

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

AZAFAQOMİN TÖRƏMƏLƏRİNİN ENANTİOSELEKTİV METODLA SİNTEZİ

İxtisas: 2306.01 – Üzvi kimya

Elm sahəsi: Kimya

İddiaçı: **Fidan Nurəddin qızı Axundova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş
dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2022

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin «Üzvi kimya» kafedrasının nəzdində fəaliyyət göstərən «Zərif Üzvi Sintez» ETL-da yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbərlər: kimya üzrə elmlər doktoru, professor
Məlahət Müsrət qızı Qurbanova;
professor
Maria Jose Alves

Rəsmi opponentlər: kimya elmləri doktoru, professor
Eldar Hüseynqulu oğlu Məmmədbəyli;
kimya elmləri doktoru, professor
Raya Əli qızı Nəcəfova;
Kimya üzrə fəlsəfə doktoru
Nəzər Möhübbət oğlu Nəzərov.

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

Dissertasiya şurasının sədri:



kimya elmləri doktoru, akademik
Vaqif Məcid oğlu Fərzəliyev

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



kimya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Lalə Məhəmməd qızı Əfəndiyeva

Elmi seminarın sədri:



kimya üzrə elmlər doktoru, professor
Elmira Teymur Süleymanova

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Artıq məlumdur ki, karbohidratlar kimyası son zamanlarda qlükobioloqlar və əczaçılar tərəfindən aktual bir mövzuya çevrilmişdir. Buna səbəb iminoşəkərlər və onların törəmələrinin qlükoksidaz inhibitor kimi bioloji aktiv xassə daşması ilə bağlıdır. Belə ki, 600-dən çox iminoşəkərlərin bioloji aktivlik göstərməsi tədqiqatçılar tərəfindən sübuta yetirilmişdir.

İminoşəkərlər şəkər analoqları olub, oksigen əvəzinə azot saxlayan heterotsiklik birləşmələrdir. Bu sadə endotsiklik dəyişiklik azaşəkərlərin bioloji aktivliyində mühüm rol oynayır. Belə ki, bu dəyişiklik nəticəsində azaşəkərlər antiviral, antibakterial, antiparazitar, antipsoriaz, göbələk əleyhinə, həşərat, iltihab əleyhinə və şiş əleyhinə kimi bioloji aktivlik göstərmişdir. Bundan əlavə iminoşəkərlərin qlükosiltransferaza, qlükogen fosforilaza, nukleosid-prosessinq enzimləri, şəkər nukleotid mutaz, metalloproteinaza kimi enzimləri inhibə etmək kimi bioloji xassəyə malik olması tibbi nöqtəyi-nəzərdən bunların əhəmiyyətini daha da artırmışdır.¹

Göstərilənlərə misal olaraq qeyd edə bilərik ki, iminoşəkərlər və onların törəmələri əsasında alınan dərman preparatları II dərəcəli diabet, qoşə adlı genetik pozuntu, xərçəng kimi xəstəliklərin müalicəsində uğurla tətbiq edilir. Təbii iminonoşəkərlərə misal olaraq isə, kastanospermin və 1-deoksinojirimisini (DNJ) misal göstərmək olar, hansı ki, bunlardan xərçəng xəstəliyinin müalicəsində də istifadə edilir².

Baxmayaraq ki, 1960-cı illərdən başlayaraq iminoşəkərlərin nəzəri olaraq tədqiqatına başlanılmışdır, amma, indiki dönmə kimi azaşəkərlər və onların analoqlarının müxtəlif sintetik metodlarla

¹ Salgueiro D.A. Diels-Alder cycloaddition in the synthesis of 1-azafaqomine, analogs, and derivatives as glycosidase inhibitors / D.A.Salgueiro, C.E.Sousa, M.J.Alves [et al.] // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, – 2012. v. 12, № 14, – p. 1465.

² Sastry, G.M. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments / G.M.Sastry, M.Adzhigirey, T.Day [et al.] // Journal of Computer-Aided Molecular Design, – 2013, v. 27, № 3, – p. 221-234.

sintezi tədqiqatçıların diqqət mərkəzində olaraq qalır.³

Bütün bunları nəzərə alaraq, yeni növ 1-azafaqomin analoqlarının enantioselektiv metodla sintezi və onların bioloji aktivliyinin araşdırılması aktual bir məsələ olaraq qarşıya qoyulmuşdur.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Xiral üzvi katalizator (S)-BİNOL (1,1'-Bi-2-naftol) iştirakında enantioselektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında optiki aktiv azafaqomin törəmələrinin sintezi və çevrilmələri həyata keçirilmişdir. Sintez olunan optiki mono- və bitsiklik azafaqomin törəmələrinin molekulyar dokinq metodu ilə bioloji aktivliyi və antimikrob xassələri tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Təqdim olunan dissertasiya işinin əsas məqsədi enantioselektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında yeni optiki aktiv azafaqomin analoqlarının sintezi və bəzi çevrilmələri, həmçinin sintez olunan optiki aktiv azafaqomin törəmələrinin xüsusi dönmə bucağının təyini və bioloji, farmakoloji xassələrinin öyrənilməsi olmuşdur. Bu məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı vəzifələr yerinə yetirilmişdir;

- a) Optiki aktiv mono- və bitsiklik azafaqomin törəmələrinin sintezi;
- b) Sintez olunan optiki azafaqomin analoqlarının xüsusi dönmə bucağının Autopol III polyarimetrində təyin edilməsi;
- c) Sintez edilən azafaqominlərin tətbiq sahələrinin öyrənilməsi.

Tədqiqat metodları. Bizim tərəfimizdən aparılmış tədqiqat işləri «Zərif-üzvi sintez» ETL həyata keçirilmişdir.

¹H və ¹³C NMR spektrləri BRUKER-400 (400 MHz ¹H və 100.6 MHz ¹³C) spektrometrlərində çəkilmişdir. İQ-spektrləri «Bomem MB 104» cihazında lövhə üzərində yağa bənzər maye halında yazılmışdır. Nümunələr otaq temperaturunda 4000-400 cm⁻¹ infraqırmızı sahəsində qeydə alınmışdır.

Alınan birləşmələrin kimyəvi təmizliyi quru flash xromatoqrafiya (silikagel 60, <0063 mm ölçüdə və su vakumun

³ Martin, O.R. Iminosugars: recent insights into their bioactivity and potential as therapeutic agents / O.R.Martin, P.Compain // Current Topics in Medicinal Chemistry, – Hilversum: – 2003. v. 3, № 5, – p. 471-591.

istifadə etməklə) və ya flas-xromatoqrafiyası (silikagel 60 Å 230–400) ilə və nazik təbəqəli xromatoqrafiya (silikagel 60 F254) üsulu ilə «Silufol UV-254» lövhəsində aparılmışdır. Birləşmələrin kütlə spektrləri «Varian 500-MS LC Ion Trap Mass» və «VG Autopsic M spektrometləri» vasitəsi ilə çəkilmişdir. Sintez edilmiş birləşmələrin xüsusi dönmə bucağı ($[\alpha]_D$) AUTOPOL-III polyarimetrində təyin edilmişdir.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar.

- Enantioselektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında yeni optiki aktiv mono- və bitsiklik azafaqomin törəmələrinin alınmasında sinton rolunu oynayan (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat sintez edilmişdir;
- Optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat əsasında yeni mono- və bitsiklik azafaqominlər alınmış və bəzi çevrilmələri aparılmışdır;
- Azafaqomin törəmələrində N1 nukleofil mərkəzinə müxtəlif izosianatla təsir edərək N-karboksiamidlər alınmışdır;
- Sintez olunan azafaqomin törəmələrinin antimikrob xassələrinin tədqiqi və molekulyar dokinq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında farmakoloji xassələri təyin edilmişdir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq (S)-BİNOL iştirakında enantioselektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (PTAD) əvəzinə DEAD-dən (dietil azodikarboksilat) istifadə edərək Bols metodunda dəyişiklik edilərək yüksək çıxımla (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat sintez edilmişdir.

Enantioselektiv Dils-Alder reaksiyası zamanı xiral katalizator kimi (S)-BİNOL (1,1'-Bi-2-naftol) istifadə olunması xiral mərkəzin yaranmasında əhəmiyyətli rol oynamış və alınan birləşmələrin optiki aktivlik göstərməsinə səbəb olmuşdur. İstifadə olunan katalizator istifadədən sonra quru flash xromatoqrafiyası vasitəsi ilə təmizlənib yenidən aktivliyini itirməmək şərti ilə davamlı olaraq istifadə edilmişdir ki, bu da metodun iqtisadi və ekoloji baxımdan əhəmiyyətliyini artırmışdır.

(S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın çevrilmə reaksiyaları əsasında uyğun olaraq yeni mono- və bitsiklik

optiki aktiv azafaqomin törəmələri əldə olunmuşdur.

Dils-Alder reaksiyası əsasında modifikasiya olunmuş Bols metoduna əsasən rasemik dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat sintez olunmuş, onun əsasında mono azafaqomin törəmələri alınmış və bir sıra çevrilmə reaksiyaları aparılmışdır.

Sintez olunan azafaqomin törəmələrində N1 nukleofil mərkəzinə müxtəlif izosianatlarla təsir edərək yeni N-karboksiamid törəmələri alınmış və onların bioloji xassələri tədqiq olunmuşdur.

Sintez olunan optiki aktiv azafaqomin törəmələrinin antimikrob xassələri tədqiq edilmiş və onların bir sıra dərman preparatları ilə müqayisədə daha effektiv antimikrob xassə göstərdikləri müəyyən edilmişdir.

Sintez edilən optiki aktiv bitsiklik azafaqomin törəmələrinin bioloji aktivliyi molekulyar dokingq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında təyin edilmişdir. Molekulyar dokingq metodu ilə müəyyən olunmuşdur ki, optiki aktiv bitsiklik azafaqomin törəmələrinin quruluş xüsusiyyətləri gələcəkdə onlardan şəkər əleyhinə dərman preparatları kimi istifadə etməyə imkan verir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Xiral üzvi katalizator (S)-BİNOL iştirakında enantiosektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında tibbdə geniş tətbiq sahələrinə malik optiki aktiv azafaqomin törəmələrinin sintezi həyata keçirilmiş və bəzi çevrilmələri aparılmışdır.

Qeyri-xətti proqramlaşdırma üsullarından olan Pauellin, Rozenbrokun, Mak-Kormikin alqoritmlərinin kombinasiyasından və differensial tənliklər sisteminin həlli üçün Kutta-Merson alqoritmindən istifadə olunaraq optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın sintez prosesinin riyazi modeli qurulmuşdur.

