində $H_5L \cdot HCl$ ilə keçid metallarının Co(CH₃COO)₂·4H₂O, Ni(CH₃COO)₂·4H₂O (triethylamin iştirakında), Cu(CH₃COO)₂·H₂O (triethylamin iştirakında) və CuCl₂·2H₂O iştirakı ilə uyğun olaraq

fərqli dörd-müxtəlif-1,3,5-triazopentadienatlar, $[\text{Co}^{\text{III}}_2\{(\text{Co}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{H}_4\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3\}_3\{(\text{Co}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_4\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2\}_3\}^{6+}(\text{Cl}^-)_6\cdot\text{H}_2\text{O}$ (IX), $[\text{Ni}(\text{H}_4\text{L})_2]$ (X), $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{L})_2]$ (XI) və $[(\text{H}_6\text{L})\text{CuCl}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (XII) sintez olunmuşdur. (Sxem 6): (IX-XII) kompleks birləşmələrinin İQ spektrlərində geniş və güclü $\nu(\text{N-H})$ rabitələri uyğun olaraq 2952, 3347, 3377 və 3217 sm^{-1} ; $\nu(\text{C=N})$ rabitəsinin udulması isə uyğun olaraq 1587, 1595, 1592 və 1651 sm^{-1} dalğa uzunluqlarında müşahidə edilmişdir. $\text{H}_5\text{L}\cdot\text{HCl}$ birləşməsində isə müvafiq olaraq 1646 sm^{-1} -də nəzərə çarpmışdır. (IX) birləşməsi üçün funksional karboksil ($-\text{COOH}$) qrupuna xas olan zolaq 1700 sm^{-1} dalğa uzunluğunda rast gəlinir, bu da asetatın karboksil qrupunun koordinasiya iştirakını sübut edir.

(IX-XII) birləşmələrinin asetonitril məhlulunda UV/Vis spektrləri güclü udulma 283 dən 312 nm və zəif udulma 418 dən 481 nm qədər müşahidə olunmuşdur.

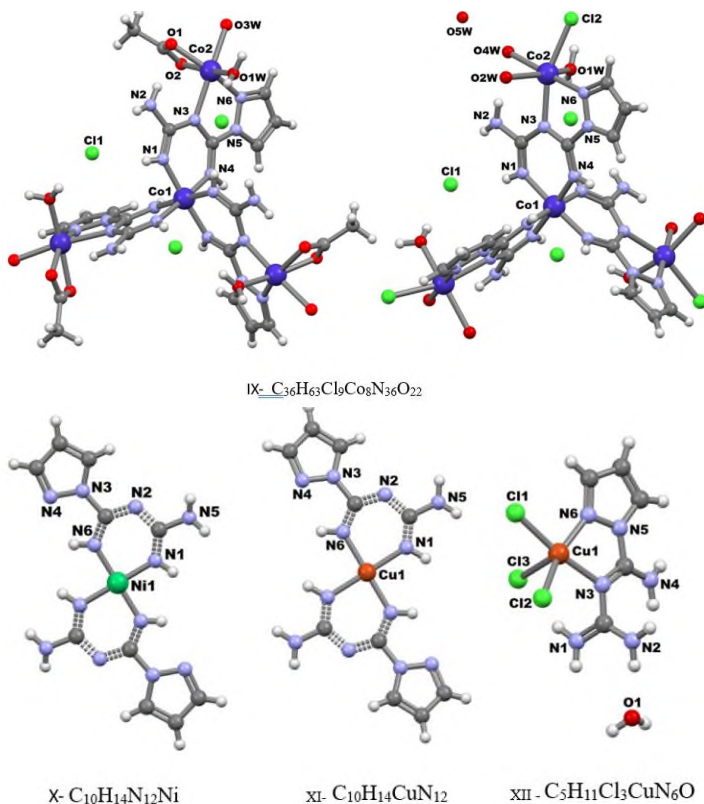
Bütün kompleks birləşmələrin quruluşu X-ray rentgen kristalloqrafiyası ilə təsdiqlənmiş, onlar ümumiləşdirilmiş formada şəkil 5-də verilmişdir.



Sxem 6. (IX-XII) kompleks birləşmələrinin sintezi

Sxem 6-dan göründüyü kimi tərəfimizdən 1,3,5-triazopentadienil qrupu olan 1*H*-pirazol fragmentindən istifadə edərək yeni dördnüvəli Co(II/III) (IX), binnüvəli Ni(II) (X) və Cu(II) (XI və XII) kompleksləri sintez edilmişdir. Digər vəziyyətlərdə çox da rastlanmayan bir hal müşahidə olunmuşdur. Belə ki, (IX) kompleksində kobalt və (XII) kompleksdəki mis atomları 1*H*-pirazolun azot atomu və 1,3,5-triazopentadienil qrupundakı imin azot atomu ilə koordinasiya etmişlər.

