

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**DOYMAMIŞ XLORKETONLAR ƏSASINDA PİRAZOL VƏ
PİRAZOLİNLƏRİN SİNTEZİ, ÇEVİRİLMƏLƏRİ VƏ
BİOLOJİ FƏALLIQLARININ TƏDQIQI**

İxtisas: 2306.01-Üzvi kimya

Elm sahəsi: Kimya

İddiaçı: **Aynur Ramiz qızı Qarayeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı - 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası Polimer Materialları İnstitutunun "Heterotsiklik birləşmələr" laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: kimya elmləri doktoru, professor
Raiq Əli oğlu Hacı

Elmi məsləhətçi: AMEA-nın müxbir üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
Bəxtiyar Əjdər oğlu Məmmədov

Rəsmi opponentlər: kimya elmləri doktoru, professor
Eldar Hüseynqulu oğlu Məmmədbəyli
kimya elmləri doktoru, professor
Elman İdris oğlu Məmmədov
kimya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Vaqif Səməd oğlu Həsənov

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası 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 elmləri doktoru, dosent

Lala Məhəmməd qızı Əfəndiyeva

Elmi seminarın sədri: kimya elmləri doktoru, professor

Elmira Teymur qızı Süleymanova

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Üzvi kimyanın sürətlə inkişafı tibbdə və sənayenin müxtəlif sahələrində mühüm əhəmiyyət kəsb edən xüsusi tərkibli funksional qruplara malik heterotsiklik azotüzvlü birləşmələrin əlverişli sintez üsullarının işlənilməsini və həyata keçirilən reaksiyaların tədqiqini tələb edir. Bu sinif birləşmələr (məsələn, nikotin turşusu törəmələri, pirrollar, izoksazollar, pirazollar, pirazolinlər və s.) geniş tətbiq sahələrinə malikdir.

Müxtəlif funksionaləvəzli heterotsiklik azotüzvlü birləşmələrin xassələri onların quruluşundan, molekulundakı funksional qrupların təbiətindən və tsikldə vəziyyətindən asılıdır. Bu tip birləşmələr kimyəvi tərkibindən asılı olaraq tibbdə dərman preparatlarının, sənayedə korroziyaya qarşı inhibitorların, kənd təsərrüfatında ziyanvericilərə qarşı mübarizə üçün xüsusi vasitələrin hazırlanmasında, polimer materiallarının istehsalında və lak-boya sənayesində geniş tətbiq edilir.

Heterotsiklik azotüzvlü birləşmələrin maraqlı nümayəndələrindən olan pirazol və pirazolin törəmələri geniş tətbiq sahələrinə malikdir. Pirazol və pirazolin nüvələrinə bir neçə təbii birləşmələrin tərkibində rast gəlinir. Məhz bu səbəbdən də son zamanlar bu sinif birləşmələrin sintezi və xassələrinin tədqiqi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Pirazol və pirazolin törəmələri tibbdə dərman maddələrinin alınmasında tətbiq olunur. Belə ki, “Antipirin”, “Analgin”, “Amidopirin” tibbdə insan orqanizmində hərərətəsalan və soyuqdəymə əleyhinə, “Piramidon” ağrıkəsici, “Celebrex” oynaq ağrılarına qarşı preparat kimi və s. istifadə edilir¹. Həmçinin, pirazol və pirazolin törəmələrindən üzvi sintezdə kənd təsərrüfatı zərərvericilərinə qarşı mübarizə aparmaq üçün insektisid, polimer kimyasında rəngləyici, rezin sənayesində stabilizator, kauçukun vulkanlaşdırılmasında sürətləndirici kimi və s. istiqamətlərdə istifadə olunur (məsələn, 3-metil-1-fenil-5-pirazolon birləşməsi boya

¹ Харкевич, Д.А. Фармокология: (Медицина) / Д.А.Харкевич. – Москва: Наука, – 1987, – с. 146-162.

maddəsi², 1-asetil-4-metil-3-nitrofenil(vinil)pirazol birləşməsi termostabilizator³, “Bixafen”⁴ adlanan N[2-(3,4-dixlorfenil)-4-flüorfenil]-3-diflüormetil-1-metil-4-karboksamid-1H-pirazol birləşməsi kənd təsərrüfatında buğda patogenlərinə qarşı insektisid kimi və s.).

Bütün bunları nəzərə alaraq qeyd etmək olar ki, yeni funksionaləvəzli pirazol və pirazolin törəmələrinin sintezi üsullarının öyrənilməsi, onların bioloji fəallığının təyin edilməsi üzvi kimyanın aktual məsələlərindəndir. Bu baxımdan, dissertasiya işi müxtəlif funksionaləvəzli pirazol və pirazolinlərin sintezinə və bioloji fəallığının öyrənilməsinə həsr olunmuşdur.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın əsas obyektı doymamış xlorketonlar əsasında pirazol və pirazolinlərin sintezi və onların müxtəlif reagentlərlə qarşılıqlı təsirindən 1,3,5-əvəzli pirazol və pirazolinlərin alınması üsullarının tədqiqidir. Tədqiqatın predmeti isə sintez olunmuş müxtəlif funksionalqruplu pirazol və pirazolinlərin bakterisid və funqisid fəallığının öyrənilməsidir.

Tədqiqatın məqsədi və vəzifələri. Tədqiqatın məqsədi müxtəlif funksionaləvəzli yeni pirazol və pirazolin törəmələrinin əlverişli sintezi üsullarının işlənməsi, həyata keçirilən reaksiyaların qanunauyğunluqlarının, sintez olunmuş birləşmələrin tərkiblərinin, quruluşlarının, bioloji aktivliklərinin və mümkün tətbiq sahələrinin müəyyənləşdirilməsindən ibarətdir. Qarşıya qoyulmuş məqsədə nail olmaq üçün

- Doymamış xlorketonlar əsasında 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)pirazol və 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin sintez üsulları tədqiq edilmişdir.
- Alınmış 3,5-əvəzli pirazol və pirazolinlərin sirkə və monoxlorsirkə turşusunun xloranhidridləri ilə, həmçinin

² Горелик, М.В. Производные 1-фенил-3-аминопипразола в качестве красителей полиакрилонитрильных материалов, А.с. 819137 (СССР) / Титов, С.П., Рыбинов, В.И. [и др.]: – 1981

³ Баулин, И.С. Производные пипразола в качестве стабилизаторов термоокислительной деструкции полиэтилена / И.С.Баулин, В.В.Яченко, С.Г.Михаленок и др Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2012, – №4, – с. 78-81.

⁴ http://www.pesticidy.ru/active_substance/bixafen

monoxlorsirkə turşusu əsasında alınmış 1-(2-xlormetilkarbonil)-pirazolların ikili aminlərlə reaksiyaları öyrənilmişdir.

- Doymamış β , γ -dixlorketonların semikarbazonlarının və onların əsasında 1-karbamoil-5-(xlormetil)pirazolların sintezi və sonuncuların ikili aminlərlə reaksiyaları tədqiq edilmişdir.
- 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)-1-(metoksikarbonilmetil)pirazolinlər sintez edilmiş, onların müvafiq çevrilmələri aparılmaqla yeni pirazolin birləşmələri alınmışdır.
- 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin etilənlə hidrinlə reaksiyası aparılmış və əldə olunmuş 1-(2-hidroksietil)pirazolinlərin xloranhidridlər ilə qarşılıqlı təsiri öyrənilmişdir.
- 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin allilbromidlə reaksiyası tədqiq edilmiş və 1,2-dibrometanla qarşılıqlı təsirdən bis(pirazolinlər) sintez olunmuşdur.
- Sintez olunmuş bəzi pirazol və pirazolin törəmələrinin antimikrob fəallığı müəyyən edilmişdir.