Sintez olunmuş birləşmələrdən bəziləri S.aureus və E.coli bakteriyalarına qarşı antimikrob maddə kimi sınaqdan keçirilmişdir. Bu da, gələcəkdə onların tibbdə effektiv antibakterial dərman preparatları kimi tətbiqinə yol açır. Həmçinin molekulyar dokingq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında sintez olunan bəzi azafaqomin törəmələrinin şəkər əleyhinə dərman preparatlarının

xassələrinə malik olması müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatlardan alınan nəticələr zərif üzvi sintezin azafaqominlər sahəsində çalışan elmi-tədqiqat işçiləri üçün faydalı ola bilər.

Aparılan tədqiqatda iddiaçının şəxsi töhfəsi. İddiaçı dissertasiya işinin yerinə yetirilməsində və tərtib olunmasında bilavasitə iştirak etmişdir. Azafaqomin birləşmələrinin sintezi və onların çevrilmələrinə dair son dövrün dünya ədəbiyyatını əldə edərək xülasə halına salmış və ədəbiyyat icmalında öz müəlliflik yanaşmasını göstərmişdir. Laboratoriya təcrübələrinin yerinə yetirilməsində; birləşmələrin sintez edilməsində və təmizlənməsində, (kalon və dry-flash xromatoqrafiyası) hər birinin quruluşunun fiziki-kimyəvi tədqiqat üsullarından (NMR, kütlə, İQ) istifadə edərək öyrənilməsində iddiaçı aktiv iştirak etmişdir.

İşin aprobasiyası və dərc edilməsi. Dissertasiya işinə aid 8 məqalə, 6 tezis olmaqla 14 elmi əsər çap olunmuşdur. Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı beynəlxalq və respublika elmi konfranslarında məruzə və müzakirə edilmişdir.

Kimyanın aktual problemlərinə həsr olunmuş XIV respublika elmi konfransı (Bakı 2021); The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Moscow 2019); III International Scientific conference of Young Researchers Proceedings (Bakı 2019); Ulusal kimya kongresi, İstanbul (2019).

Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi. Dissertasiya işi Giriş, 3 fəsil, Nəticə və İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısından ibarət olub, A4 formatında yazılmış 160 səhifəni əhatə edir. İşin əsas hissəsi (şəkillər, cədvəllər, qrafiklər və ədəbiyyat siyahısı istisna edilməklə) 161261 (o cümlədən, Giriş – 8575, I fəsil – 49152, II fəsil – 76827, III fəsil – 25025, Nəticə – 1682) işarədir. İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısına dissertasiyada istinad olunan 173 adda mənbə daxildir.

Birinci fəsil ədəbiyyat icmalının təhlilinə həsr edilmişdir.

Təqdim olunan dissertasiya işində azaşəkər və iminoşəkər törəmələrinin müxtəlif metodlarla sintezi və onlar əsasında bəzi maraqlı çevrilmələri və bu sahədə aparılan son elmi tədqiqatlar öz əksini tapmışdır. Eyni zamanda, azafaqomin törəmələrinin sintezindən əlavə bioloji aktivliyi barəsində də məlumat verilmişdir.

İkinci fəsildə Dils-Alder reaksiyası əsasında azafaqomin törəmələrinin sintezi və aparılmış müxtəlif çevrilmələr öz əksini tapmışdır. Sintez edilmiş birləşmələrin fizioloji aktiv birləşmələr kimi antimikrob xassələrinin tədqiqi və molekulyar dokinq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında sintez olunan bəzi azafaqomin törəmələrinin şəkər əleyhinə dərman preparatlarının xassələrinə malik olması müəyyən edilmişdir. Həmçinin, azaşəkərlərin və onların törəmələrinin üzvi-sintezdə əlverişli sintonlar kimi tətbiqinin araşdırılması verilmişdir.

Üçüncü fəsildə tədqiqatın təcrübi hissəsində sintez edilmiş birləşmələrin fiziki-kimyəvi göstəriciləri (^1H NMR, ^{13}C NMR, kütlə spektrometriyası, İQ spektroskopiya) qeyd edilmişdir.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

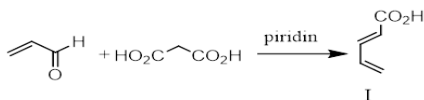
Məlum olduğu kimi, azaşəkərlər monosaxarid quruluşundan ibarət olan karbon atomunun azot atomu ilə əvəz olunmuş sintetik azot saxlayan şəkər analoqlarıdır. Aparılan bir çox tədqiqatlara əsasən müəyyən olunmuşdur ki, azaşəkərlər virus əleyhinə, antibakterial, antiparazital, antiprotozoal, xərçəng əleyhinə, psoriaz əleyhinə, göbələk əleyhinə, nematisidal, həşərat əleyhinə, iltihab əleyhinə, qlükosidaz inhibitorluğu və s. bioloji aktivliklərə malikdirlər. Bundan əlavə, azaşəkər törəmələri əsasında tibbdə xəstəliklərin müalicəsi zamanı istifadə edilən müxtəlif dərmanlar da (kastanospermin-xərçəng əleyhinə, miglitol-şəkər xəstəliyi zamanı, svansonin-virus əleyhinə) sintez edilmişdir.

Qeyd olunan birləşmələrin önəmliliyini nəzərə alaraq, elmi tədqiqat işi yeni növ azaşəkərlərin mono-və bitsiklik analoqlarının enantiosektiv metodla sintezinə və onların bioloji aktivliyinin tədqiqinə həsr olunmuşdur.

Sintez zamanı enantiosektiv metodu seçməyimizdə məqsəd alınmış enantiotəmiz birləşmələrin (individual enantiomerlərin) rasematla müqayisədə bioloji aktivliklərinin fərqi öyrənməkdir. Enantiotəmiz birləşmələrin sintezi üçün ən əlverişli metod məhz asimmetrik katalizdir. Asimmetrik kataliz əsasında az miqdar xiral katalizator istifadə etməklə optiki təmiz birləşmələr sintez edilir. Xiral

katalizator reaksiyanın gedişi zamanı aralıq vəziyyətdə olan enantiomerlərin biri ilə az enerjili keçid halı, digəri ilə isə çox enerjili keçid halı yaratdığından enantiomerin birinin çıxımını artırır, digərini isə azaldır. Asimmetrik sintez zamanı son zamanlar xiral üzvi katalizatorlar kimi geniş tətbiq olunanlar arasında 1,1'-Bi-2-naftol ((S)-BINOL), $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tretaril-2,2-diövəzolonmuş-1,3-dioksolan-4,5-dimetanol (TADDOL), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil), BOX (bis(oksozolin) ligandlarını qeyd etmək olar. Bir mərhələdə həyata keçirilən asimmetrik reaksiyalara Dils-Alder, Şarples, Biginelli, Hans və.s reaksiyaları misal göstərmək olar. Bu reaksiyalar arasında azaşəkərlərin sintezində Dils-Alder reaksiyası geniş istifadə edilir. Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, enantioselektiv metodla Dils-Alder reaksiyası əsasında 1-azafaqominlər və onların törəmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir.

1. Enantioselektiv metodla optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın sintezi. Bildiyimiz kimi, azafaqominlər və onların törəmələrinin sintezi Bols və onun əməkdaşları tərəfindən işlənmiş metod əsasında aparılır. Bu metoda əsasən 1-azafaqominlərin sintezində başlanğıc maddə rolunu oynayan tsikloaddukt, Dils-Alder reaksiyası əsasında 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (PTAD) və dienlər (2,4-pentadienkarboksilat turşu, metil 2,4-pentadienoat və 2,4-pentadienol) iştirakında sintez edilir. Bu metoddan istifadə edərək, təcrübəmizdə dien olaraq (2E)-penta-2,4-dien-1-ol spirtindən istifadə olunmuşdur. (2E)-Penta-2,4-dien-1-ol spirti bizim tərəfimizdən ədəbiyyatda qeyd olunan metoda əsasən (E)-penta-2,4-dienkarboksilatdan sintez edilmişdir. Bunun üçün ilkin olaraq (E)-penta-2,4-dienkarboksilatın sintezi ədəbiyyatda məlum olan metodla aparılmışdır. Belə ki, ədəbiyyatda qeyd olunan metodla Knevenagel reaksiyası əsasında malon turşusu və akroleinin əsasi mühitdə (piridin iştirakı ilə) kondensləşməsi aparılaraq sarı kristal şəkildə (E)-penta-2,4-dienkarboksilat turşusu (I) əldə olunmuşdur (Sxem 1).

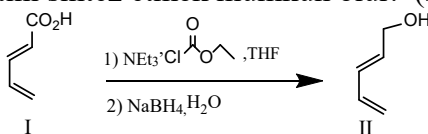


Sxem 1. (E)-penta-2,4-dienkarboksilat turşusunun (I) sintezi

Növbəti mərhələ (2E)-Penta-2,4-dien-1-olun (II) alınmasına gətirib çıxaran (E)-penta-2,4-dien karboksilat (I) turşusunun karboksil qrupunun reduksiyasıdır. Qeyd edək ki, (2E)-Penta-2,4-dien-1-ol spirtinin ədəbiyyatda müxtəlif sintez metodları mövcuddur. Həmin metodlar iki yerə bölünürlər:

1. Karboksil qrupunun birbaşa reduksiyası
2. Turşu törəmələrinin (anhidridlərin) alınması və daha sonra reduksiyası

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən (2E)-Penta-2,4-dien-1-ol spirtinin ən yüksək çıxımı Şneyderin təklif etdiyi ikinci metodla mümkün olur. Bunun üçün ilkin mərhələdə (E)-penta-2,4-dien karboksilat (I) turşusunun əsasi mühitdə (triethylamin iştirakında) etil xlorformiatla reaksiyasından turşu anhidridi alınır. Daha sonra turşu anhidridinə natrium tetrahidroboratla təsir etməklə (2E)-Penta-2,4-dien-1-ol (II) spirtini sintez etmək mümkün olur. (sxem 2)

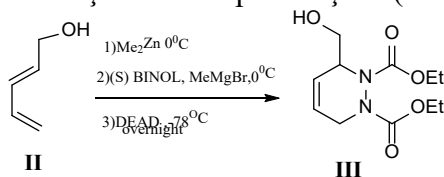


Sxem 2. (2E)-Penta-2,4-dien-1-ol (II) spirtinin sintezi

Sintezin növbəti mərhələsi 1-azafaqominlərin alınmasında başlanğıc maddə rolunu oynayan dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın-tsikloadduktun Dils-Alder reaksiyası əsasında sintezidir. Ədəbiyyatda qeyd olunan tsikloadduktu Bols metodu ilə, yəni (2E)-Penta-2,4-dien-1-ol (II) spirtinin 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (PTAD) ilə reaksiyasından almaq mümkündür. Lakin PTAD-ın dünya bazarında baha olması reaksiya zamanı alınan tsikloadduktun maya dəyərindən baha olmasına gətirib çıxarır. Qeyd olunanları nəzərə alaraq, azaşəkərlər sahəsində çalışan kimyaçılar tsikloadduktun maya dəyərini ucuzlaşdırmaq üçün PTAD-ın alternativini axtarırlar. Bununla əlaqədar bizim tərəfimizdən 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (PTAD)-ın alternativini olaraq daha ucuz olan dietilazodikarboksilat (DEAD) istifadə olundu. Qeyd etmək lazımdır ki, tədqiqat işimizdə qarşıya qoyulan əsas məqsəd enantiosektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında yeni mono- və bitsiklik azafaqomin analoqlarının alınmasında sinton rolunu oynayan optiki aktiv (S)-

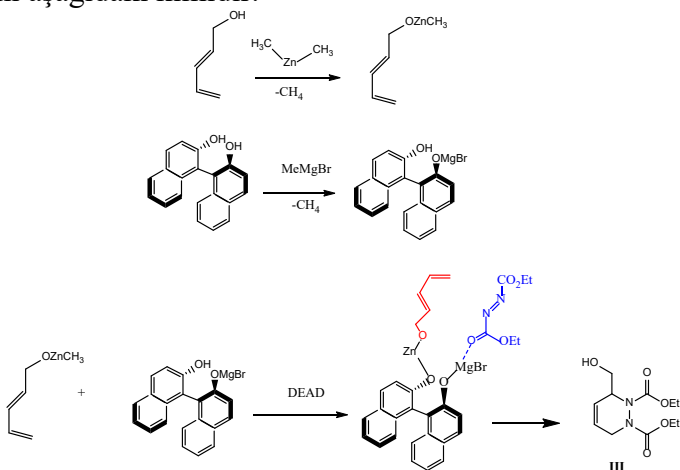
dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat sintez etmək olmuşdur.