Alınan komplekslərin koordinasiya mühiti və iri molekulun kimyəvi xüsusiyyətləri metalın təbiətindən və reaksiya şəraitindən asılıdır.



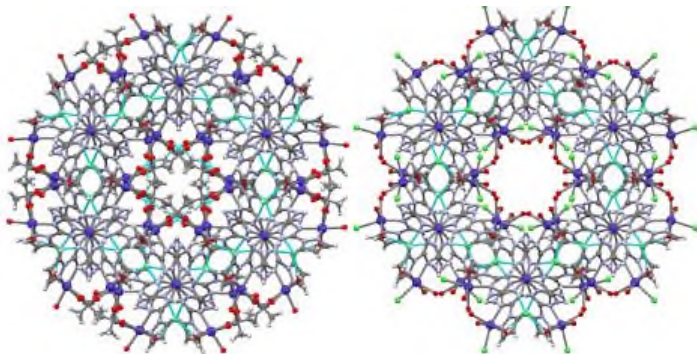
Şəkil 5. (IX-XII) komplekslərin bəzi atom nömrələri ilə sxemi. Bu quruluşda O2w, O3w, O4w and O5w hidrogen atomları göstərilməyib.

(IX) birləşməsinin kompleksində qeyri-müntəzəm koordinasiya sferası kobaltıda Co müəyyən olunmuşdur (asetat anionu və su molekulu

isə xlorid və iki su molekulu ilə yerdəyişmiş və yarı tutulma baş vermişdir). Bu su molekullarının hidrogen atomları, həmçinin sonuncu su molekulları da daxil (Ow5) yerləşməmişdir, bunlar 0.5 tutulma ilə müəyyən edilmişdir.

Hər iki kationda mərkəzi Co^{3+} ionu, üç ədəd 1,3,5-triazopentadienil liqandının altı donor azot atomu ilə oktaedral koordinasiya əmələ gətirir. Kationda $[\text{Co}^{\text{III}}\{(\text{Co}^{\text{II}}(\text{CH}_3\text{COO})(\text{H}_4\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2\}_3]^{3+}$ olan hər bir Co^{2+} mərkəzi asetat liqandının iki karboksil qrupunun oksigen atomları, 1,3,5-triazopentadienil liqandının iki azot atomu və su molekullarının iki oksigen atomu ilə zəif oktaedral koordinasiya əmələ gətirir.

Oxşar olaraq $[\text{Co}^{\text{III}}\{(\text{CoCl}(\text{H}_4\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3\}_3]^{3+}$ kationunda olan Co^{II} mərkəzi də 1,3,5-triazopentadienil liqandının iki azot atomu, bir xlor atomu və üç molekul su ilə oktaedral koordinasiya əmələ gətirmişdir. 1,3,5-triazopentadienil, xlorid liqandları, su molekulları və xlorid anionları molekul daxili qeyri kovalent əlaqələrə daxildir və bunun nəticəsində 3D irimolekullu qəfəs yaranmışdır (Şəkil 6): (X və XI) birləşmələrinin kompleksləri quruluşca oxşardırlar.

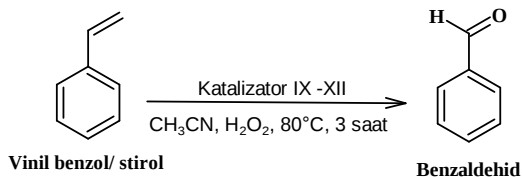


Şəkil 6. (IX) birləşmənin kristalının formalaşmasında molekullararası hidrogen rabitələri.

SİNTEZ OLUNMUŞ BİRLƏŞMƏLƏRİN FUNKSIONAL XASSƏLƏRİNİN TƏDQIQI

Stirolun benzaldehydə katalitik oksidləşməsində pirazol əsaslı komplekslərinin katalitik aktivliyi. Stirolun benzaldehydə peroksid oksidləşməsində (IX-XII) komplekslərinin aktivliyi öyrənilmişdir

(Sxem 7):



Sxem 7. Komplekslərin (IX-XII) iştirakı ilə stirolun benzaldehidə katalitik oksidləşməsi.