Tədqiqat metodları. Aparılan tədqiqat işinin nəticələri qəbul olunmuş standart analiz üsullarından istifadə olunmaqla müəyyən edilmiş, alınmış birləşmələrin quruluşu və tərkibi İQ, ^1H NMR və ^{13}C NMR spektroskopiyaya üsulları ilə öyrənilmişdir.

Sintez olunmuş birləşmələrin etil spirtində hazırlanmış 1%-li məhlullarının distillə edilmiş suda müvafiq durulaşmaları həyata keçirilmiş və onların bioloji fəallığı tədqiq edilmişdir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

- Yeni funksionaləvəzli pirazol və pirazolin törəmələrinin əlverişli sintezi üsullarının işlənməsi və həyata keçirilən reaksiyaların tədqiqi.
- Sintez olunmuş birləşmələrin bakteriya və göbələklərə qarşı fəallıqlarının öyrənilməsi.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Ədəbiyyatda məlum olmayan 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)əvəzli pirazol və pirazolinlərin səmərəli üsulla və yüksək çıxımla sintezi həyata keçirilmişdir. Alınmış pirazol və pirazolin törəmələrinin sirkə və monoxlorsirkə turşusunun xloranhidridləri ilə trietilaminin iştirakında reaksiyasından 1-asetil- və 1-(2-xlormetilkarbonil)pirazol və pirazolinlər sintez olunmuşdur. 1-(2-Xlormetilkarbonil)pirazolların

dimetilaminlə və morfolinlə qarşılıqlı təsiri tədqiq edilmişdir.

Doymamış dixlorketonların natrium bikarbonatın suda məhlulunun iştirakında semikarbazid hidroxlorid ilə reaksiyasından semikarbazonlar alınmış və müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunmuş semikarbazonların piridin iştirakı ilə tsikilləşməsindən tərkibində reaksiyaya qabil xlorometil qrupu saxlayan 3-alkil(aril)-1-karbamoil-5-(xlorometil)pirazol birləşmələri alınmışdır. Onların ikili aminlərlə qarşılıqlı təsirdən yeni 3-alkil(aril)-5-(dietilaminometil)-1-karbamoil- və 3-alkil(aril)-5-(morfolinometil)-1-karbamoilpirazol birləşmələri sintez olunmuşdur.

3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin monoxlorosirkə turşusunun metil efiri ilə kalium karbonatın iştirakında qarşılıqlı təsirdən 3-alkil-5-(dialkilaminometil)-1-(metoksikarbonilmetil)pirazolinlər alınmış, onların hidrazin hidrat və kalium hidrokسيدlə etil spirti mühitində reaksiyasından yeni funksionaləvəzli 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolin-1-il sirkə turşusunun hidrazini və kalium duzu törəmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir.

3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin qələvi mühitdə etilxlorhidrin ilə reaksiyası həyata keçirilmiş və heterotsiklik azotüzvlü spirtlər alınmışdır. Onların sirkə və benzoy turşularının xloranhidridi ilə reaksiyasından müvafiq efirlər sintez olunmuşdur.

3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərlə 1,2-dibrometanın qarşılıqlı təsirdən yeni 1,2-bis-(3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolin-1-il)etanlar sintez olunmuşdur.

Allil bromid və 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin qarşılıqlı təsirdən tərkibində ikiqat rabitəli allil qrupu saxlayan və gələcəkdə biopolimerlərin istehsalında monomer kimi tədqiqi ehtimal olunan 3-alkil-1-allil-5-(dialkilaminometil)pirazolin birləşmələrinin sintezi üsulu öyrənilmişdir.

Sintez olunmuş bir neçə yeni pirazol və pirazolin birləşmələrinin antimikrob xassəsi laboratoriya sınaqları əsasında durulaşdırılma üsuluna əsasən sınaqdan keçirilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, onların bəziləri bioloji fəallığa malikdirlər.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Doymamış xlorketonlar əsasında müvafiq 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)pirazol və pirazolin birləşmələrinin, semikarbazonların və onlar

əsasında 1-karbamoil-5-(xlormetil)pirazolların əlverişli sintezi üsulu işlənib hazırlanmışdır. 3,5-Əvəzli pirazol və pirazolin birləşmələri əsasında yeni funksionaləvəzli 1-asetil- və 1-(xlormetilkarbonil)pirazol və pirazolinlər, 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)-1-(karbamoil)pirazol birləşmələri, 3-alkil-5-(dialkilaminometil)-1-(metoksikarbonilmetil)-, 1-(2-hidroksietil)-, 1-(2-metil(fenil)karboniletoksi)-, 1-(allil)pirazolin birləşmələri və həmçinin, (bis)pirazolinlər sintez edilmiş, aparılmış reaksiyaların optimal şəraitləri tapılmış və alınmış birləşmələr xarakterizə edilmişdir.

Sintez olunmuş antimikrob xassələrə malik birləşmələrin tibbdə dərman maddələri kimi istifadə olunması tövsiyə edilmişdir.

Aprobasiyası və tədqiqi. Dissertasiya işinin materialları üzrə 16 elmi əsər, o cümlədən 9 məqalə, 6 məruzə tezisi çap olunmuş və bir ixtiranın patenti alınmışdır. Əldə olunmuş nəticələr aşağıdakı konfranslarda məruzə edilmiş və müzakirə olunmuşdur:

Akademik A.A.Əfəndiyevin 75 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika elmi konfransında (Sumqayıt, 2013); Professor A.Ə. Verdizadənin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş “Üzvi reagentlər analitik kimyada” II Respublika elmi konfransında (Bakı, 2014); Третья Всероссийская научная конференция “Успехи синтеза и комплексообразования”, посвященная 55-летию РУДН (Москва, 2014); Polimer Materialları İnstitutunun yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş “Makromolekullar kimyası, üzvi sintez və kompozit materiallar” mövzusunda Respublika elmi konfransında (Sumqayıt, 2016); Международная научно-практическая конференция “Инновативные перспективы развития нефтепереработки и нефтехимии”, посвященная 110-летию академика В.С.Алиева (Баку 2018); Akademik M.Nağıyevin 110 illiyinə həsr olunmuş “Nağıyev qıraətləri” elmi konfransında (Bakı 2018).

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Dissertasiya AMEA-nın Polimer Materialları İnstitutunda fəaliyyət göstərən “Heterotsiklik birləşmələr” laboratoriyasının elmi-tədqiqat işlərinin planına uyğun yerinə yetirilmişdir (Dövlət qeydiyyat № 0111Az2154).

İddiaçının şəxsi payı. İddiaçı tərəfindən tədqiqat işinin əsas məqsədləri və onlara nail olmaq üçün qarşıya qoyulan məsələlərin

həlli göstərilmiş, aparılan tədqiqatların istiqamətləri müəyyən olunmuş, alınan nəticələrin müzakirəsi aparılmışdır. İddiaçı eyni zamanda laboratoriya tədqiqatlarının aparılmasında, məqalələrin və dissertasiyanın yazılması ilə bağlı hər bir mərhələdə birbaşa iştirak etmişdir.

Dissertasiyanın quruluşu və həcmi. Dissertasiya işi 165 səhifəlik kompüter mətnində öz əksini tapmışdır: giriş – 6 səh. (11.298 işarə), dörd fəsil; ədəbiyyat icmal (birinci fəsil) – 42 səh. (44.900 işarə), aparılmış tədqiqatların müzakirəsi (ikinci fəsil) – 43 səh. (45.445 işarə), tətbiq sahələri (üçüncü fəsil) – 5 səh. (5.453 işarə), təcrübələrin aparılma üsulları (dördüncü fəsil) – 40 səh. (55.536 işarə), nəticələr – 2 səh. (2.716 işarə), 169 adda mənbədən ibarət ədəbiyyat siyahısından – 20 səh., 40 şəkil və 5 cədvəldən, həcmi isə – 171950 işarədən (şəkillər, cədvəllər, ədəbiyyat siyahısı və əlavələr istisna edilməklə) ibarətdir.