Bu məqsədlə optiki aktiv tsikloadduktun (III) sintezi xiral katalizator (S)-BINOL iştirakında aparılmışdır. (sxem 3)



Sxem 3. (S)- Dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın (III) sintezi

(2E)-Penta-2,4-dien-1-ol (II) spirtin və DEAD-in xiral katalizator (S)-BINOL iştirakında Dils-Alder reaksiyası dienin si-üzünə həmlə etməsi ilə baş verir. Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi aşağıdakı kimidir.



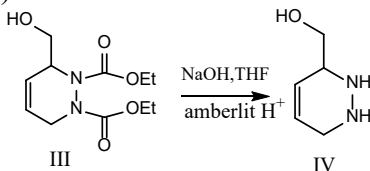
Sxem 4. Optiki aktiv (III) tsikloadduktun sintezinin ehtimal olunan mexanizmi

Bu birləşmə üçün xüsusi dönmə bucağı $+23.4^\circ$ ($t=20^\circ\text{C}$, xloroformda, $c=1.25\%$) olması AUTOPOL-III polyarimetri vasitəsi ilə hesablanmışdır. Reaksiyanın sonunda (S)-BINOL xromatoqrafiya vasitəsi ilə təmizlənərək yenidən aktivliyini itirmədən istifadəsi həm ekoloji, həm də, maddi baxımdan üstünlük qazandırmış olur. Beləliklə, ilk dəfə olaraq Bols metodunda dəyişiklik edilərək 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (PTAD) əvəzinə DEAD (dietil azodikarboksilat) istifadə olunaraq (S)-BINOL iştirakında enantiosektiv

Dils–Alder reaksiyası əsasında yeni optiki aktiv mono- və bitsiklik azafaqomin analoqlarının alınmasında sinton rolunu oynayan (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın yüksək çıxımla sintezi həyata keçirilmişdir.

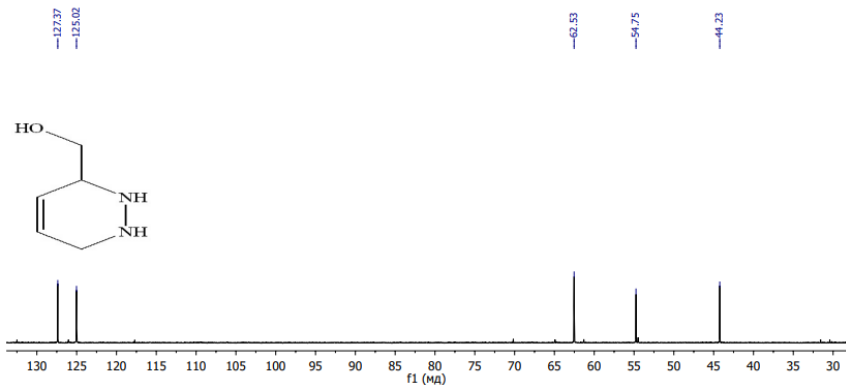
2. (S)-Dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat əsasında yeni iminoşəkər analoqunun sintezi.

Tədqiqat işlərini davam etdirərək bizim tərəfimizdən sintez olunan optiki təmiz tsikloaddukt (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat (III) NaOH məhlulunda 3 saat qaynadıldıqdan sonra turşu rezini (Amberlit) tətbiq etməklə dietil karboksilat (COOC₂H₅) qrupları qırılır və nəticədə 91% çıxımla yeni iminoşəkər növü (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol (IV) sintez olunur (sxem 5).



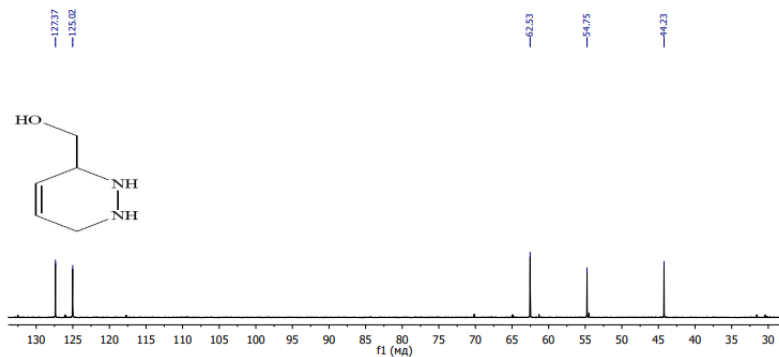
Sxem 5. (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanolun (IV) sintezi

Reaksiyanın gedişinə və alınan birləşmənin təmizliyinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu (NTX) ilə nəzarət olunmuşdur. Sintez edilmiş birləşmənin (IV) quruluşu kütlə, İQ, ¹H və ¹³C NMR spektroskopiyaya metodları ilə təsdiq edilmişdir. (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanolun (IV) ¹H NMR (400 MHz, D₂O) spektrində CH₂N və CHN qrupları müvafiq olaraq dublet və multiplet şəklində 3.24-3.35 və 3.54-3.58 m.h.-də, hidroksimetil (HOCH₂) qrupu 3.57-3.65 m.h.-də, ikiqat rabitənin yanında CH (alkil) qrupları isə multiplet şəklində 5.79 və 6.01 m.h. aralığında müşahidə olunurlar.



Şəkil 1. (S)-(1,2,3,6-tetrahydropiridazin-3-il) metanolun (IV) D₂O məhlulunda ¹H NMR spektri

(S)-(1,2,3,6-tetrahydropiridazin-3-il) metanolun (IV) ¹³C NMR spektrində (100 MHz, D₂O) CH₂N və CHN qrupları 44.23 və 54.75 m.h.-də, hidroksimetil (HOCH₂) qrupu 62.53, 2CH= qrupları isə 125.02 və 127.37 m.h.-də müşahidə olunurlar.



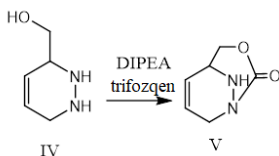
Şəkil 2. (S)-(1,2,3,6-tetrahydropiridazin-3-il) metanolun (IV) D₂O məhlulunda ¹³C NMR spektri

Sintez olunan optiki aktiv IV birləşməsi üçün xüsusi dönmə bucağı -20° (t=20⁰C, etanolda, c=0.3%) olması AUTOPOL-III polyarimetri vasitəsi ilə hesablanmışdır. Bizim tərəfimizdən yeni optiki aktiv iminoşəkər (S)-(1,2,3,6-tetrahydropiridazin-3-il) metanol optiki təmiz tsikloaddukt (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat əsasında yeni metodla sintez

edilmişdir.

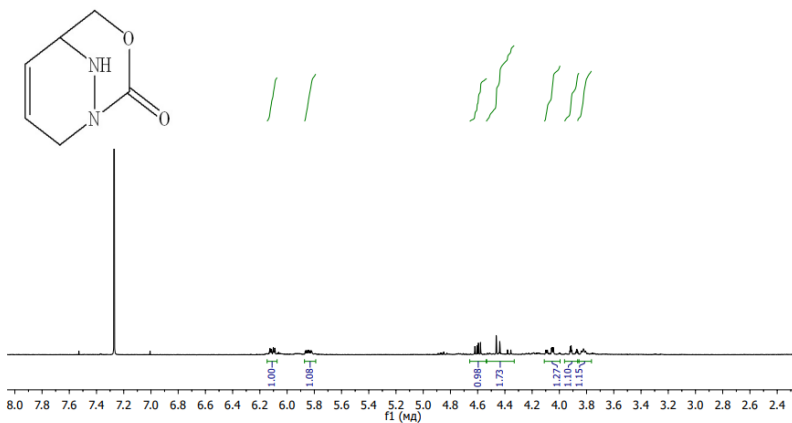
3. (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol əsasında yeni bitsiklik 1-azafaqomin analoqlarının sintezi.

Tədqiqat işlərini davam etdirərək, sintezin növbəti mərhələsi optiki aktiv (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol (IV) əsasında yeni bitsiklik 1-azafaqomin analoqunun sintezinin həyata keçirilməsidir. Bu məqsədlə optiki aktiv IV birləşmənin əsasi mühidə (diizopropil etilamin (DIPEA) iştirakında) trifosgenlə ($C_3Cl_6O_3$) otaq temperaturunda maqnit qarışdırıcıda 5 dəqiqə qarışdırılmaqla reaksiyası aparılmış və həlledici qovulduqdan sonra kolon xromatoqrafiyası vasitəsi ilə (2:1 EtOAc:Petri/efiri) əmələ gələn qarışıq təmizlənərək sarı rəngli yağabənzər (5S)-3-okso-1,9-diazabitsiklo[3.3.1]non-6-en-2-on (V) bitsiklik birləşmə sintez edilmişdir (sxem 6). Reaksiyanın gedişinə və alınan birləşmənin təmizliyinə NTX metodu ilə nəzarət edilmişdir.