Ümumi olaraq stirol, katalizator, oksidant və məhlul reaktorun sınaq şüşəsinə daxil edilmiş və arzuolunan vaxt və müddətdə qızdırılmışdır. Seçilmiş nəticələr cədvəl 2-də öz əksini tapmışdır. Cədvəldə göstəriləndiyi kimi stirolun benzaldehidə seçici oksidləşməsində və ya çevrilməsində ən yaxşı katalitik nəticə kompleks XI də olan Cu(II) katalizatorunun iştirakı ilə əldə olunmuşdur. Hər iki parametr reaksiya müddəti (3 saat) və seçicilik bu sistemdə daha yüksək olmuşdur.

Stirolun benzaldehidə peroksid oksidləşməsində dördnüvəli Co(II/ III) (IX) və birnüvəli Ni(II) (X) komplekslərinin hər ikisi, Cu(II) (XI və XII) kompleksləri ilə müqayisədə daha çox seçici katalitik rol oynayır. Dörtlü butil hidroperoksid (TBHP) və həlledici olmayan şəraitlə müqayisədə, H₂O₂ və asetonitril mühitində katalitik aktivlik daha yaxşı olmuşdur. Kompleks (XII)-nin digər kompleks (XI) ilə müqayisədə daha yüksək katalitik aktivlik göstərməsi xlorid qrupunun asanlıqla əvəzetməyə daxil olması və nəticədə sintetik çevrilmənin baş verməsidir.

Pirazol əsaslı metal komplekslərinin antioksidant xassələrinin tədqiqi. Sintez edilmiş birləşmələrin antioksidant təsir mexanizmini müəyyən etmək üçün onların kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoksid ilə reaksiyasının kinetikasını öyrənmişik.

Tədqiqatlar göstərmişdir ki, tədqiq edilmiş inhibitorlar kumilhidroperoksidi effektiv şəkildə parçalayır.

Eyni zamanda, tədqiq olunan inhibitorların bir molekulu bir neçə min molekul hidroperoksid parçalamağa qadirdir, yəni reaksiya katalitiktir.

Cədvəl 3-də sintez edilmiş birləşmələrin kumil peroksid radikalları və kumil hidroperoksid ilə reaksiyasının kinetik parametrlərinin dəyərləri verilmişdir. Cədvəldə verilmiş pirazol əsaslı metal komplekslərin kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoksid ilə reaksiyasının kinetik parametrlərinin təhlili göstərir ki, birləşmə (XI) oksidləşmənin

ən təsirli inhibitorudur.

Cədvəl 2

(IX-XII) komplekslərinin katalitik aktivliyinin reaksiya şəraitinə təsiri (seçilmiş nəticələr).

Daxil	Katalizator	Həlləddici	Oksidləşdirici	T, °C	t, saat	n(stirol)/n(kat)	Çıxım, % ^a	Çevrilmə, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	-	NCMe	H ₂ O ₂	80	3	1 mmol/ 5 µmol	-	-
2	Co(CH ₃ COO) ₂ ·4H ₂ O						6.9	33
3	Ni(CH ₃ COO) ₂ ·4H ₂ O						5.8	17
4	Cu(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O						10.6	56
5	CuCl ₂ ·2H ₂ O						9.4	47
6	IX	NCMe	H ₂ O ₂	80	3	1 mmol/ 5 µmol	39.6	99
7	X						37.1	57
8	XI						57.0	77
9	XII						80.0	83
10	IX	—	H ₂ O ₂	80	3	1 mmol/ 5 µmol	2.0	6
11	X						3.6	18
12	XI						11.0	22
13	XII						16.4	26
14	IX	NCMe	TBHP	80	3	1 mmol/ 5 µmol	16.0	>99
15	X						14.4	72
16	XI						19.1	91
17	XII						35.3	98
18	IX	NCMe	H ₂ O ₂	60	3	1 mmol/ 5 µmol	21.5	50
19	X						17.6	27
20	XI						29.1	41
21	XII						39.2	40
22	IX	NCMe	H ₂ O ₂	80	2	1 mmol/ 5 µmol	23.0	64
23	X						19.8	33
24	XI						45.8	52
25	XII						53.4	58
26	IX	NCMe	H ₂ O ₂	80	3	1 mmol/ 10 µmol	19.0	>99
27	X						23.0	72
28	XI						37.4	89
29	XII						43.7	93

^a Qiymətlər GC analizləri əsasında toplanmışdır. (daxili standart metodla)

Kumilperoksid radikalları ilə reaksiya ilə oksidləşmə zəncirlərinin dayandırılmasının effektivliyi baxımından, göstərilən inhibitor təcrübədə geniş istifadə olunan ionol oksidləşməsinin inhibitoru səviyyəsinə düşür. Lakin ionoldan fərqli olaraq, bu inhibitor kumilhidroperoksidi katalitik şəkildə parçalaya bilər. Eyni zamanda, tədqiq olunan birləşmələr arasında bu inhibitor katalitik əmsalın (v) ən yüksək dəyərinə

malikdir – 12000.