Girişdə mövzunun aktuallığı, dissertasiya işinin məqsədi, elmi yeniliyi, praktiki əhəmiyyəti əsaslandırılmış, aprobeiası, quruluşu və həcmi, nəşrlər barədə məlumat verilmiş, fəsillərin mahiyyəti qısa şəkildə xarakterizə edilmişdir.

Birinci fəsildə doymamış xlorketonların alınması və onların əsasında müvafiq heterotsiklik birləşmələrin sintezi reaksiyaları, pirazol və pirazolinlərin sintezi, çevrilmələri və bioloji fəallıqlarının müəyyən olunması istiqamətində aparılmış elmi tədqiqatlarla bağlı ədəbiyyat materialları müzakirə edilmişdir.

İkinci fəsildə doymamış xlorketonlar əsasında pirazol və pirazolinlərin sintezi, onların yeni funksional törəmələrinin alınması, sintez olunmuş birləşmələrin tərkiblərinin, quruluşlarının öyrənilməsi və təcrübələrin aparılma istiqamətləri verilmişdir.

Üçüncü fəsildə sintez olunmuş bəzi pirazol və pirazolin törəmələrinin tətbiq sahələrinin araşdırılmasına, onların bakteriya və göbələklərə qarşı fəallığına dair aparılmış tədqiqatların təcrübi nəticələri verilmişdir.

Dördüncü fəsildə tədqiqatın təcrübi hissəsi, həmçinin ilkin maddələrin və sintez olunmuş birləşmələrin fiziki-kimyəvi göstəriciləri qeyd olunmuşdur.

Nəticələrdə yerinə yetirilmiş tədqiqatlardan alınmış əsas nəticələr əks olunmuşdur.

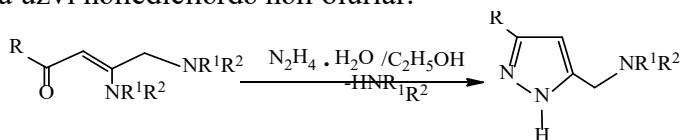
İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

Müasir dövrdə pirazol və pirazolinlərin sintezi və onların xassələrinin tədqiqi həm nəzəri, həm də praktiki maraq doğurur və onların hərtərəfli öyrənilməsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Aparılan ədəbiyyat araşdırmalarından məlum olmuşdur ki, pirazol və pirazolinlər çox geniş təsir spektrinə malik bioloji fəallığa, o cümlədən antimikrob, antidiabetik, antioksidant, öskürək və şiş əleyhinə və s. xassələrə qabildir, həmçinin onların törəmələri tibb praktikasında tətbiq olunan bir sıra dərman preparatlarının əsasını təşkil edir. Bu birləşmələrin funksional törəmələrindən boya maddələrinin, lüminoforların, kənd təsərrüfatı zərərvericilərinə qarşı mübarizə aparmaq üçün müxtəlif funqisid kompozisiyaların və s. alınmasında tətbiq olunur. Qeyd olunanları nəzərə alaraq belə nəticəyə gəlmək olar ki, pirazol və pirazolinlərin yeni funksional törəmələrinin sintezi və onların antimikrob xassələrinin müəyyən edilməsi üzvi kimya sahəsində daha geniş və məqsədyönlü araşdırmalar tələb edir.

1. 1-Alkil(aril)-3,4-bis(dialkilamino)buten-2-on-1-in hidrazin hidratla tsiklləşməsi reaksiyası (Pirazolların sintezi)

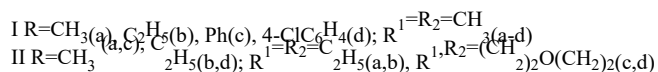
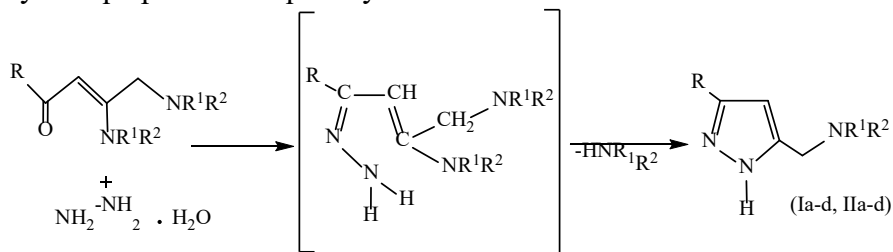
Pirazolların sintetik imkanlarını və praktiki əhəmiyyətini nəzərə alaraq onların alınmasının səmərəli üsulu işlənmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, 1-alkil(aril)-3,4-dixlorbuten-2-on-1 molekulundakı xlor atomlarının ikili aminlərlə əvəz olunması nəticəsində alınan 1-alkil(aril)-3,4-bis(dialkilamino)buten-2-on-1 tərkibli aminoketonları etanol mühitində hidrazin hidratla 5 saat müddətində $55 \div 60^\circ\text{C}$ temperaturda qızdırdıqda 65-77% çıxımla yeni 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)pirazollar (Ia-d, IIa-d) alınır [2,4,12]. Sintez olunmuş pirazol birləşmələri açıq qəhvəyi rəngli özlü mayelərdir və asanlıqla üzvi həlledicilərdə həll olurlar.



I R=CH₃(a), C₂H₅(b), Ph(c), 4-ClC₆H₄(d); R¹=R²=CH₃(a-d)

II R=CH₃(a,c), C₂H₅(b,d); R¹=R₂=C₂H₅(a,b), R¹,R²=(CH₂)₂O(CH₂)₂(c,d)

Pirazolların bu üsulla sintezinin ehtimal olunan mexanizmi müəyyənəşdirilmişdir. Reaksiya zamanı sarı rəngli kristalların yaranması qeyd etməyə əsas verir ki, reaksiya ilkin olaraq hidrazonun əmələ gəlmə mərhələsindən keçir. Aralıq məhsul olaraq alınan kristalları – hidrazonu ayırmaq mümkün olmamışdır. Belə ki, hidrazon ikinci mərhələdə 1-vəziyyətindəki azot atomunun protonunun ayrılması ilə molekul daxili tsiklləşərək heterotsiklik anion əmələ gətirir. Sonda heterotsiklik anion vakuumba qovulan zaman tərkibindəki anionu, yəni dialkilamin fraqmentinin birini ayırmaqla pirazol halqasını yaradır.

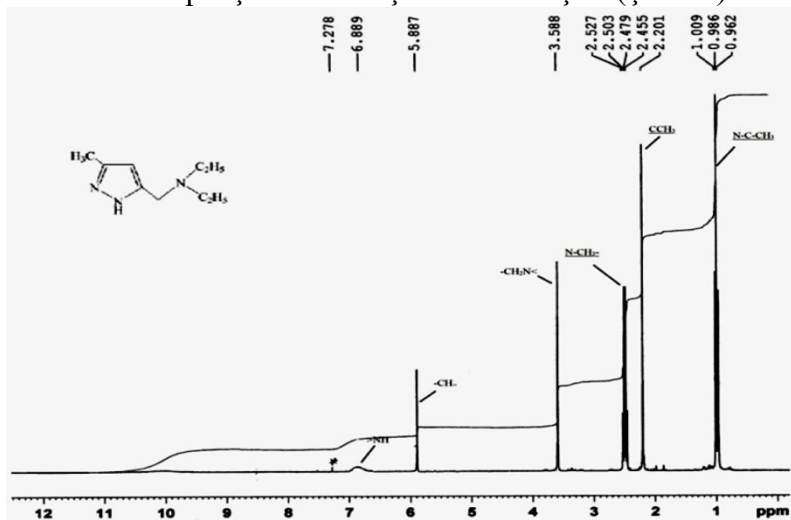


Sintez olunmuş pirazolların (Ia-d, IIa-d) quruluşu İQ, ¹H NMR və ¹³C NMR spektroskopiyaya üsulları ilə tədqiq olunmuş, təmizlik dərəcələri isə nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) üsulu ilə “Silufol UV-254” lövhəsi üzərində müvafiq həlledicilər sistemində müəyyən edilmişdir.