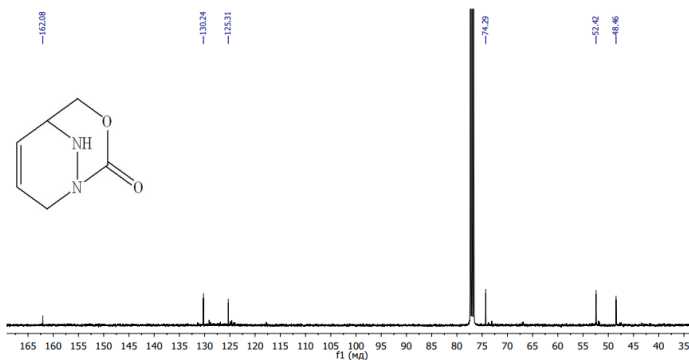
Sxem 6. (5S)-3-okso-1,9 diazabitsiklo[3.3.1]non-6-en-2-onun (V) sintezi

(5S)-3-okso-1,9-diazabitsiklo [3.3.1] non-6-en-2-onun (V) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) spektrində CH₂N və CHN qrupları müvafiq olaraq dublet və multiplet şəklində 3.81-4.05 m.h.-də, OCH₂ qrupu 4.45 m.h.-də, NH (amin) qrupu 4.60 m.h.-də, ikiqat rəbitənin yanında yerləşən CH qrupları isə multiplet şəklində 5.84- 6.11 m.h. aralığında müşahidə olunurlar



Şəkil 3. (5S)-3-okso-1,9-diazabitsiklo[3.3.1]non-6-en-2-onun (V) CDCl_3 məhlulunda ^1H NMR spektri

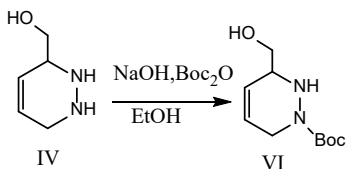
(5S)-3-okso-1,9-diazabitsiklo [3.3.1] non-6-en-2-onun (V) ^{13}C NMR spektrində (100 MHz, CDCl_3) CH_2N və CHN karbon atomları müvafiq olaraq 48.46 və 52.42 m.h.-də, CH_2O qrupu 74.29 m.h.-də, ikiqat rabitənin yanında yerləşən CH qrupları müvafiq olaraq 125.31 və 130.24 m.h.-də, mürəkkəb efir qrupu isə 162.08 m.h.-də müşahidə olunurlar.



Şəkil 4. (5S)-3-okso-1,9-diazabitsiklo[3.3.1]non-6-en-2-onun (V) CDCl_3 məhlulunda ^{13}C NMR spektri

Yuxarıda göstərilən reaksiyada bitsiklik birləşmə (5S)-3-okso-1,9-diazabitsiklo[3.3.1]non-6-en-2-on (V) N-2 vəziyyətində yerləşən azot atomu əsasında sintez edilmişdir.

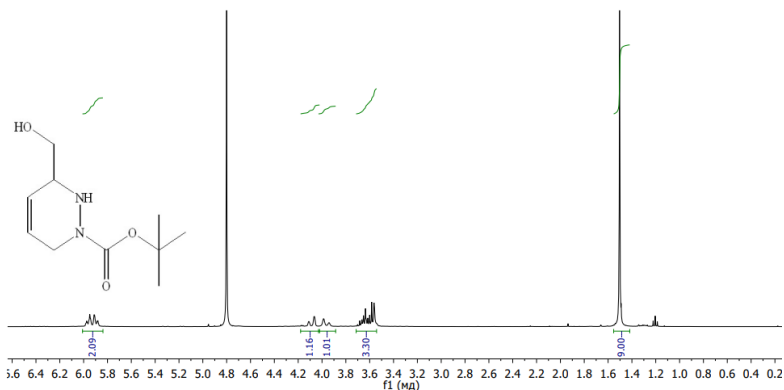
Tədqiqat işlərinin növbəti mərhələsi alınan (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol (IV) birləşməsinin N-1 vəziyyətində yerləşən azot atomu əsasında yeni bitsiklik iminoşəkər törəməsinin alınmasıdır. N-1 vəziyyətinin reaksiya qabiliyyətini nəzərə alaraq, ilkin olaraq N-2 vəziyyətində yerləşən azot atomunu ekranlaşdırmaq üçün IV birləşmənin Boc (üçlü-butiloksikarbonil) anhidridi ilə qələvi mühitdə reaksiyası aparılmış və 93% çıxımla Boc-1-azafaqomin-tret-butil-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1(2H)-karboksilat(VI) birləşməsinin sintezinə nail olunmuşdur (sxem 7).



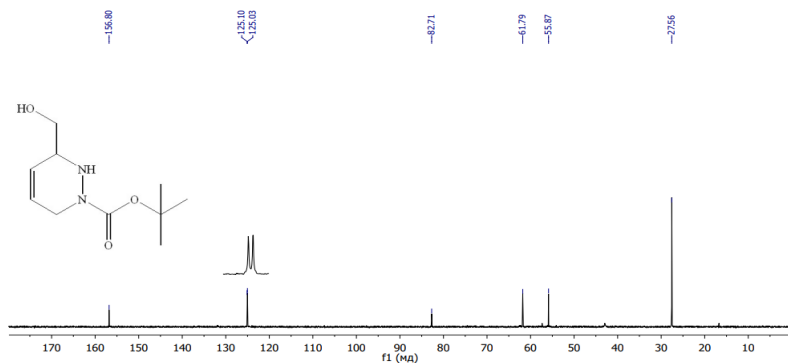
Sxem 7. Tret-butil-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1(2H)-karboksilatın (VI) sintezi

Reaksiya zamanı Boc ekranlaşdırıcı qrupu N-2 vəziyyətə oturmuş və nəticə olaraq N-1 vəziyyəti yeganə nukleofil mərkəz olaraq saxlanılmışdır. Boc-qrupunun əsasən N-2 vəziyyətinə həmlə etməsinin səbəbi yuxarıda qeyd olunduğu kimi N-1 vəziyyətində yerləşən azot atomunun hidroksil qrupunun hidrogeni ilə molekul daxili hidrogen rabitəsinin əmələ gətirməsi (sterik faktor) ilə əlaqəli ola bilər. Tret-butil-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1(2H)-karboksilat (VI) birləşməsinin quruluşu ^1H və ^{13}C NMR spektroskopik analiz metodları ilə təsdiq olunmuşdur. Bu birləşmə üçün xüsusi dönmə bucağı AUTOPOL III polyarimetrində uyğun olaraq $[\alpha]_{\text{D}20} +67^\circ$ ($t=20^\circ\text{C}$, dixlorometan, $c=0.78\%$) bərabər olduğu müəyyən edilmişdir. Qeyd olunan birləşmənin ^1H NMR (400 MHz, D_2O) spektrində üçlü-butil qrupunun $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ metil protonları sinqlet halında 1.50 m.h.-də, CH_2N və CHN qrupları müvafiq olaraq dublet və multiplət şəklində 3.56-3.68 m.h.-də, hidroksimetil (HOCH_2) qrupu 3.96-4.09 m.h.-də, ikiqat rabitənin

yanında CH qrupları isə multiplet şəklində 5.90-5.96 m.h. aralığında müşahidə olunurlar.



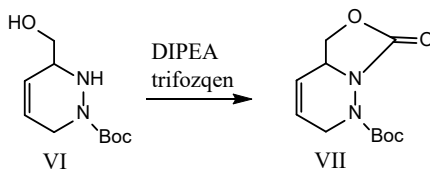
Şəkil 5. Boc-1-azafaqominin (VI) D₂O məhlulunda ¹H NMR spektri
Optiki aktiv tret-butil-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1 (2H)-karboksilat (VI) birləşməsinin ¹³C NMR spektrində (100 MHz, D₂O) tret-butil qrupundakı metil karbonları (C(CH₃)₃) 27.56 m.h.-də, CH₂N, CHN və hidroksimetil (HOCH₂) qrupları müvafiq olaraq 55.87, 61.79 və 61.89 m.h.-də, tret-butil qrupundakı oksigenə birləşmiş dördlü karbon 82.71 m.h.-də, CH=CH qrupları 125.03 və 125.10 m.h.-də, mürəkkəb efir qrupu isə 156.80 m.h.-də müşahidə olunurlar.



Şəkil 6. Boc-1-azafaqominin (VI) D₂O məhlulunda ¹³C NMR spektri

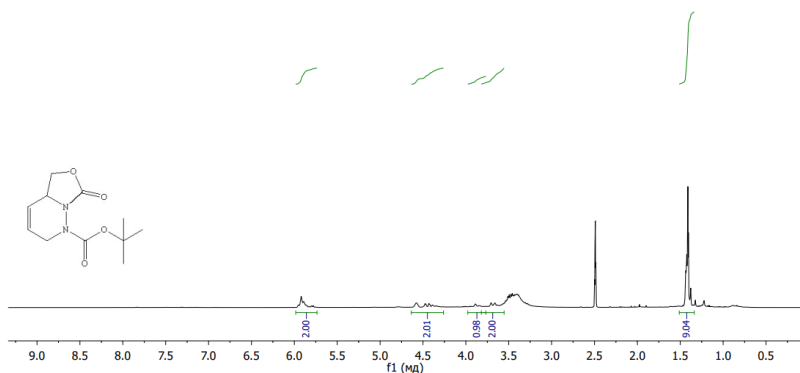
Bundan əlavə, Boc-1-azafaqominin (VI) quruluşu həmçinin, kütlə və İQ spektroskopiya metodları ilə də təsdiq olunmuşdur.

N-2 vəziyyətin ekranlaşması ilə nəticələnən tret-butyl-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1(2H)-karboksilat (VI) birləşməsinin alınması tədqiqat işlərini N-1 vəziyyətində yerləşən azot atomu əsasında aparmağa və bitsiklik iminoşəkəri sintez etməyə imkan yaratdı. Bunun üçün boc-1-azafaqomin (VI) birləşməsinin əsasi mühidə (diizopropil etilamin (DIPEA) iştirakında) trifosgenlə ($C_3Cl_6O_3$) otaq temperaturunda 5 dəq. maqnit qarışdırıcıda qarışdırmaqla reaksiyası aparılmış və həlledici qovulduqdan sonra alınan qarışığı kolon xromatoqrafiyası vasitəsi ilə təmizləyərək 90% çıxımla digər optiki aktiv bitsiklik birləşmə olan tret-butyl-(S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) sintez edilmişdir. Reaksiyanın gedişinə və alınan birləşmənin təmizliyinə NTX metodu ilə nəzarət edilmişdir (sxem 8).



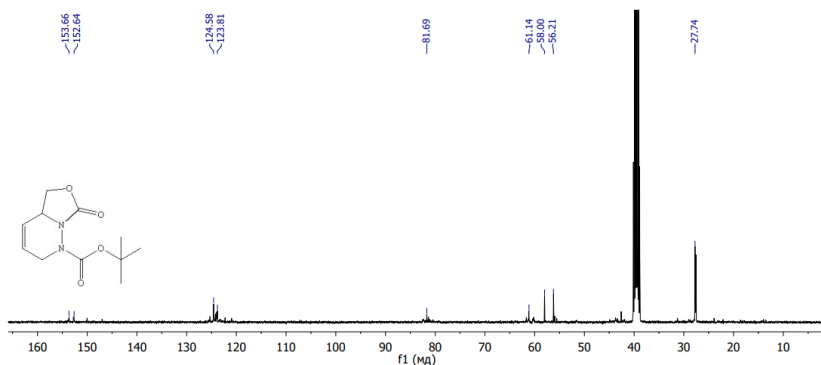
Sxem 8. tret-Butil-(S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) birləşməsinin sintezi

Alınan yeni birləşmənin quruluşu 1H , ^{13}C NMR və İQ spektroskopiyaya metodları ilə təsdiq olunmuşdur. Optiki aktiv tret-butyl-(S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo [3,4-b] piridazin-1 (2H)-karboksilat (VII) birləşməsinin 1H NMR (400 MHz, DMSO) spektrində CH_2N və CHN qrupları müvafiq olaraq dublet və multiplet şəklində 3.62-3.84 m.h.-də, tret-butyl $((CH_3)_3C)$ qrupunun metil hidrogenləri 1.38 m.h.-də, OCH_2 qrupu 4.25-4.64 m.h.-də, ikiqat rabitənin yanında olan CH qrupları isə multiplet şəklində 5.59-5.97 m.h. aralığında müşahidə olunurlar.