N-benzil- və N-allilanilin törəmələrinin ferment-izofermentlər üzrə inhibitor fəallıqları. N-benzil və N-allilanilin törəmələri fizioloji fəallıq da nümayiş etdirirlər.

Cədvəl 3

Sintez edilmiş birləşmələrin (IX, XI, XII) kumil peroksid radikalları və kumil hidroperoksid ilə reaksiyasının kinetik parametrləri

№	Metal komplekslərin formulları	Kumolun avtoksidləşməsinin induksiya dövrü (T=110°C), τ, dəq.	RO ₂ [*] ilə reaksiya (T=60°C)		KHP ilə reaksiya (T=110°C)	
			f	K _{7.10⁻⁴} l/mol.s	K, l/mol.s	ν
IX	[Co ^{III} ₂ {(Co ^{II} Cl(H ₄ L)(H ₂ O) ₃) ₃ }{(Co ^{II} (CH ₃ COO)(H ₄ L)(H ₂ O) ₂)} ₃] ⁶⁺ (Cl ⁻) ₆ ·H ₂ O	100	0.5	2.01	11	10000
XI	[Cu(H ₄ L) ₂]	180	1.58	2.6	14.5	12000
XII	[(H ₆ L)CuCl ₃]·H ₂ O	120	1.056	2.24	13	6000
	İonol	150	2.10	2.00	-	-

Sintez olunmuş antioksidantların fizioloji fəal maddələr kimi də tədqiqinin aktualıq kəsb etməsini nəzərə alaraq bu birləşmələrin asetilxolinesteraza (AChE) və karbon anhidraz I, II (hCA I, II)) üzərində təsirləri müəyyənləşdirilmişdir.

Son araşdırmalarda yeni üsullarla sintez olunmuş N-benzil- və N-allilanilin törəmələri hCA I izofermentini inhibə etmişdir. Nəticələr əsasında müəyyən olunmuşdur ki, hər iki N-allil- və N-benzil birləşmələrində para vəziyyətində olan xlor qrupundan asılı olaraq hCA I inhibə qabiliyyəti artmışdır. N-allil qrupu N-benzil qrupu ilə müqayisədə daha yaxşı inhibə xassəsi göstərmişdir. Oxşar hal xlor atomunun meta vəziyyətində də müşahidə olunmuşdur. N-allilanilin törəmələrində xlor atomunun vəziyyətindən asılı olaraq para->meta->orto istiqamətində hCA I-nin inhibitorlaşma effekti dəyişmişdir. Analoji hal N-benzil törəmələrində də müşahidə olunmuşdur.

N-allil-2-xloroanilin (IV) tərkibindəki anilin fraqmentinin orto-vəziyyətinə xlor atomunun əlavə edilməsi inhibə qabiliyyətinin müəyyən qədər azalmasına səbəb olmuşdur.

N-benzil və N-allilanilin törəmələri arasında ən yaxşı inhibitorlaşma effektini N-benzil-4-xloroanilin (V) göstərir. Nəticələrdən göründüyü kimi hCA I üçün N-benzilanilində para vəziyyətində olan xlor atomunun olması meta vəziyyəti ilə müqayisədə daha effektiv inhibə xassəsi göstərir.

N-allil qrupunda olan xlor atomu meta vəziyyətində anilinə təsir edir və hCA I üzrə daha yaxşı inhibə təsir edir. Xlor atomunun vəziyyətindən asılı olaraq N-allilanilinə təsir edir, onun vəziyyətindən asılı olaraq (meta->para->orto istiqamətinə) hCA II izofermentinin inhibitorluq effekti güclənir. Xlor atomunun orto vəziyyətinə əlavə edilməsi ilə (IV) birləşməsində anilin molekulunun inhibitorluq effekti azalmışdır, lakin bu hCA də isə tamamilə fərqlidir.

Müəyyən olunmuşdur ki, N-benzil- və N-allilanilin birləşmələrdən N-benzil-4-xloroanilin (V) AChE üzrə xolinergik ferment kimi yaxşı inhibitorluq effekti göstərir.