5-(Dimetilaminometil)-3-fenilpirazol (I c) və 5-(dietilaminometil)-3-metilpirazol (II a) birləşmələrinin İQ spektrində (ν, sm⁻¹) pirazol halqasının müvafiq fraqmenlərinin 3290 və 3191 (–NH–), 3085 və 3103 (–CH=), 1648 və 1652 (C=C), 1597 və 1444 (C=N) sahələrdə udma zolaqları müşahidə olunmuşdur.

5-(Dietilaminometil)-3-metilpirazolun (IIa) ¹H NMR spektrində dietil radikalının protonlarının signalı 0.98 m.h. triplet [6H, N(-C-CH₃)₂] və 2.45÷2.52m.h. kvartet [4H, N(-CH₂)₂] şəklində, həmçinin sinqlet şəklində metil radikalının 2.20 m.h. (3H, CH₃), pirazol nüvəsinə xas olan 3.58 m.h. sinqlet (2H, CH₂N), 5.88 m.h sinqlet [1H, (CH, H-4)] siqnallar və ikili aminin bir protonunun siqnalları isə

6.88 m.h. enli sinqlet şəklində müşahidə edilmişdir (Şəkil 1).



Şəkil 1. (IIa) birləşməsinin ^1H NMR spektri

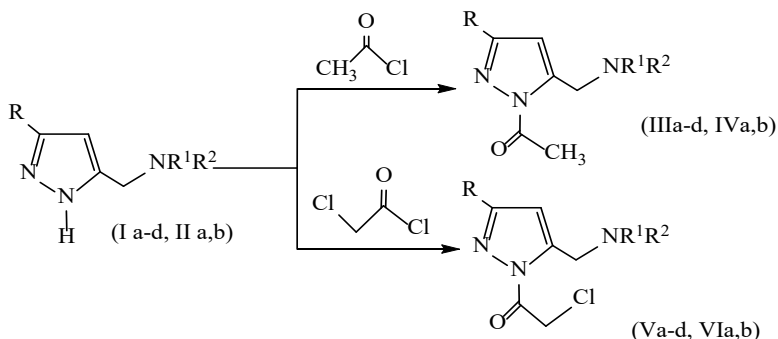
5-(Morfolino)-3-metilpirazol (IIc) birləşməsinin ^{13}C NMR spektrində isə karbon atomlarının siqnalları CH_3 (11), CH_2 (53), CH_2 (55), CH_2 (66), CH (104), C (143), C (145) sahələrdə aşkar olunmuşdur.

Müəyyən olunmuşdur ki, 5-(dietilaminometil)-3-metilpirazol (IIa) birləşməsi antimikrob xassəyə malikdir və bioloji fəal birləşmədir.

1.1. 3-Alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)pirazolların karbon turşusunun xloranhidridləri ilə reaksiyası

3,5-Əvəzli pirazol molekulunda bir vəziyyətində yerləşən hidrogen atomu daha mütəhərrikdir. Onun sirkə və monoxlorsirkə turşusunun xloranhidridləri ilə asilləşmə reaksiyası trietilaminin iştirakı ilə susuz dietil efiri mühitində 15-25°C temperaturda 4-6 saat müddətində aparılmışdır. Qarşılıqlı təsir nəticəsində əlavə məhsul kimi ayrılan trietilammonium duzları – $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}]^+\text{Cl}^-$ sonda reaksiya kütləsinin Na_2CO_3 -ın 2%-li suda məhlulu ilə yuyulması zamanı mühitdən xaric edilir. Maye halda olan əsas məhsul isə sulu reaksiya kütləsindən dietil efiri ilə ekstraksiya olunaraq ayrılır, MgSO_4 ilə qurudulur və vakuumda distillə edilir. Yüksək qaynama temperaturuna malik olan mürəkkəb quruluşlu pirazol

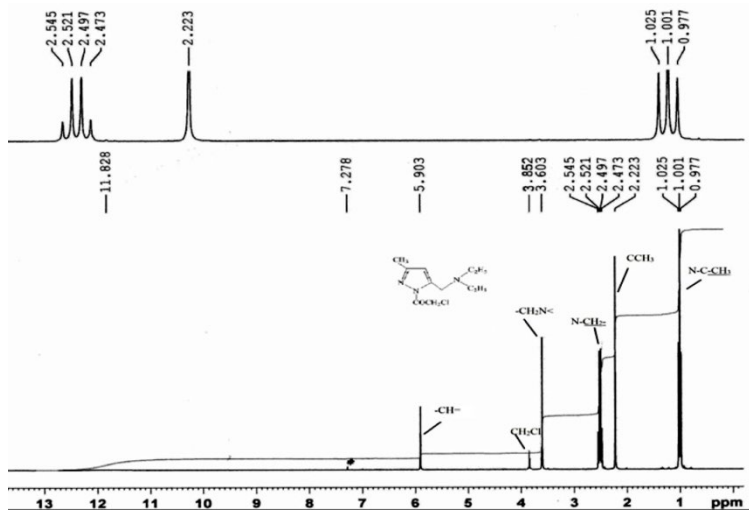
birləşmələrinin vakuumda distilləsi azot qazının iştirakı ilə aparılmışdır. Sintez olunan 1-asetil- (IIIa-d, IVa, b) və 1-(2-xlormetilkarbonil)pirazolların (Va-d, VIa, b) çıxımı (62-75%) başlanğıc maddəyə nəzərən hesablanmışdır [2,4].



I, III, V R=CH₃(a), C₂H₅(b), Ph(c), 4-ClC₆H₄(d); R¹=R₂=CH₃(a-d)
 II, IV, VI R=CH₃(a), C₂H₅(b); R¹=R₂=C₂H₅(a,b)

3-Alkil(aril)-1-asetil-5-(dialkilaminometil)pirazolların (IIIa-d, IVa,b) İQ spektrində başlanğıc maddələrin (I-II) İQ spektrindən fərqli olaraq, 3190-3290 sm⁻¹ sahədə müşahidə olunan –NH– fraqmentinin udma zolağı itir və 1730-1760 sm⁻¹ sahədə udma zolağı əmələ gəlir ki, bu da sintez olunmuş birləşmələr üçün (IIIa-d, IVa,b) xarakterik olan karbonil qrupunun (C=O) varlığını aşkar edir. 3-Alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)-1-(2-xlormetilkarbonil)pirazolların (Va-d, VIa,b) İQ spektrlərində karbonil qrupunun udma zolağından əlavə 710-740 sm⁻¹ sahədə xlorometil qrupuna (CH₂Cl) məxsus udma zolağı müşahidə olunmuşdur.

5-(Dietilaminometil)-1-(2-xlormetilkarbonil)-3-metilpirazol (VIa) birləşməsinin ¹H NMR spektrində (CDCl₃, δ, m.h.) pirazol halqasındakı ikili aminin protonun siqnalı (6÷8 m.h.) itir və dietilaminin on protonunun 1.00 m.h. triplet [6H, N(-C-CH₃)₂] və 2.52 m.h. multiplet [4H, N(-CH₂-)₂] siqnalları, metil radikalının üç protonunun sinqlet şəklində 2.22 m.h. siqnalı, bundan əlavə 3.60 sinqlet (2H, CH₂N), 3.85 sinqlet (2H, CH₂Cl), 5.90 sinqlet [1H, (CH, H-4)] şəklində protonların siqnalları aşkar olunmuşdur (Şəkil 2).