Şəkil 7. tert-Butil (S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) birləşməsinin DMSO məhlulunda ^1H NMR spektri

tert-Butil (S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) birləşməsinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) spektrində tert-butil $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ qrupunun metil karbonları 27.74 m.h.-də, CH_2N , CHN və OCH_2 qrupları müvafiq olaraq 56.21, 58.00 və 61.14 m.h.-də, tert-butil qrupundakı oksigenə birləşmiş dördlü karbon atomunun signalı 81.69 m.h.-də, ikiqat rabitənin yanında olan CH qrupları müvafiq olaraq 123.81 və 124.58 m.h.-də, mürəkkəb efir qrupları isə müvafiq olaraq 152.64 və 153.66 m.h.-də müşahidə olunurlar.

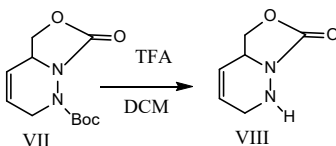


Şəkil 8. tert-Butil (S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) birləşməsinin DMSO məhlulunda ^{13}C NMR spektri

Bu birləşmə üçün xüsusi dönmə bucağı AUTOPOL III

polyarimetrində uyğun olaraq $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ ($t=20^\circ\text{C}$, dixlormetan, $c=0.4\%$) bərabər olduğu müəyyən edilmişdir.

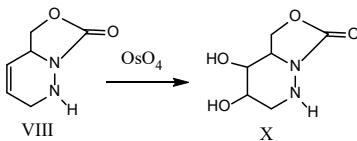
Sintezin növbəti mərhələsində Boc ekranlaşdırıcı qrupun tret-butyl-(S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) birləşməsindən dixlormetan məhlulunda TFA (triflüorasetat) turşusu iştirakı ilə ayrılması optiki aktiv (S)-1,2,4a,5-tetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (VIII) birləşməsinin alınmasına gətirib çıxarır (sxem 9).



Sxem 9. (S)-1,2,4a,5-tetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (VIII) birləşməsinin sintezi

Sintez olunan optiki aktiv birləşmənin quruluşu ^1H , ^{13}C NMR və İQ spektroskopiya metodu ilə təsdiq edilmişdir.

Tədqiqat işlərini davam edərək (S)-1,2,4a,5-tetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (VIII) birləşməsinin OsO_4 iştirakında sis-dihidroksilləşməsi aparılmış və optiki aktiv (S)-heksahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (X) birləşməsi sintez olunmuşdur (sxem 10).



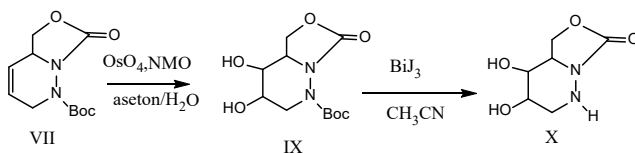
Sxem 10. (S)-heksahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (X) birləşməsinin sintezi

Lakin, reaksiya zamanı alınan (S)-heksahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (X) birləşməsi çox az çıxımla (3%) əldə olunmuşdur.

X birləşməsinə yüksək çıxımla almaq üçün sintez fərqli istiqamətdə aparıldı. Bunun üçün, ilk öncə tret-butyl-(S)-7-okso-4a,5-dihidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (VII) birləş-

məsinin osmium tetraoksid (OsO_4) ilə N-metilmorfolin N-oksidi ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$) iştirakında sis-dihidroksilləşməsi aparıldı və yüksək çıxımla yağa bənzər tret-butyl-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilat (IX) diolu sintez edildi.

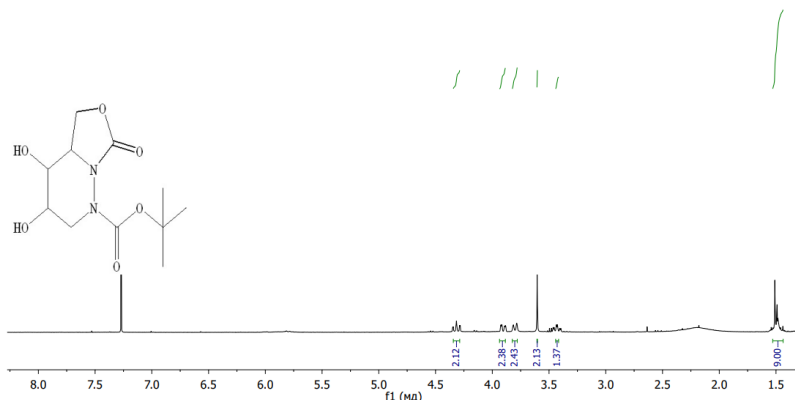
Boc ekranlaşdırıcı qrupun tret-butyl-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilatdan (IX) qırılması HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSI, TMSOTf, TiCl_4 , SnCl_4 , AlCl_3 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (mikrodalğalı soba mühitində), yod və ZnBr_2 iştirakında sınaqdan keçirilmişdir. Lakin, nəticələr heç də arzu olunan olmamışdır. Beləliklə, bizim tərəfimizdən katalizator olaraq Lyuis turşusu kimi BiI_3 götürüləndə reaksiya qarışığı 16 saat qaynadılaraq nəzərdə tutulan ekranlaşdırıcı qrupun qırılmasını reallaşdırmaq mümkün oldu. Nəticədə 55% çıxımla optiki aktiv (S)-heksahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (X) birləşməsi sintez edildi. Qeyd etmək lazımdır ki, BiI_3 katalizatorunun istifadəsinin üstünlüyü toksikliyin az olmasıdır ki, bu da ekoloji baxımdan ətrafa az ziyan vurmaya, bu katalizatorun istifadəsinin yaşıl kimya baxımından əhəmiyyətini artırmış olur (sxem 11).



Sxem 11. (S)-heksahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (X) birləşməsinin tret-butyl-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo [3,4-b]piridazin-1 (2H)-karboksilat (IX) əsasında sintezi

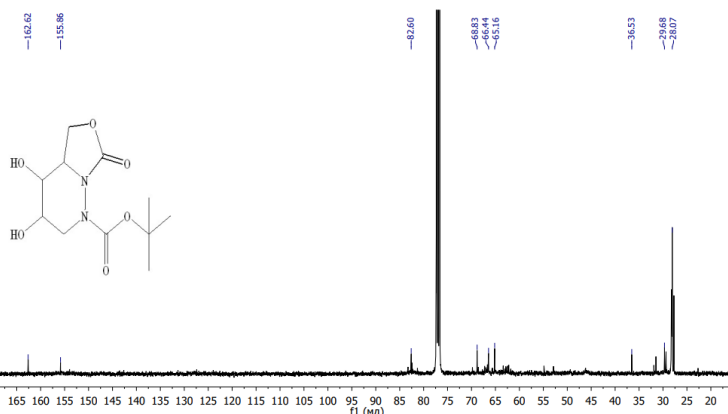
Sintez edilmiş birləşmələrin quruluşları kütlə, İQ, ^1H və ^{13}C NMR spektroskopiyaya metodları ilə təsdiq olunmuşdur.

tert-Butyl-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo [3,4-b] piridazin-1 (2H)-karboksilatın (IX) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrində CH_2N və CHN qrupları müvafiq olaraq dublet və multiplet şəklində 3.34 və 3.46 m.h.-də, tret-butyl ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$) qrupundakı metil qrupları 1.50 m.h.-də, OCH_2 qrupu 3.81 m.h.-də, hidroksil qrupları 3.6 m.h.-də, hidroksil qrupuna birləşmiş CH qrupları isə multiplet şəklində 3.91 və 4.34 m.h. aralığında müşahidə olunurlar.



Şəkil 9. tert-Butil-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilatın (IX) CDCl_3 məhlulunda ^1H NMR spektri

tert-Butil-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo [3,4-b] piridazin-1 (2H)-karboksilatın (IX) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrində metil qrupları 28.07 m.h.-də, CH_2N və CHN qrupları müvafiq olaraq 29.68 və 36.53 m.h.-də, OCH_2 və hidroksil qrupuna birləşmiş CH qrupları müvafiq olaraq 65.16, 66.44 və 68.83 m.h.-də, tert-butil qrupundakı oksigenə birləşmiş dördlü karbon atomu 82.60 m.h.-də, mürəkkəb efir qrupları isə müvafiq olaraq 155.96 və 162.62 m.h.-də müşahidə olunurlar.



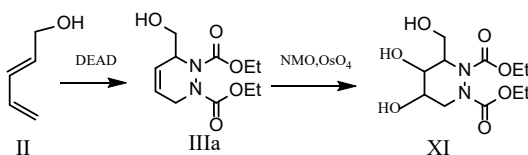
Şəkil 10. tert-Butil-(S)-7-oksotetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-1(2H)-karboksilatın (IX) CDCl_3 məhlulunda ^{13}C NMR spektri

Artıq məlumdur ki, bizim tərəfimizdən aparılmış tədqiqat işlərində əsas məqsəd ilkin olaraq enantioselektiv Dils-Alder reaksiyası əsasında sintez edilmiş optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın (III) əsasında yeni azafaqomin törəmələrinin sintezi və onlar əsasında aparılan çevrilmələrdir. Belə ki, ardıcıl aparılmış çevrilmələr əsasında N-2 vəziyyətinin bloklanması ilə nəticələnən tret-butyl-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1(2H)-karboksilat (VI) birləşməsinin alınması nəticəsində tədqiqat işləri N-1 vəziyyətində yerləşən azot atomu əsasında bitsiklik iminoşəklərin sintezi ilə davam etdirilmiş və OsO₄ iştirakında sis-dihidroksilləşmə aparılmışdır.

4. Dils-Alder reaksiyası əsasında sintez olunan rasemik dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın çevrilmələri.

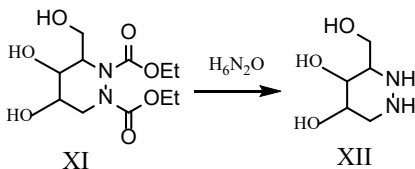
Artıq qeyd etdiyimiz kimi bizim tərəfimizdən xiral katalizator iştirakında enantioselektiv metodla modifikasiya olunmuş Bols metoduna əsasən optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat (III) sintez edilmişdir.