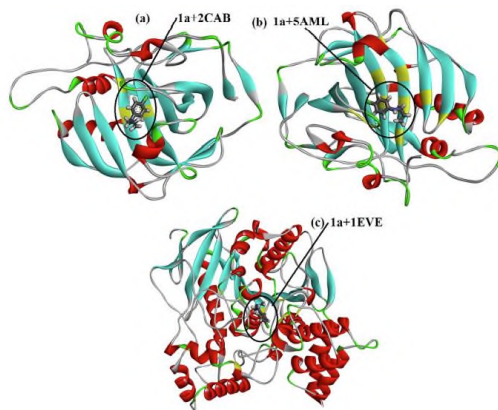
Yuxarıda qeyd edilənləri ümumiləşdirsək müqayisəli təhlillərdən belə nəticəyə gəlinmişdir ki, yaxın gələcəkdə bu inhibitorların ayrı-ayrı funksional qrupa malik nümayəndələri epilepsiya, Altsheymer və digər nevroloji xəstəliklərə qarşı potensial dərman maddələri kimi istifadə oluna bilər.

Molekulyar dokinq tədqiqatları. Tədqiqat zamanı (I-VI) birləşmələrin hər iki hCA I və II izofermentləri və AChE reseptorları ilə olan siliko molekulyar əlaqələri AutoDock Vina proqramı ilə öyrənilmişdir. İlk olaraq hər bir molekul və ya liqandların (I-VI) qaz fazada Gaussian 09 W paket proqramı ilə Sıxlıq Funksional Nəzəriyyəsi (DFT) metodu B3LYP funksional və 6-311++G (d, p) əsasında quruluşu müəyyən olunmuşdur.

Nəticələr dəyərləndirilən zaman müəyyən olunmuşdur ki, (I) molekulu kifayət qədər yüksək inhibitorluq xassəsi göstərir. (I) hCA I/PDB: 2CAB, hCA II/PDB: 5AML və AChE/PDB ilə qarşılıqlı təsirdə olduqda yaxşı inhibitor fəallığı nümayiş etdirir. 1 EVE-nin enerjiləri uyğun olaraq 9.1, 8.8 və 9.3 kkal/mol təşkil edir. Bu səbəbdən əlaqələrin dəyərləndirməsi yalnız (I)+2CAB, (I)+5AML, (I)+1EVE olaraq qeyd edilir.

Yuxarıda qeyd olunanları ümumiləşdirsək, belə nəticəyə gəlmək olar ki, (I) molekulu hər üç ferment üçün potensial inhibitor xassəsi göstərir və xüsusilə də AChE fermenti üçün kifayət qədər güclü inhibitor xassəsi göstərir. Əlavə olaraq şəkil 7-də (I) molekulunun aktiv hissəsi və fermentin daxili mövqeyi göstərilmişdir.

Bu halda nəzəri nəticələrə təcrübi nəticələr də dəstək verir və gələcək dərman dizaynı üçün vədlər verir.



Şəkil 7. 2CAB, 5AML üçölçülü fəzada quruluşu və (I) birləşməsi ilə 1EVE zülalları

NƏTİCƏLƏR

1. N-benzil- və N-allilanilin törəmələrinin səmərəli sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır. 0.018 mmol trietilamin katalizatoru və həlledici kimi N,N-dimetilasetamidin iştirakında anilinin alkil və aril törəmələrinin allilbromid və benzil xloridlə 0.012:0.04 mmol nisbətində, 7 saat müddətində reaksiyası nəticəsində məqsədyönlü maddələrin çıxımının 72-92%-ə qədər artırılmasına nail olunmuşdur [4].

2. Zərif üzvi sintez üsulları və kompüter kimyasının ən son imkanlarından istifadə etməklə metanol iştirakında (E)-1-[amino(1H-pirazol-1-il)metilen]quanidinxloridin benzaldehyd və malononitril ilə 1:1:1 mmol nisbətində 5 saat müddətində ilk dəfə katalizator iştirakı olmadan birmərhələli üçkomponentli reaksiyası ilə məqsədyönlü maddə olan 2-[4-amino-6-fenil-5,6-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-iliden]malononitril 47% çıxımla sintez edilmişdir. Alınan yeni maddənin rentgen quruluş analizi ilə müəyyənləşdirilmişdir ki, dimetilformamid molekulu ilə birlikdə monoklinik rasemat halında kristallaşan hər bir müstəqil molekulda triazin halqalarının fenilə bağlandığı karbon atomlarında stereofəallığa malikdir. Hirsfeld səth

analizinə görə, molekulyar quruluşun sabitliyini təmin edən Van-der-Vaals qarşılıqlı təsir qüvvələri monokristalın formalaşmasına əhəmiyyətli töhfə verir [6].