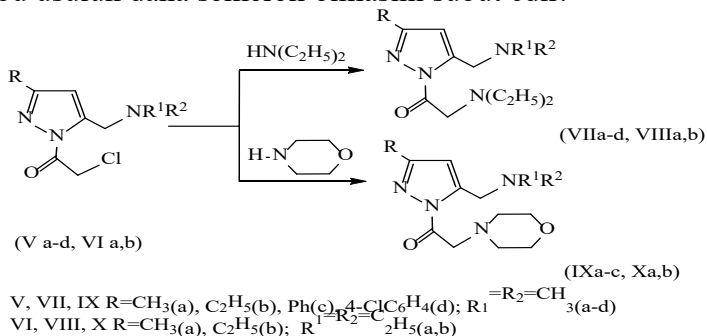
Şəkil 2. (VI a) birləşməsinin ^1H NMR spektri.

1.2. 3-Alkil(aril)-5(dialkilaminometil)-1-(2-xlorometil-karbonil)pirazolların ikili aminlərlə qarşılıqlı təsiri

Aparılan tədqiqatların davamı olaraq 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)-1-(2-xlorometilkarbonil)pirazolların (Va-d, VIa,b) ikili aminlərlə reaksiyaları tədqiq edilmiş və yeni pirazol törəmələri alınmışdır. [2, 4, 15].

Müəyyən olunmuşdur ki, 1-(2-xlorometilkarbonil)pirazolların (Va-d, VIa,b) ikiqat artıq miqdarda dietilamin və morfolinlə qarşılıqlı təsiri zamanı pirazolun tərkibindəki reaksiyaya qabil xlor atomunun dialkilamino qrupla nukleofil əvəz olunması 63-72% çıxımla yeni 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)-1-(2-dialkilaminometilkarbonil)-əvəzli pirazolların (VIIa-d, VIIIa,b, IXa-c, Xa,b) alınması ilə nəticələnir [2, 4, 15]. Reaksiya dietil efiri mühitində, 30-35°C temperaturda, 5 saat müddətində aparılmışdır. Aydınlaşdırılmışdır ki, reaksiya zamanı dietilaminin və morfolinin pirazollara (Va-d, VIa,b) ekvimolyar nisbətində istifadəsi zamanı reaksiya istənilən nəticəni vermir. Lakin, ikili aminlərin ikiqat artıq miqdarda istifadəsi zamanı nukleofil əvəzlənmə uğurla nəticələnir. Belə ki, aminin artıq miqdarı qarşılıqlı təsir zamanı ayrılan HCl-un tutulmasını təmin edir və bununla da qatranın əmələ gəlməsinin qarşısı alınır. Nəticədə

məqsədli məhsulun çıxımının yüksək olması və seçilmiş optimal şərait bu üsulun daha səmərəli olmasını sübut edir.



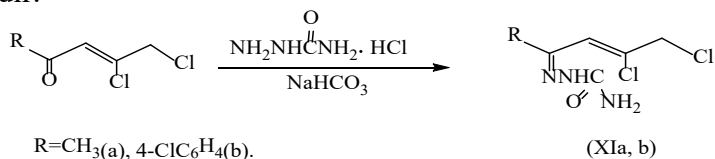
5-(Dietilaminometil)-1-(2-morfolinometilkarbonil)-3-metilpirazolun (Xa) İQ spektrində pirazol halqasının 3106 (-CH=), 1630 (C=C), 1443 sm⁻¹ (C=N) sahədə udma zolaqları, karbonil qrupunun (C=O) 1725 və -CH= rabitəsinin 789 sm⁻¹ sahədə deformasiya titrəyişi aşkar olunmuşdur.

(Xa) birləşməsinin ¹H NMR spektrində aşağıda qeyd olunan siqnallar (CDCl₃, δ, m.h.) aşkarlanmışdır: 0.98 triplet [6H, N(-C-CH₃)₂] və 2.53 kvartet [4H, N(-CH₂)₂] dietilamin fraqmentinin on protonun, 2.17 sinqlet metil radikalının (3H, CH₃) siqnalı, 3.21 multiqlet (2H, COCH₂), 3.59 sinqlet (2H, CH₂N) siqnallar və aromatik halqanın bir protonun 5.89 sinqlet [1H, (CH, H-4)] siqnalı. İlkin pirazolun (VIa) tərkibindəki xlorun morfolinlə əvəz olunması ilə morfolinin səkkiz protonun triplet şəklində görünən 3.46 m.h. [4H, N(CH₂)₂] və 3.64 m.h. [4H, (CH₂)₂O] siqnalları əvəz olunmanın uğurla nəticələndiyini göstərir .

1.3. 3,4-Dixlorbuten-2-on-1 əsasında karbomoilpirazolların sintezi.

Aparılan təcrübələr nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, 3,4-dixlorbuten-2-on-1-in semikarbazid hidroxloridlə ekvimolyar miqdarda natrium hidrokarbonatın iştirakı ilə su mühitində 50÷55°C temperaturda 3 saat müddətində qarşılıqlı təsirdən 56-60% çıxımla semikarbazonlar alınmışdır [6,7]. Sintez olunmuş birləşmələr asanlıqla üzvi həlledicilərdə həll olan açıq qəhvəyi rəngli kristallik maddələrdir ((XIa) t_{əri}=118-120°C, (XIb) t_{əri}=154-156°C). Reaksiya

zamanı NaCl duzlarının əmələ gəlməsi də müşahidə olunmuşdur. Onlar reaksiya kütləsinin buzlu su ilə yuyulması ilə mühitdən ayrılmışdır.



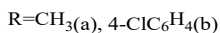
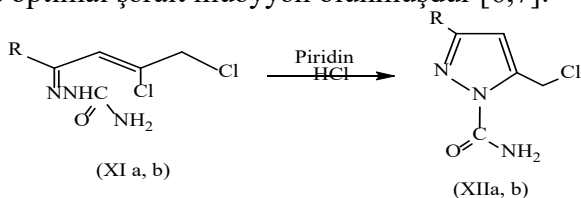
Alınmış semikarbazonların (XIa,b) quruluşu İQ və ^1H NMR spektroskopiyaya üsulları ilə tədqiq edilmişdir.

1-Metil-3,4-dixlorbuten-2-on-1-in semikarbazonun (XIa) İQ spektrində (ν, cm^{-1}) semikarbazidin 3463, 3385 (NHC=O) və 3194 (CONH_2) sahələrdə amid qruplarının, $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ (2922, 2853), $\text{C}=\text{O}$ (1687) fraqmentlərinin müvafiq udma zolaqları müşahidə olunmuşdur. Bundan əlavə, zəncirə birləşmiş $\text{C}=\text{N}$ (1578) və $\text{C}-\text{Cl}$ (721) rabitələrinin valent titrəyişinə aid udma zolaqları da qeydə alınmışdır.

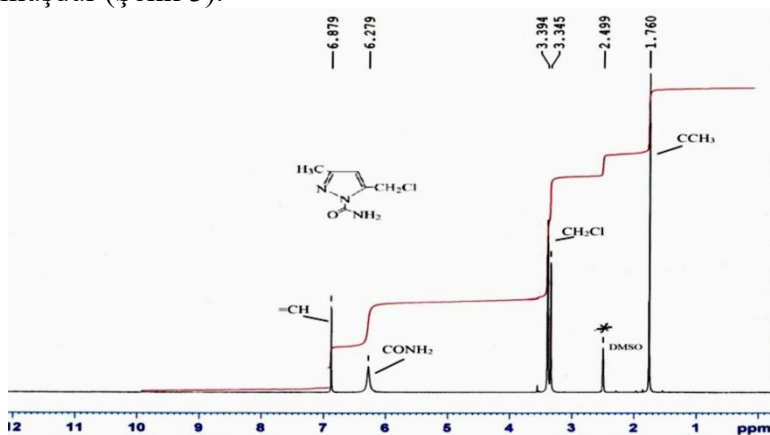
(XIa) birləşməsinin NMR ^1H -spektrində (CDCl_3 , δ , m.h.) 1.26 sinqlet (3H, CH_3), 3.32 sinqlet (2H, CH_2Cl) qruplarının protonlarının, birli və ikili aminin protonlarının isə 6.32 sinqlet (2H, NH_2) və 8.18 sinqlet (1H, NH) şəklində siqnalı və bunlardan əlavə 6.50 sinqlet ($=\text{CH}$) qrupunun bir protonunun siqnalı müəyyən olunmuşdur.