Tədqiqat işlərimizi davam etdirərək Dils-Alder reaksiyası əsasında rasemik dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat (IIIa) da sintez edilmişdir. Növbəti mərhələdə sintez edilmiş (IIIa) birləşmənin sis-dihidroksilləşməsi 4-metilmorfolin-N-oksidi (NMO) və osmium tetraoksidi iştirakında aparılmış və yüksək çıxımla dietil(3R,4R,5S)-4,5-dihidroksi-3-(hidroksimetil) tetrahidropiridazin-1,2-dikarboksilat XI sintez edilmişdir (sxem 12). XI birləşməsinin NMR spektrləri ədəbiyyat məlumatları ilə üst-üstə düşür.



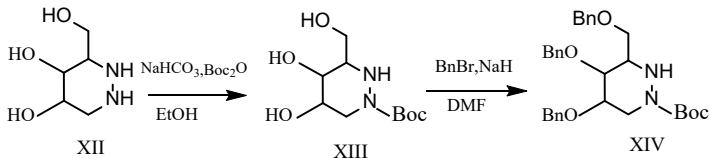
Sxem 12. Dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın (IIIa) və triolun (XI) sintezi

İşin növbəti mərhələsi mürəkkəb efir qruplarının qırılması ilə diamino triolun sintezidir. Tədqiqatlar zamanı müəyyən edilmişdir ki, triol (XI) hidrazin hidratda həll edilib 100⁰C-də 18 saat müddətində qızdırıldıqda efir qruplarının birləşmədən ayrılmasına gətirib çıxarır və diamino triol-5-epi-1-azafaqomin (3S,4S,5R)-4,5-dimetilheksahidropiridazin-3-il)metanol (XII) sintez olunur (sxem 13).



Sxem 13. (3S,4S,5R)-4,5-dimetilheksahidropiridazin-3-il)metanolun (XII) sintezi

Sintez edilmiş 5-epi-1-azafaqomində (3S,4S,5R)-4,5-dimetilheksahidropiridazin-3-il)metanolda (XII) N-1 vəziyyəti yeganə nukleofil mərkəz olaraq saxlamaq üçün ilk öncə N-2 vəziyyəti üçlü-butiloksikarbonil anhidrid ilə ekranlaşdırılır və 86% çıxımla (tret-butoksi-metanon ((3S,4S,5R)-1,4,5-trimetilheksahidropiridazin-3-il)metanol (XIII) (N-Boc-5-epi-1-azafaqomin) maddəsi sintez edilir. Növbəti mərhələ hidrksil qrupların ekranlaşmasıdır. Bunun üçün, (3S,4S,5R)-1,4,5-trimetilheksahidropiridazin-3-il) metanol (XIII) birləşməsinin NaH iştirakında benzil bromid ilə reaksiyası aparılır və hidrksil qrupları ekranlaşaraq 29% çıxımla (tret-butoksi-metanon(3S,4S,5R)-3-((benziloksi)metil)-1,4,5-trimetilheksahidro-piridazin benziloksidan (XIV) maddəsi sintez edilir:

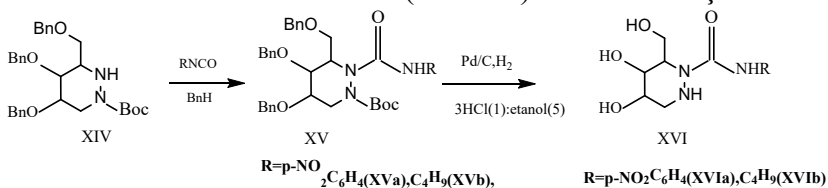


Sxem14. tret-Butoksi-metanon(3S,4S,5R)-3-((benziloksi)metil)-1,4,5-trimetil heksahidropiridazin benziloksidanın (XIV) sintezi

Reaksiyaların gedişinə və alınan birləşmələrin təmizliyinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) metodu ilə nəzarət olunmuşdur.

Sintez olunan birləşmələrin quruluşu İQ, NMR spektroskopiya metodları ilə təsdiq edilmişdir.

Tədqiqat işlərini davam etdirərək N-1 vəziyyətinə izosianatlarla təsir edərək yüksək çıxımla 5-epi-1-azafaqomin törəmələri (XVa-b) sintez olunmuş və ardınca Pd/C iştirakında qaynatmaqla katalitik hidrogenləşmə nəticəsində ekranlaşmadan azad olunaraq nəzərdə tutulan N-karboksiamid törəmələri (XVI a-b) sintez edilmişdir.



Sxem 15. Azafaqominlərin N-karboksiamid törəmələrinin sintezi.

Beləliklə, tədqiqat işləri nəticəsində azafaqomin törəmələrində N1 nukleofil mərkəzinə müxtəlif izosianatlarla təsir edərək bioloji aktivliyə malik olan N-karboksiamid törəmələri sintez edilmişdir.

5. Sintez edilən bəzi azafaqominlərin antimikrob və inhibitor xassələri.

Bildiyimiz kimi 1-azafaqomin və onun müxtəlif törəmələri qlükozidaz inhibitoru kimi elmə məlumdur. Bir çox qlükozidaz inhibitorları diabet, müxtəlif virus, göbələk və bakteriyaların əleyhinə, şiş əleyhinə, ürək xəstəlikləri əleyhinə təsir effektivinə malikdirlər. Bundan əlavə iminoşəkərlər antiproliferativ, antihipertenzif, QİÇS-əleyhinə və malyariya xəstəliyinin müalicəsində də müsbət nəticələr göstərmişlər. 1-Azafaqomin və onların analoqlarının bu kimi bioloji aktivliklər göstərməsi onların yeni növlərinin sintezinə zərurət yaradır.

Tədqiq olunan maddələrin və antibiotiklərin (sefotaksim və seftriakson) antimikrob xassələri ilk öncə iki müxtəlif qram-müsbət *Staphylococcus aureus* və qram-mənfi *Escherichia coli* bakteriyalarına qarşı tədqiq edilmişdir. Aparılan tədqiqatlar zamanı müəyyən olunmuşdur ki, tədqiq olunan IV-X və XI-XVI(a,b) birləşmələr qeyd olunan bakteriyalara qarşı antimikrob aktivliyə

malikdirlər. (cədvəl 1), (cədvəl 2).

Cədvəl 1.

Tədqiq olunan maddələrin *S. aureus* bakteriyasına qarşı antimikrob aktivliyi

Maddələr və saf antibiotiklər	Sefotaksim	Seftriakson	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə
			IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	Xva	XVb	XVIa	XVIIb
Minimum inhibiəşmə konsentrasiyası (µg/mL)	4	4	4	1	7	6	6	1	0.5	2	2	3	2	1	4	7

Cədvəl 2.

Tədqiq olunan maddələrin *E. coli* bakteriyasına qarşı antimikrob aktivliyi

Maddələr və saf antibiotiklər	Sefotaksim	Seftriakson	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə
			IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	Xva	XVb	XVIa
Minimum inhibiəşmə konsentrasiyası (µg/mL)	4	4	4	9	10	9	7	0.5	0.25	4	4	4	4	4	7	4

Tədqiqatın növbəti mərhələsi sintez olunan birləşmələrin qram mənfi *K. pneumoniae* bakteriyasına qarşı aktivliyini tədqiq etməkdir. Bunun üçün, maddələrin minimum antimikrob aktivliyi mikrodurulaşma metodundan istifadə etməklə müəyyən olunmuşdur. (cədvəl 3).

Cədvəl 3.

Tədqiq olunan maddələrin *Klebsiella pneumoniae* bakteriyasına qarşı antimikrob aktivliyi

Maddələr və saf antibiotiklər	Sefotaksim	Seftriakson	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə	Maddə
			IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XVb	XVIa
Minimum inhibiəşmə konsentrasiyası (µg/mL)	3	3	3	1	6	5	5	1	0.5	3	6

İminoşəkərlərin geniş spektrdə aktivliyini nəzərə alaraq, yuxarıda qeyd olunan maddələrin antifungal aktivliyi də tədqiq edilmişdir. Belə ki, kandidoz xəstəliyinin törədicisi olan diploid göbələk *Candida albicans* üzərində tədqiqatlar aparılmış və müsbət nəticələr əldə olunmuşdur (cədvəl 4).

Cədvəl 4.

Tədqiq olunan maddələrin *C.albicans* bakteriyasına qarşı antimikrob aktivliyi

Tədqiq olunan birləşmələr	Mikroorqanizm	Konsentrasiya µg/ml	İnhibiləşmə zonası Φ,%		
			Disko-diffuziya metodu, %	Zonal diffuziya metodu, %	
				0.1 ml	0.2 ml
VI	<i>Candida albicans</i>	15	58	61,8	66,7
VII			75	84,2	87,1
VIII			89	92	94
IX			65	72	80
X			72	78	85
XIV			58	61,8	66,7
XVa			75	84,2	87,1
XVb			51	61,7	65,8

Respirator infeksiyaların əsas törədiciləri qismində çıxış edən və geniş yayılmış və təhlükə riski yüksək olan, həmçinin bir çox antibiotiklərə qarşı yüksək rezistivlik göstərən qram-mənfi *Acinetobacter baumannii* bakteriyası müxtəlif xəstəliklərin, o cümlədən mininqit, pnevmoniya, yaraların iltihabı və uroloji xəstəliklər əmələ gətirən əsas bakteriyalardan biridir.

Cədvəl 5.

Tədqiq olunan maddələrin *A.baumannii* bakteriyasına qarşı antimikrob aktivliyi

Tədqiq olunan birləşmələr	Mikroorqanizm	Konsentrasiya, µg/ml	İnhibiləşmə zonası Φ,%		
			Disko-diffuziya metodu, %	Zonal-diffuziya metodu, %	
				0.1 ml	0.2 ml
IV	<i>Acinetobacter baumannii</i>	15	78,9	77,8	82,7
V			90	90	98
VI			65	70,8	79
VII			85	78	90
VIII			70	75	79,9
IX			62	64,7	70
XVb			77	76,8	80,7
XVIa			75	84,2	87,1
XVIb			89	92	94

Qeyd olunan bakteriyaya qarşı yeni dərman maddələrin sintezinin önəmliyini nəzərə alaraq, sintez etdiyimiz birləşmələrin

Acinetobacter baumannii bakteriyasına qarşı antibakterial aktivlikləri də tədqiq edilmişdir (cədvəl 5.).

Ədəbiyyatdan məlumdur ki, iminoşəkərlər müxtəlif fermentləri inhibiləşdirərək bir çox xəstəliklərin müalicəsində effektiv rol oynayırlar. Belə ki, qlükozidaz fermentlərini inhibiləşdirən birləşmələr şəkər xəstəliyinin müalicəsində istifadə oluna bilər. Bunu nəzərə alaraq, sintez edilmiş azafaqomin törəmələrinin qlükozidaz inhibitoru kimi bioloji aktivliyi tədqiq edilmişdir (cədvəl 6).