3. Metanol mühitində trietilamin katalizatoru iştirakı ilə (E)-1-[amino(1H-pirazol-1-il)metilen]quanidin xloridin ($H_5L \cdot HCl$) Co, Ni və Cu-in müvafiq duzları ilə ayrı-ayrılıqda 1:1 və 1:0.5 mmol nisbətlərində qarşılıqlı təsirindən 57-80% çıxımla yeni metal kompleksləri sintez olunmuş, onların quruluşu müasir fiziki-kimyəvi analiz üsulları, yeniliyi isə “SciFinder” beynəlxalq elmi axtarış sistemi ilə təsdiq olunmuşdur. Komplekslərin quruluşlarının rentgen difraksiyası ilə müəyyən edilmişdir ki, $H_5L \cdot HCl$ birləşməsi potensial olaraq N-donor liqand olub kobalta N_4 donor, nikel və mis üçün isə N_2 donor kimi koordinasiya edir. Dördnüvəli kobalt kompleksində Co^{III} və ya Co^{II} atomları ətrafında koordinasiya geometriyası oktaedral, $[Ni(H_4L)_2]$ və $[Cu(H_4L)_2]$ komplekslərdə Ni və Cu atomları ətrafında müstəvi, $[(H_6L)CuCl_3] \cdot H_2O$ kompleksdə Cu ətrafında piramida müstəvi quruluşdadır. Düzbucaqlı müstəvi isə mis atomuna güclü birləşmiş iki xlor atomu, bidentantın iki azot atomu və apikal vəziyyətdə üçüncü xlor atomu ilə birləşmiş və apikal zəif əlaqə əmələ gətirir. Sərbəst imin qrupunun azot atomu protonlaşdığı üçün kompleks neytraldır. Qeyd olunanlar komplekslərə katalitik aktivlik verir [10].

4. Müasir kompüter proqram təminatlarının imkanlarından istifadə edərək DFT hesablamaları ilə (E)-1-(amino(1H-pirazol-1-il)metilen)-quanidin xloridin benzaldehyd və malononitril ilə üçkomponentli reaksiyanın mexanizminin tədqiqi bu reaksiyanın birmərhələli olduğunu nəzəri olaraq təsdiqləmişdir [14].

5. Sintez edilən pirazolun metal komplekslərinin stirokun benzaldehyd peroksid oksidləşməsində katalitik fəallığının tədqiqindən məlum olmuşdur ki, dördnüvəli $Co(II/III)$ və mononüvəli $Ni(II)$ kompleksləri ilə müqayisədə hər iki $Cu(II)$ kompleksləri bu proses üçün seçici katalizator rolunu oynayır. Tetrautilhidroperoksid və həlledicisiz şərait əvəzinə H_2O_2 və asetonitrildən istifadə edildikdə daha yaxşı katalitik aktivlik müşahidə edilir. $[Cu(H_4L)_2]$ ilə müqayisədə $[(H_6L)CuCl_3] \cdot H_2O$ kompleksinin daha yüksək katalitik aktivliyi asan yerdəyişməyə məruz qala bilən və nəticədə bu sintetik transformasiyanı sürətləndirə bilən xlorid liqandlarının mövcudluğu

ilə əlaqələndirmək olar. Ümumilikdə, pirazol əsaslı bu dörd yeni kompleksin katalitik təsirindən məqsədyönlü məhsul kimi benzaldehydin çıxımı 80%-ə qədər artır [10].

6. Sintez edilmiş birləşmələrin antioksidant xassələrinin kinetik üsulla model reaksiyalarda tədqiqi ilə müəyyən edilmişdir ki, müvafiq metal kompleksləri karbohidrogen oksidləşməsinin effektiv inhibitorları olmaqla, antioksidant təsir mexanizmi peroksid radikalları ilə reaksiya nəticəsində oksidləşmə zəncirlərinin qırılmasından, bəziləri üçün isə hidroperoxidlərin molekulyar məhsullara katalitik parçalanmasından ibarətdir. Pirazol əsaslı metal komplekslərin kumilperoksid radikalları və kumilhidroperoxid ilə reaksiyasının kinetik parametrlərinin təhlili göstərir ki, pirazulun nikel kompleksi oksidləşmənin ən təsirli inhibitorudur. Bu inhibitor katalitik əmsalın (v) ən yüksək qiymətinə malikdir – 12000 [9].