Ədəbiyyat araşdırmalarından məlum olmuşdur ki, tərkibində reaksiyaya qabil xlorometil qrupu saxlayan heterotsiklik azotüzvlü birləşmələrin sintezi və bəzi kimyəvi xassələrinin tədqiqi elmi və praktiki cəhətdən olduqca əhəmiyyətlidir. Odur ki, bu tip birləşmələrin sintezi məqsədi ilə 3,4-dixlorbuten-2-on-1-in semikarbazonlarının tsiklləşməsi istiqamətində yeni tədqiqat işləri aparılmışdır [6,7]. Müəyyən olunmuşdur ki, ketonların semikarbazonundan müvafiq pirazolların sintezini iki istiqamətdə aparmaq mümkündür. Birinci olaraq semikarbazonları (XIa,b) ikiqat artıq miqdarda piridin ilə 8 saat müddətində qaynatmaqla 63-68% çıxımla, ikinci istiqamətdə isə NaOH-in 2%-li sulu məhlulunda 45-50°C temperaturda 4 saat müddətində qızdırmaqla 57-60% çıxımla 3-metil- və 3-(4-xlorfenil)-5-xlorometil-1-karbamoilpirazollar sintez

olunmuşdur (XIIa,b). Lakin qələvinin sulu məhlulunda semikarbazonları qızdırdıqda əsas məhsulla yanaşı qatran da əmələ gəlir və məqsədyönlü məhsulun çıxımı aşağı olur. Bu səbəbdən də əlverişli üsul olaraq birinci istiqamət seçilmiş və təcrübi araşdırmalar aparılmaqla optimal şərait müəyyən olunmuşdur [6,7].



5-Xlormetil-1-karbamoil-3-metil(xlorfenil)pirazolların (XIIa,b) İQ spektrində semikarbazonların (XIa,b) İQ spektri ilə müqayisədə 3463-3480 cm^{-1} sahələrdə müşahidə olunan N-H qrupunun udma zolağı itir. 5-Xlormetil-1-karbamoil-3-metilpirazolun (XIIa) ^1H NMR spektrinin təyini üçün həlledici olaraq dimetilsulfoksiddən (DMSO, $\delta = 2.49$ m.h.) istifadə olunmuş və müvafiq protonların (δ , m.h.) 1.76 sinqlet (3H, CH_3), 3.39 sinqlet (2H, CH_2Cl), 6.87 sinqlet (1H, $-\text{CH}=\text{}$) və 6.27 m.h. enli sinqlet (2H, CONH_2) siqnalları aşkar olunmuşdur (Şəkil 3).



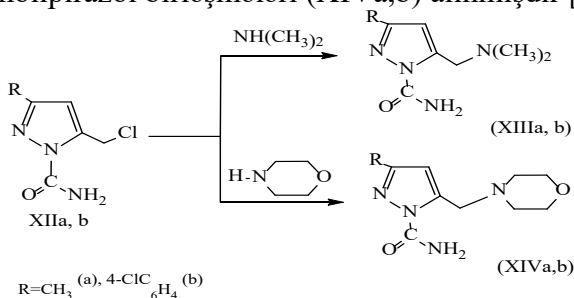
Şəkil 3. (XIIa) birləşməsinin ^1H NMR spektri.

3-(4-Xlorfenil)-5-xlormetil-1-karbamoilpirazolun (XIIb) ^1H NMR spektrində (XIIa) pirazol birləşməsinin proton spektrinin siqnallarından qismən fərqli, yəni 3.27 sinqlet (2H, CH_2Cl), 6.10

sinqlet (2H, CONH₂), 6.65 sinqlet (1H, CH_{pirazol}) xarakterik qrupların protonlarının siqnalları ilə yanaşı, metil radikalının siqnalı əvəzinə aromatik nüvənin dörd protonun dublet şəklində 7.15 və 7.85 m.h. siqnalları müşahidə olunmuşdur.

1.4. 3-Metil- və 3-(4-xlorfenil)-1-karbamoil-5-(xlormetil)pirazolların ikili aminlərlə qarşılıqlı təsiri

Müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunmuş 5-xlormetil-1-karbamoilpirazollar (XIIa,b) molekulundakı xlormetil qrupu hesabına su-benzol həlledicilər sistemində asanlıqla ikili aminlərlə reaksiyaya daxil olur. Belə ki, pirazolların (XIIa,b) ikiqat artıq miqdarda götürülmüş dimetilaminlə 25÷30°C, morfolinlə isə 60÷65°C temperaturda 5 saat müddətində qarşılıqlı təsiri nəticəsində müvafiq olaraq 65-70% çıxımla 5-(dimetilaminometil)-1-karbamoilpirazol (XIIIa,b), 64-68% çıxımla isə 5-(morfolinometil)-1-karbamoilpirazol birləşmələri (XIVa,b) alınmışdır [6,7].

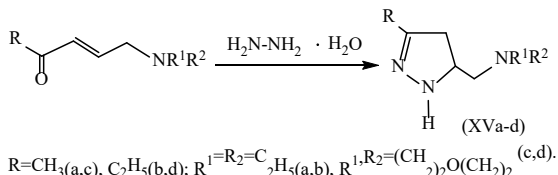


5-(Dimetilamino)-1-karbamoil-3-metilpirazol (XIIIa) birləşməsinin ¹H NMR spektrində (DMSO, δ=2.52 m.h.) metil radikalının üç və dimetil radikalının altı protonunun sinqlet şəklində 2.05 m.h. (3H, CH₃) və 2.30 m.h. [6H, N(CH₃)₂]siqnalları, həmçinin 3.40 sinqlet (2H, CH₂N), 6.20 sinqlet (2H, NH₂) siqnalları və 6.70 m.h. sinqletdə isə pirazol nüvəsinin bir protonunun (1H, -CH=) siqnalı aşkar olunmuşdur.

5-(Morfolinometil)-1-karbamoil-3-metilpirazolun (XIVa) ¹H NMR spektrində (XIIIa) birləşməsinin proton spektrindən fərqli olaraq δ=2.30 m.h. sahədə aşkarlanan dimetilamin radikalının protonunun siqnalı əvəzinə morfolinin səkkiz protonunun triplet şəklində 3.45 [(4H, N(CH₂)₂)] və 3.60 m.h. [4H, (CH₂)₂O] siqnalları müşahidə olunmuşdur.

2. 1-Alkil-4-(dialkilamino)buten-2-on-1-in hidrazin hidratla tsiklləşməsi reaksiyası (Pirazolinlərin sintezi)

Ədəbiyyat araşdırmalarından müəyyən olunmuşdur ki, pirazollarin sintezi üsulundan fərqli olaraq pirazolinlərin sintezi zamanı 1-alkil-4-xlorbuten-2-on-1-ə hidrazin hidratla etil spirti mühitində təsir etdikdə 1-amino-2-alkilpirrollara heterotsiklləşir⁵. Reaksiyanın 1-aminopirrolların alınması istiqamətində getməsinin qarşısını almaq məqsədi ilə ədəbiyyatdan məlum olan üsul ilə 1-alkil-4-xlorbuten-2-on-1-in ikili aminlərlə reaksiyasından məlum aminoketonlar – 1-alkil-4-(dialkilamino)buten-2-on-1 alınmışdır [1,12,14,]. Sonrakı mərhələdə aminoketonlarla hidrazin hidratın etil spirti mühitində qarşılıqlı təsirdən 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlər (XVa-d) sintez olunmuşdur [1,3,5,12]. Alınmış pirazolinlər pirazollara (I-II) nisbətən duru mayelərdir və üzvi həlledicilərdə (dietyl efiri, etanol, xloroform, benzol və s.) asanlıqla həll olurlar.