Cədvəl 6.

α -Qlükozidaz və β -qlükozidaz inhibitorluğunun ölçülməsi

Maddə	α -qlükozidaz (çörək mayası)	β -qlükozidaz (badam)
(\pm)-IV	>1000 ^a	137 ^a
(\pm)-VIII	12.7 ^b μ M	14.0 ^b μ M
(\pm)-X	91.6 ^b μ M	9.0 ^b μ M
(a) pH 6.8, (b) pH 7.0		

Qeyd edə bilərik ki, (S)-heksahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (X), (S)-1,2,4a,5-tetrahidro-7H-oksozolo[3,4-b]piridazin-7-on (VIII) və (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol (IV) birləşmələri qlükozidaz inhibitoru xassəsi göstərmişdir.

6. Sintez olunan bəzi bitsiklik azafaqomin törəmələrinin bioloji aktivliyi və molekulyar dokinq analizləri.

Artıq məlumdur ki, iminoşəkər analoqları qlükosidaz inhibitoru kimi uğurla tətbiq olunurlar. Bu sahədə araşdırmalarımızın əsas məqsədlərindən biri də, tərəfimizdən sintez edilmiş bitsiklik azafaqomin analoqlarının gələcəkdə şəkər əleyhinə dərman preparatlarında uğurla tətbiq ediləcəyini sübuta yetirməkdir.

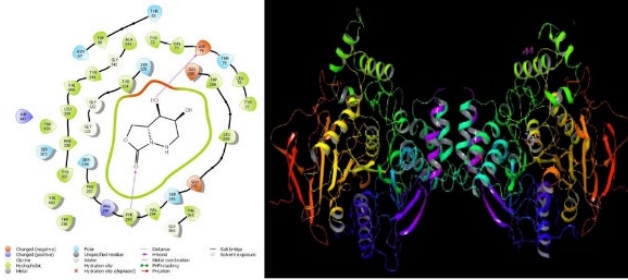
Molekulların fəaliyyətini nəzəri hesablamalarla müqayisə etmək üçün bir çox metodlar və prosedurlar mövcuddur. Bunlar arasında ən geniş istifadə olunan molekulyar dokinq metodudur. Bu metodla molekulların bioloji aktivliyini fermentlərə qarşı təsiri əsasında müqayisə etməklə təyin etmək mümkündür.

Sintez edilmiş bitsiklik azafaqomin analoqlarının gələcəkdə

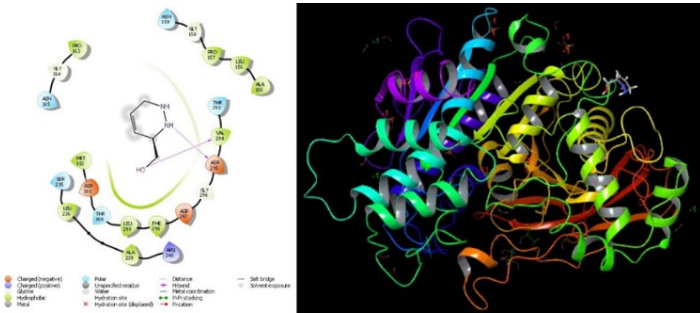
şəkər əleyhinə dərman vasitələri kimi uğurla tətbiq ediləcəyini sübut etmək üçün molekulyar dokinq analiz metodu tətbiq olunmuşdur (Şəkil 11) , (Şəkil 12), (Şəkil 13).



Şəkil 11. X molekulunun α -qlükozidaz enzimlə qarşılıqlı əlaqəsi.



Şəkil 12. X molekulunun asetilkolinesteraz (AKE) enzimlə qarşılıqlı əlaqəsi.



Şəkil 13. IV molekulunun butirilkolinesteraz (BKE) enzimlə qarşılıqlı əlaqəsi.

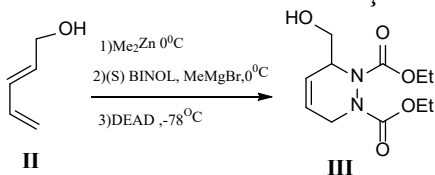
Azaşəkər törəmələrinin molekulyar dokinq hesablamalarını aparmaq üçün insani α -qalaktosidaz (α -Gly) (PDB ID: 1R47), insani butirilxolinesteraz (BKE) (PDB ID: 5NN0) və insani asetilxolinesteraz (AKE) (PDB ID: 4M0E) zülallardan istifadə olunmuşdur.

Bu prosedur üçün Glide liqand dokinq modulu istifadə olunur. Əldə edilmiş parametrlərin ədədi əmsalları əsasında molekulların bioloji aktivliyi proqnozlaşdırılır. Bitsiklik molekulların bir qismi fermentlərlə qarşılıqlı əlaqədə olduğdan sonra molekulların ADME/T analizləri (absorbsiya, paylanma, metabolizm, ekstraksiya və toksiklik) aparıldı. Bu analizi aparmaq üçün Schrödinger proqramının Qik-prop modulu istifadə olunur. Molekulların gələcəkdə dərman preparatı kimi istifadəsi nəzərdə tutulursa, bu effektiv yolla molekulların insan metabolizminə təsirləri nəzəri olaraq araşdırılır və molekulların bioloji aktivliyi müəyyən edilmiş olur.

Beləliklə, sintez edilən mono- və bitsiklik azafaqomin törəmələrinin bioloji aktivliyi molekulyar dokinq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında təyin edilmişdir. Molekulyar dokinq metodu ilə sintez olunan bəzi azafaqomin törəmələrinin şəkər əleyhinə dərman preparatlarının xassələrinə malik olması müəyyən edilmişdir.

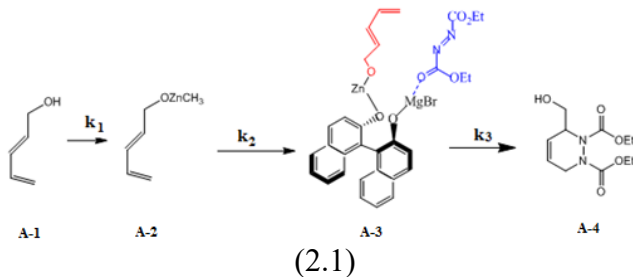
7. Optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın sintez prosesinin riyazi modelinin qurulması

Qeyd etdiyimiz kimi, modifikasiya olunmuş Bols metodundan istifadə etməklə xiral üzvi katalizator (S)-BİNOL iştirakında optiki aktiv (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat (III) sintez etmək mümkün olmuşdur.

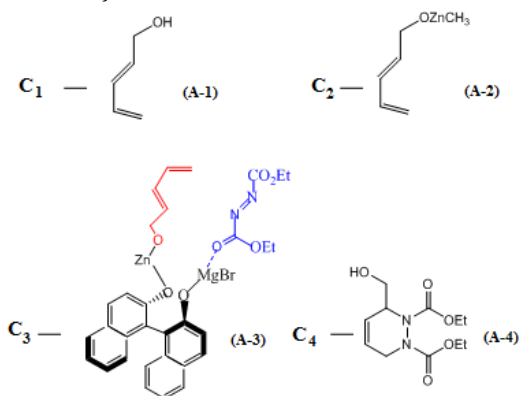


Prosesin riyazi modelinin qurulması üçün aparılmış kinetik

təcrübələrin analizinə və ədəbiyyat mənbələrinin araşdırmalarına əsasən aşağıdakı ehtimal olunan mexanizm qəbul edilmişdir:



Reaksiyaların ümumi sxemindən görüldüyü kimi azafaqomin törəmələrinin alınması zamanı müxtəlif intermediatlar da alınır. Kinetik tənliklərin yazılışını sadələşdirmək üçün aşağıdakı işarələmələr qəbul edilmişdir:



Yuxarıdakı göstərilən işarələmələri nəzərə almaqla komponentlər üzrə material balans tənliklərini bu mexanizm üçün aşağıdakı kimi yazmaq olar.

$$\begin{aligned}
\frac{dc_1}{d\tau} &= -k_1 c_1^{\alpha_1} c_2^{\alpha_2} \\
\frac{dc_2}{d\tau} &= -k_1 c_1^{\alpha_1} c_2^{\alpha_2} - k_2 c_3^{\alpha_4} c_2^{\alpha_3} \\
\frac{dc_3}{d\tau} &= k_1 c_1^{\alpha_1} c_2^{\alpha_2} - k_2 c_3^{\alpha_4} c_2^{\alpha_3} - k_3 c_3^{\alpha_5} c_4^{\alpha_6} \\
\frac{dc_4}{d\tau} &= k_2 c_3^{\alpha_4} c_2^{\alpha_3} - k_3 c_4^{\alpha_6} c_3^{\alpha_5} \\
\frac{dc_5}{d\tau} &= k_3 c_3^{\alpha_5} c_4^{\alpha_6}
\end{aligned}
\tag{2.2}$$

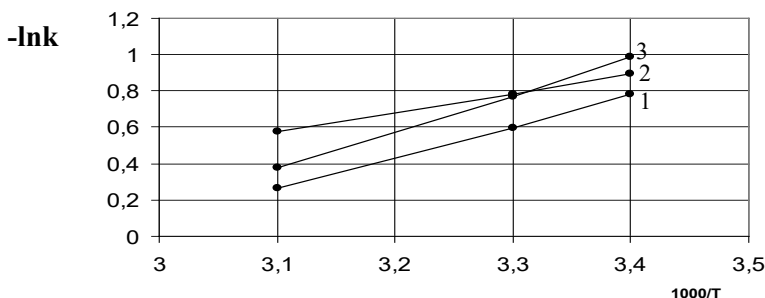
burada α_i -reaksiyanın komponentlərinə görə tərtibləri; k_j - reaksiyaların sürət sabitləridir.

(2.2) kinetik modelin göstəricilərini $[k_j, \alpha_i]$ tapmaq üçün qeyri-xətti proqramlaşdırma üsullarından olan Pauellin, Rozenbrokun, Mak-Kormikin alqoritmlərinin kombinasiyasından, (2.2) diferensial tənliklər sisteminin həlli üçün isə Kutta-Merson alqoritmindən istifadə olunmuşdur. Modellə hesablanmış qiymətlərin təcrübi qiymətlərlə müqayisəsi onu göstərdi ki, yuxarıdakı mexanizm əsasında qurulmuş kinetik model prosesi daha dəqiq ifadə edir. Göstəricilərin tapılmış qiymətləri cədvəl 7-də verilmişdir.

Cədvəl 7.

Kinetik modelin göstəricilərinin (2.4) müxtəlif temperaturlardakı qiymətləri

$t, ^\circ\text{C}$	k_1	k_2	k_3	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6
20	0.4589	0.4078	0.3727	0.5	0.6	1	0.6	1	1
30	0.5502	0.4568	0.4623	0.5	0.6	1	0.6	1	1
50	0.7646	0.5611	0.6833	0.5	0.6	1	0.6	1	1



Şəkil 14. Reaksiyaların sürət sabitlərinin loqarifmlərinin 1/T-dən asılılığı
1-lnk₁; 2-lnk₂; 3-lnk₃

Şəkil 14-dən aydın görünür ki, $\ln k_2$ -nin 1/T-yə görə meyli bucağı başqalarına nisbətən azdır, yəni ikinci reaksiyanın aktivləşmə enerjisi 1 və 3-cü reaksiyalara nisbətən kiçik alınır.