7. N-benzil-, və N-allilanilin törəmələrinin bəzi nümunələrin yağlayıcı-soyuducu mayelərdə mikrobioloji zədələnməyə qarşı təsirinin tədqiqi göstərmişdir ki, bu birləşmələr biosid xassələrinə görə geniş tətbiq olunan 8-oksixinolindən xeyli yüksəkdir [9].

8. N-benzil-, N-allilanilin törəmələrinin canlı orqanizmdə AChE ferment, CA I, II izofermentlər üzrə yüksək inhibitor təsirlərə malik olduğu müəyyənləşdirilmiş, o cümlədən “molekulyar dokinq” tədqiqatları nəticəsində məlum olmuşdur ki, N-benzil və N-allilanilin törəmələri IC_{50} dəyərinin 182.45-dən 520.21 nM aralığında və K_i -nin isə 149.24 ± 15.59 -dən 519.59 ± 102.27 nM qiymətlərində effektiv inhibitor fəallığına malikdirlər. Bu birləşmələr içərisində N-benzil-4-xloroanilin AChE üzrə ən yüksək inhibitor xassəsi göstərir. Nəticə etibarilə, müqayisəli təhlillərdən belə qənaətə gəlinmişdir ki, yaxın gələcəkdə bu inhibitorların ayrı-ayrı funksional qrupa malik nümayəndələri epilepsiya, Alzeymer və digər nevroloji xəstəliklərə qarşı potensial dərman maddələri kimi istifadə oluna bilər [6].

Dissertasiya materialları üzrə aşağıdakı elmi əsərlər çap edilmişdir:

1. Махмудов, И.Г., Сафаров, Б.Е., Алиева, Л.Н, Исаков, М.Е., Абдуллайев, Ю.А., Суджайев, А.Р. Создание новых и комбинированных эффектов антиоксидантов // XXXII Международной на-

учно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии», – Уфа, Башкортостан: – 5 – 6 сентября, – 2019, – с.80.

2. Mahmudov, İ.H., İsakov, M.E., Abdullayev, Y.Ə. Sucayev, Ə.R. Pirrolidinlərin yeni törəmələrinin sintezi, onların kompüter-eksperimental və bioloji fəallığının tədqiqi // Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının 75 illiyinə həsr edilmiş “Fundamental və tətbiqi elmlərin müasir problemlərinin həllində multidissiplinar yanaşma” adlı Gənc Alim və Mütəxəssislərin İkinci Beynəlxalq Elmi Konfransı materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 03 – 06 mart, 2020, – s.353-355.

3. Mahmudov, İ.H., Sucayev, Ə.R., Abdullayev, Y.Ə. Aromatik tioamidlərin yaşıl metodla sintezi // Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 98-ci ildönümünə həsr olunmuş Gənc Tədqiqatçıların V Beynəlxalq Elmi Konfransı materialları, – Xırdalan, Azərbaycan: – 29 – 30 Aprel, – 2021, – s.354.

4. Mahmudov, I.H. Synthesis and Inhibition Profiles of N-Benzyl-and N-Allyl Aniline Derivatives against Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase – A Molecular Docking Study / Ibadulla Mahmudov, Yeliz Demir, Yusuf Sert, Yusif Abdullayev, Afsun Sujayev, Saleh Alwasel, İlhami Gulcin // Arabian Journal of Chemistry, – 2022. v. 15, №3, – p.103645-103655.

5. Mahmudov, I.H. 2-(4-amino-6-phenyl-1,2,5,6-tetrahidro-1, 3, 5-triazin-2-ylidene)malononitrile dimethylformamide hemisolvate / Ibadulla Mahmudov, Zeliha Atioglu, Mehmet Akkurt, Yusif Abdullayev, Afsun Sujayev, Ajaya Bhattarai // Acta Cryst. E, – 2022. v. 78, – p. 779-784.

6. Mahmudov, I.H., Farzaliyev, V., Abdullayev, Y.A., Sujayev, A.R. Synthesis and study of biological activity of some metal complexes of pyrazole derivatives // Second international bı Latera L Workshop on science between Dokuz Eylul University and Azerbaijan National Academy of Sciences, – Bakı, – 18 November, – 2022, – p.21-22.

7. Mahmudov, I.H., Abdullayev, Y.A., Sujayev, A.R. Synthesis of pyrazole derivatives and their metal complexes // Akademik Əli

Quliyevin 110 illik yubileyinə həsr olunmuş “Müxtəlif təyinatlı üzvi maddələr və kompozision materiallar” mövzusunda respublika elmi konfransının materialları, – Bakı: – 1 – 2 iyun, 2022, – p.183.