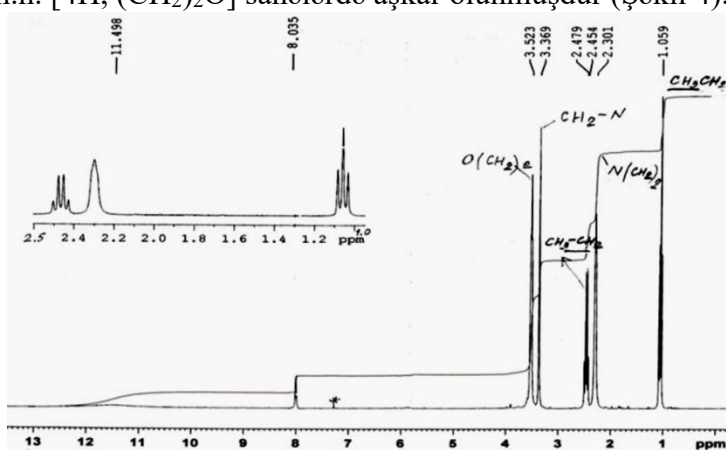
Tsiklləşmə nəticəsində (68-75%) çıxımla yeni 3,5-əvəzli pirazolin törəmələri (XVa-d) alınmışdır. Sintez olunmuş birləşmələrin quruluşu İQ və ¹H NMR spektroskopiyaya üsulları ilə tədqiq edilmişdir.

5-(Dietylaminometil)-3-metilpirazolin (XVa) birləşməsinin proton spektrində (CDCl₃, δ, m.h.) protonların 0.86 triplet [6H, N(-C-CH₃)₂], 1.83 sinqlet (3H, CH₃), 2.20 multiqlet [4H, N(-CH₂)₂], 2.45 m.h. multiqlet (2H, CH₂N) siqnallarından əlavə, pirazolin halqasının dörd protonunun 2.08 siqlet [2H, (CH₂, H-4)], 3.59 multiqlet [1H, (CH, H-5)] və 5.92 m.h. sinqlet (1H, NH) sahələrdə siqnalları qeydə alınmışdır. Bu birləşmənin ¹³C NMR spektrinin

⁵ Гаджилы Р.А. Гетероциклизация 1-алкил-4-хлорбут-2-ен-1-онов с гидразином гидратом / Р.А.Гаджилы, В.М.Федосеев, Н.А.Неткачева // – Рига: Химия Гетероциклических Соединений, – 1989. № 7, –с. 998-1001.

köməyi ilə karbon atomlarının sayı müəyyən edilmişdir: 11(CH₃), 16(CH₂), 40 (CH), 47 (CH₂), 56 (CH₂), 57 (CH₂), 152 (C).

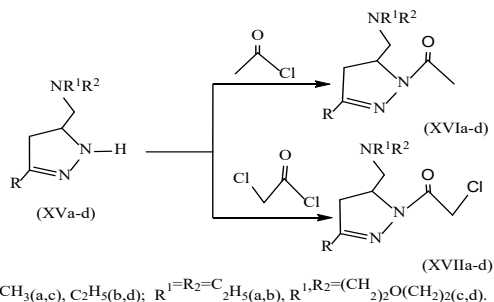
5-(Morfolinometil)-3-etilpirazolinin (XVd) ¹H NMR spektrində müvafiq protonların siqnallarından əlavə morfolinin səkkiz protonunun siqnalları triplet şəklində 2.30 m.h [4H, (CH₂)₂ N] və 3.52 m.h. [4H, (CH₂)₂O] sahələrdə aşkar olunmuşdur (Şəkil 4).



Şəkil 4. (XVd) birləşməsinin ¹H NMR spektri.

2.1. 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin karbon turşusunun xloranhidridləri ilə qarşılıqlı təsiri

3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin karbon turşularının xloranhidridləri ilə qarşılıqlı təsiri eyni ilə 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)pirazollarin (I,II) xloranhidridlərlə asilləşmə reaksiyası kimi gedir. Müəyyən olunmuşdur ki, pirazolinlərin (XVa-d) xloranhidridlər ilə reaksiyası zamanı müəyyən miqdar qatran da alınır. Qatranın əmələ gəlməsinin qarşısını almaq üçün optimal şərait müəyyən edilmişdir. Belə ki, müvafiq 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin (XVa-d) susuz efirdə məhluluna 0÷5°C temperaturda xloranhidridləri əlavə etdikdən sonra reaksiya kütləsini sirkə turşusunun xloranhidridi ilə 15-20°C, monoxlor sirkə turşusunun xloranhidridi ilə isə 20-25°C temperaturda 4-5 saat müddətində qarışdırdıqda qatranın alınmasını qarşısı alınır və bu da əsas məhsulun çıxımına müsbət təsir göstərir. Nəticədə 63-70% çıxımla yeni 1-asetil- və 1-(2-xlorometilkarbonil)pirazolin birləşmələri (XVI, XVIIa-d) alınmışdır [3,5].



1-Asetil-5-(dietilaminometil)-3-metilpirazolinin (XVIa) İQ spektrində ilkin maddənin (XVa) İQ spektri ilə müqayisədə 3309 cm^{-1} sahədə müşahidə olunan $-\text{NH}-$ fraqmentinə məxsus udma zolağı itir və müvafiq udma zolaqları meydana çıxır: 2967 (CH) , 1743 (C=O) , $1434 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=N)}$.

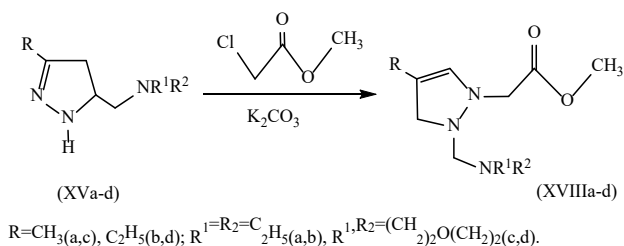
(XVIa) birləşməsinin ^1H NMR spektrində (CDCl_3 , δ , m.h.) protonların 0.87 triplet [$6\text{H}, \text{N}(-\text{C}-\text{CH}_3)_2$], 1.83 sinqlet ($3\text{H}, \text{CCH}_3$), $2.34\text{-}2.46$ multiqlet [$8\text{H}, (\text{CH}_2, \text{H-4}), \text{N}(-\text{CH}_2)_2, \text{CH}_2\text{N}$] və 3.60 multiqlet ($1\text{H}, \text{CH}, \text{H-5}$) xarakterik siqnalları aşkar olunmuşdur. Həmçinin ikili aminin protonunun əvəzinə asetil qrupunun üç protonun sinqlet şəklində 2.10 m.h. ($3\text{H}, \text{COCH}_3$) siqnalı xarakterizə edilmişdir.

Müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunmuş 1-asetil-5-(dietilaminometil)-3-metilpirazolin (XVIa) və 5-(dietilaminometil)-3-metil-1-(2-xlorometilkarbonil)pirazolin birləşmələri (XVIIa) antimikrob fəallığa malikdir. Aydınlaşdırılmışdır ki, (XVIa) birləşməsi bioloji fəal kimyəvi birləşmə olmaqla yanaşı, onun yerli antiseptik vasitə kimi tibb praktikasında və kimya-əczaçılıq sənayesində istifadəsi mümkündür [8].