Məlumdur ki, kimyəvi reaksiyanın sürət sabitinin temperaturdan asılılığı Arrhenius tənliyi ilə ifadə olunur. Reaksiyanın sürət sabitlərinin müxtəlif temperaturdakı qiymətlərindən (cədvəl 7) istifadə edərək, ən kiçik kvadratlar üsulunun köməyi ilə onların Arrhenius göstəriciləri tapılmışdır. Bu göstəricilərin qiymətləri cədvəl 8-də verilmişdir.

Cədvəl 8.

Arrhenius göstəricilərin tapılmış qiymətləri

Arrhenius göstəriciləri	k_1	k_2	k_3
$\ln k_{0j}$	4.7176	2.5384	5.5401
$E_1, \frac{kcal}{mol}$	3.2	2.0	3.8

Cədvəl 8-də əks olunan reaksiyaların Arrhenius göstəricilərinin tapılmış qiymətlərini və cədvəl 7-də göstərilən reaksiyaların komponentlərə görə tərtiblərini kinetik modeldə (2.2) nəzərə alsaq onda prosesin kinetik tənliyi aşağıdakı şəkildə alınır:

$$\begin{aligned}
\frac{dc_1}{d\tau} &= -111.9e^{-\frac{3200}{RT}} c_1^{0.5} c_2^{0.6} \\
\frac{dc_2}{d\tau} &= -111.9e^{-\frac{3200}{RT}} c_1^{0.5} c_2^{0.6} - 12.66e^{-\frac{2000}{RT}} c_2^{0.6} c_3 \\
\frac{dc_3}{d\tau} &= 111.9e^{-\frac{3200}{RT}} c_1^{0.5} c_2^{0.6} - 12.66e^{-\frac{2000}{RT}} c_2^{0.6} c_3 - 254.7e^{-\frac{3800}{RT}} c_3 c_4 \\
\frac{dc_4}{d\tau} &= 12.66e^{-\frac{2000}{RT}} c_2^{0.6} c_3 - 254.7e^{-\frac{3800}{RT}} c_3 c_4 \\
\frac{dc_5}{d\tau} &= 254.7e^{-\frac{3800}{RT}} c_3 c_4
\end{aligned} \tag{2.3}$$

Burada R- universal qaz sabitidir; $R = 1.987 \frac{\text{kal}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$

(2.3) differensial tənliklər sisteminin həlli ilə kinetik təcrübələrin nəticələrinin müqayisəsi aparılaraq hesablanmış göstəricilərin bir-birinə çox yaxın olması müəyyən edilmişdir. Kinetik təcrübələrdən alınan nəticələrlə (2.3) A-1-in konversiyasına (çevrilmə dərəcəsinə) görə orta nisbi xəta 3.1%, A-2-yə görə 1.6%, A-3-ə görə 1.9%, A-4-ə görə isə 3.4% təşkil edir. Xətalərin qiymətləri və onların qanunsuz paylanması, bizə qurulmuş kinetik modelin (2.3) prosesə adekvat olduğunu söyləməyə imkan verir. Bu model əsasında optiki aktiv tsikloadduktun alınması prosesini optimallaşdırmaq olar.

NƏTİCƏLƏR

1. İlk dəfə Bols metodunda dəyişiklik edilərək 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (PTAD) əvəzinə DEAD (dietil azodikarboksilat) istifadə olunaraq (S)-BİNOL iştirakında enantioselektiv Dils–Alder reaksiyası əsasında yeni optiki aktiv mono- və bitsiklik azafaqomin analoqlarının alınmasında sinton rolunu oynayan (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilatın yüksək çıxımla sintezi həyata keçirilmişdir. [3, 7].
2. Yeni optiki aktiv (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol bizim tərəfimizdən (S)-dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat əsasında yeni metodla sintez edilmişdir. [2, 4, 6]
3. (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol əsasında yeni optiki aktiv bitsiklik azafaqomin analoqları sintez olunmuş, quruluşları İQ, NMR spektroskopiya metodları ilə təsdiq edilmiş və xüsusi dönmə bucağı AUTOPOL-III polyarimetrində təyin olunmuşdur [11, 14]
4. Dils-Alder reaksiyası əsasında modifikasiya olunmuş Bols metoduna əsasən rasemik dietil-3-(hidroksimetil)-3,6-dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat sintez olunmuş, onun əsasında monoazafaqomin törəmələri alınmış və bir sıra çevrilmə reaksiyaları aparılmışdır. [8]
5. Sintez olunan monoazafaqomin törəmələrində N1 nukleofil mərkəzinə müxtəlif izosianatlarla təsir edərək yeni N-karboksiamid törəmələri alınmış və onların bioloji xassələri tədqiq olunmuşdur. [1, 5]
6. Sintez olunan mono- və bitsiklik azafaqomin törəmələrinin antimikrob xassələri tədqiq edilmiş və onların bir sıra dərman preparatları ilə müqayisədə daha effektiv antimikrob xassə göstərdikləri müəyyən edilmişdir. [9, 10]
7. Sintez edilən mono- və bitsiklik azafaqomin törəmələrinin bioloji aktivliyi molekulyar dokinq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında təyin edilmişdir. Molekulyar dokinq metodu ilə sintez olunan bəzi azafaqomin törəmələrinin şəkər əleyhinə dərman preparatlarının xassələrinə malik olması

müəyyən edilmişdir. [12, 13]

Dissertasiya materialları üzrə aşağıdakı elmi əsərlər çap edilmişdir.

1. Axundova, F.N, 5-epi-1-Azafaqomin törəmələrinin sintezi və onların α -, β -qlükosidaz inhibitoru kimi aktivliyinin ölçülməsi / F.N.Axundova, M.J.Alves, A.M.Məhərrəmov, M.M.Qurbanova // Bakı Universitetinin Xəbərləri jurnalı. Təbiət elmləri seriyası, – Bakı: – 2018. №1, – s. 12.
2. Axundova, F.N, Synthesis of bicyclic 1-azafagomine analogue obtained from (S)-(1, 2, 3, 6-tetrahydropyridazin-3-yl) methanol / F.N.Axundova, M.M.Qurbanova, M.J.Alves // Journal of Low Dimensional Systems, – Bakı: – 2019. v. 3, № 1, – s. 24-27.
3. Axundova, F.N., Alves, M.J., Qurbanova, M.M. The synthesis of diethyl (R)-3-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridazine-1,2-dicarboxylate in the presence of (R)-binol catalyst // Kimyanın aktual problemləri adlı XIII respublika elmi konfransı, – Bakı: – 15 – 16 may, – 2019, – s.42
4. Axundova, F.N., Alves, M.J., Qurbanova, M.M. 1-Azafaqomin analoqu (s)-(1, 2, 3, 6-tetrahidropiridazin-3-il) metanolun sintezi // Kimyanın aktual problemləri adlı XIII respublika elmi konfransı, – Bakı: – 15 – 16 may, – 2019, – 43 s.
5. Axundova, F.N., Kurbanova M.M, Huseynzada A.E, Alves M.J. Synthesis of new analogues of azasugars on the basis of optically active diethyl (S)-3-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridazine-1,2-dicarboxylate // The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”, – Moscow: – 22 – 26 April, – 2019, – p. 102.
6. Axundova, F.N., Alves, M.J., Qurbanova, M.M. (S)-(1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il) metanol yeni bitsiklik 1-azafagominanaloqunun sintezi // III İnternational Scientific conference of Young Researchers Proceedings, – Bakı: – 29 – 30 Aprel, – 2019, – s. 160.
7. Axundova, F.N., Kurbanova, M.M., Huseynzada A.E, Alves M.J, Acar, T. Optikçe Aktif Dietil-(S)-3-(hidroksimetil)-3,6-

- dihidropiridazin-1,2-dikarboksilat Bazlı Azaşekerlerin Yeni Bisiklik Analoglarının Sentezi // 31. Ulusal Kimya Kongresi, – İstanbul: – 10 – 13 sentyabr, – 2019, – s. 382.
8. Ахундова. Ф.Н, Синтез новых производных иминосакхаров на основе (S)-(1,2,3,6-тетрагидропиридазин-3-ил) метанола / Ф.Н. Ахундова, М.М.Курбанова, А.Э.Гусейнзаде, М. Ж. Алвес. // Журнал органической химии, – 2019. т. 55, № 12, – с. 1942-1946.
 9. Axundova, F.N, Synthesis of new of bicyclic analogues of azasugars and investigation of their biological activity // – Bakı: Journal of Baku Engineering University, – 2019. v. 3, № 1, – p. 59-63.
 10. Ахундова. Ф.Н, Синтез новых производных иминосакхаров и исследование их антибактериальной активности // – Баку: Gənc tədqiqatçı jurnalı, – 2019. т. 5, № 2, – с. 57.
 11. Axundova, F.N, Synthesis and bioactivity of new analogue of bicyclic 1-Azafagomine / F.N.Axundova, M.M.Kurbanova, A.E.Huseynzada, A.R. Sucayev. // Chemistry Select, – 2019. v. 4, – p. 13384-13387.
 12. Parham, T. Biological activity and molecular docking study of some bicyclic structures: antidiabetic and anticholinergic potentials / T.Parham, F.N.Axundova, M.M.Kurbanova V.M.Farzaliyev, F.Türkan, B.Tuzun, A.M.Məhərrəmov, A.R. Sucayev, N.Sadeghian, I.Gülçin. // Polycyclic Aromatic Compounds, – 2021. – p. 1-14.
 13. Axundova, F.N., Qurbanova, M.M., Məhərrəmov, A.M., Farzaliyev, V.M., Gülçin, İ., Taslimi, F., Sucayev, A.R., Türkan, F., Tuzun, B., Alvasel, S. Sintezi edilmiş optiki aktiv 1-azafaqomin analoqlarının molekulyar dokinq analizi // Kimyanın aktual problemləri adlı XIV respublika elmi konfransı, – Bakı: – 25-26 may, – 2021, – s. 25-27.
 14. Axundova, F.N, Synthesis of new optical active bicyclic analogues of azasugars / F.N.Axundova, M.M.Kurbanova, M.J.Alves, A.M.Məhərrəmov. // Elmi əsərlər jurnalı, – Bakı: – 2021. – p. 154-159.

Dissertasiyanın müdafiəsi 27 oktyabr 2022-ci 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 şəhəri, Xocalı pr. 30

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

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi NKPI-nin rəsmi internet saytında (www.nkpi.az) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat 22 sentyabr 2022-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 22.09.2022
Kağızın formatı: 60×90 1/16
Həcm: 40732
Tiraj: 100 nüsxə