8. Mahmudov, İ.H. N-benzil- və N-allilanilin törəmələrinin karbohidrogenlərin mikrobioloji zədələnməsinin qarşısını alan biosid aşqar kimi tədqiqi, /Journal of Baku Engineering University Chemistry and Biology, – 2022. v. 6, №1, – p.11-18.

9. Махмудов, И.Г. Синтез и антиоксидантные свойства производных пиразола и их металлокомплексов / Journal of Baku Engineering University Chemistry and Biology: – 2022. v. 6, №2, – p.170-176.

10. Mahmudov, I.H. Co (II/III), Ni (II) and Cu (II) complexes with a pyrazole-functionalized 1, 3, 5-triazopentadiene: synthesis, structure and application in the oxidation of styrene to benzaldehyde / Ibadulla Mahmudov, Atash Gurbanov, Luisa Martins, Yusif Abdullayev, Afsun Sujayev, Kamran Mahmudov, Armando Pombeiro // New Journal of Chemistry, – 2023. – p.10826-10833.

11. Rəhimova, F.M, Mahmudov,İ.H., Abdullayev,Y.Ə., Sucayev, Ə.R. Cu-liqand kompleksinin sintezi və antioksidant fəallığının tədqiqi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimya və kimya texnologiyası” adlı II Respublika elmi konfransı materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 4 – 5 may, 2023, – s. 208-209.

12. İbrahimova, B.R., Mahmudov, İ.H., Abdullayev, Y.Ə., Əfsun, S.R., Babalı, G. Zn-liqand kompleksinin sintezi və bioloji fəallığının tədqiqi // Ümummilli Liderimiz Heydər Əliyevin anadan olmasının 100-cü ildönümünə həsr olunmuş Gənc tədqiqatçıların VII Beynəlxalq Elmi Konfransı materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 28 – 29 aprel, 2023, – s.105-106.

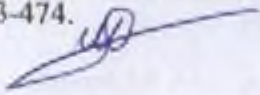
13. Rəhimova, F., Mahmudov, İ.H., Rzayeva, İ., Sucayev, Ə.R., Abdullayev, Y.Ə. (E)-1-(amino(1H-Pirazol-1-il)metilen)guanidinum xloridin sintezi və antioksidant və enzim -izoenzimlər üzrə inhibitor xassələrinin tədqiqi // Bakı Dövlət Universitetinin Neft kimyası və kimya texnologiyası kafedrasının 80 illiyinə həsr olunmuş “Kimya və

kimya texnologiyasında müasir yanaşmalar” mövzusunda Respublika elmi konfransının materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 14 dekabr, –

2023, – s.29-30.

14. Mahmudov, İ.H., Əlizadə, M.S., Abdullayev, Y.Ə., Sucayev, Ə.R. (E)-1-(amino (1H-pirazol-1-il)metilen)guanidinin aldehidlər və malononitril ilə tsiklokondensləşməsinin DFT tədqiqi // Bakı Dövlət Universitetinin Neft kimyası və kimya texnologiyası kafedrasının 80 illiyinə həsr olunmuş “Kimya və kimya texnologiyasında müasir yanaşmalar” mövzusunda Respublika elmi konfransının materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 14 dekabr, 2023, – s.140-141.

15. Mahmudov, İ.H., Rəhimova, F.M., Sucayev, Ə.R. Pirazol əsasında Ni-liqand kompleksinin alınması və inhibitor fəallığı // Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin 100 illik Yubileyinə həsr Olunmuş “Dayanıqlı Kimya və Kimya Mühəndisliyinə Doğru: Daha Yaxşı Bir Dünya Qurmaq Üçün Yeniliklər” Tələbə və Gənc Tədqiqatçıların IV Beynəlxalq Elmi Konfransın Materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 25 aprel 2023, – s.473-474.



Dissertasiyanın müdafiəsi 24 iyun 2024-cü il tarixində saat 14⁰⁰-da Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi, akademik Y.H. Məmmədəliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən ED 1.16 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1025, Bakı ş., Xocalı pr., 30

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik Y.H.Məmmədəliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Avtoreferatın elektron versiyası Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik Y.H.Məmmədəliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutunun rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.
www.nkpi.az

Avtoreferat 14 may 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanmışdır: 08.05.2024
Kağız formatı: A5 (60×90 1/16)
Kağız formatı: 36 718 işarə.
Tiraj: 100 nüsxə