2.2. 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin monoxlorsirkə turşusunun metil efiri ilə reaksiyası

Qeyd olunduğu kimi 3-alkil-5-(dietilaminometil)pirazolinlər (XVa-d) molekulunda reaksiyaya qabil hidrogen atomu saxlayırlar. Pirazolinlərin yeni törəmələrini sintez etmək və onların çevrilmələrini aparmaq məqsədi ilə 3,5-əvəzli pirazolinlərin (XVa-d) monoxlorsirkə turşusunun metil efiri ilə reaksiyası geniş tədqiq

edilmişdir [16]. Ekvimolyar miqdarda götürülmüş K_2CO_3 və 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinin (XVa-d) suda suspenziyasına monoxlorsirkə turşusunun metil efiri ilə təsir etməklə 3-alkil-5-(dialkilaminometil)-1-(metoksikarbonilmetil)pirazolinlər (XVIIIa-d) alınmışdır [9,13,16]. Müəyyən olunmuşdur ki, qarşılıqlı təsir zamanı pirazolun 1-vəziyyətindəki mütəhərrik hidrogen atomunun mürəkkəb efir qrupu ilə əvəz olunmasından yeni 1-(metoksikarbonilmetil)əvəzli pirazolinlər (XVIIIa-d) sintez olunur.



5-(Dietilaminometil)-1-(metoksikarbonilmetil)-3-metilpirazolinin (XVIIIa) İQ spektrində 1713 və 1744 cm^{-1} karbonil qrupunun (C=O) və 1151, 1203 cm^{-1} sahələrdə isə C-O-C rabitəsinin udma zolaqları müşahidə olunmuşdur.

(XVIIIa) birləşməsinin ^1H NMR spektrində (CDCl_3 , δ , m.h.) pirazolin halqasının protonlarının müvafiq siqnullarından əlavə metoksikarbonilmetil radikalının beş protonun sinqlet şəklində 3.60 m.h. (3H, OCH_3) və 4.02 m.h. sinqlet (2H, =N- CH_2) siqnulları xarakterik qruplarla aşkar olunmuşdur.

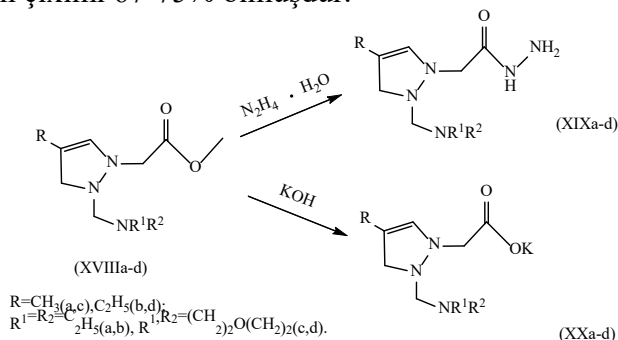
(XVIIIa) birləşməsinin quruluşu həm də ^{13}C NMR spektroskopiyaya ilə tədqiq olunmuş və C atomuna xas olan siqnullar aşkarlanmışdır (δ , m.h.); 11 (CH_3), 16 (CH_3), 32 (CH_3), 47 (CH_2), 51 (CH_2), 55 (CH_2), 57 (CH_2), 63 (CH_2), 152 (CH), 171 (CO).

Sintez olunmuş 1-(metoksikarbonilmetil)pirazolin (XVIIIa) birləşməsinin antimikrob xassəyə malik olması müəyyən olunmuşdur.

2.3. 3-Alkil-1-metoksikarbonilmetil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin hidrazin hidrat və kalium hidroksidlə qarşılıqlı təsiri

Sintez olunmuş pirazolinlərin molekulunda reaksiyaya qabil mütəhərrik efir qrupu olduğu üçün onların nukleofil reagenlərlə

qarşılıqlı təsirdən yeni funksional qruplu pirazolinlər alınmışdır. Onların hidrazin hidrat və kalium hidroksidlə etil spirti mühitində reaksiyası araşdırılmış və müəyyən olunmuşdur ki, 1-(metoksi-karbonilmetil)pirazolinləri (XVIIId) hidrazin hidratla 6 saat müddətində, kalium hidroksidlə isə 3 saat müddətin qaynatmaqla 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolin-1-il sirkə turşusunun hidrazinləri (XIXa-d) və 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolin-1-il sirkə turşusunun kalium duzu (XXId) törəmələri alınır [9,16]. Reaksiya məhsullarının çıxımı 67-75% olmuşdur.

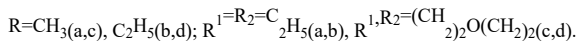
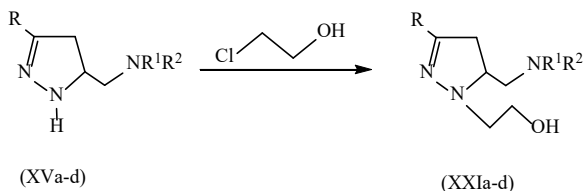


5-(Dietilaminometil)-3-metilpirazolin-1-il sirkə turşusunun hidrazininin (XIXa) İQ spektrində birli aminin NH_2 (3395 və 3294), ikili aminin NH (3196), heterotsiklik halqanın CH (2918) və $\text{C}=\text{N}$ (1601) fraqmentlərinin, həmçinin $\text{C}=\text{O}$ (1681 və 1660 sm^{-1}) rabitəsinin xarakterik udma zolaqları müşahidə olunmuşdur.

5-(Dietilaminometil)-3-metilpirazolin-1-il sirkə turşusunun kalium duzunun (XXa) İQ spektrində $-\text{CH}=\text{O}$ (2956) və $\text{C}=\text{N}$ (1631) fraqmentlərinin, həmçinin $\text{C}=\text{O}$ qrupunun 1698 və 1675 sm^{-1} sahələrdə udma zolaqları müəyyən olunaraq qeydə alınmışdır.

2.4. 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin etilenxlorhidrinlə qarşılıqlı təsiri

Təcrübi araşdırmalardan müəyyən olunmuşdur ki, ekvimolyar miqdarda götürülmüş 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin (XVa-d) etilenxlorhidrinlə KOH -in sulu məhlulunda qarşılıqlı təsiri nəticəsində 1-vəziyyətindəki hidrogen atomunun hidroksietil qrupu ilə əvəz olunması ilə müvafiq olaraq 3-alkil-5-(dialkilaminometil)-1-(2-hidroksietil)pirazolin törəmələri (XXId) əldə edilir [10,16].

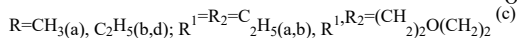
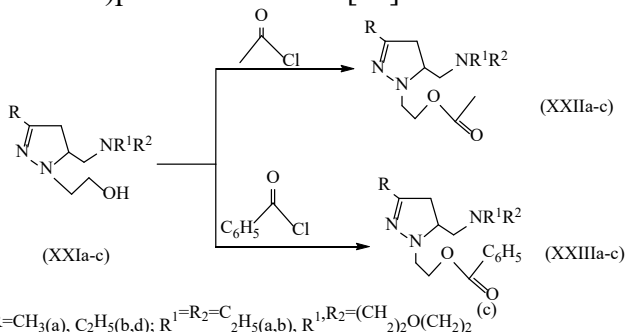


Reaksiya 30°C temperaturda 1 saat müddətində aparılmış və 69-71% çıxımla yeni azot tərkibli heterotsiklik spirtlər alınmışdır.

1-(2-Hidroksietil)-5-(diethylaminometil)-3-metilpirazolin (XXIa) birləşməsinin ^1H NMR spektrində (CDCl_3 , δ , m.h.) 0.93 multiplet [6H, N(-C-CH₃)₂], 2.61 multiplet [4H, N(-CH₂)₂], 1.84 sinqlet (3H, N=C-CH₃), 2.96 multiplet (2H, CH₂N), həmçinin hidroksietil qrupunun beş protonunun 3.172 multiplet [2H, N-CH₂], 3.57 sinqlet (2H, CH₂O) və 3.77 sinqlet (1H, OH), pirazolin halqasının protonlarının siqnalları 2.44 multiplet (2H, CH₂) və 3.177 m.h. multiplet (1H, CH, H-5) sahələrdə aşkar olunmuşdur.

2.5. 3-Alkil-1-(2-hidroksietil)-5-(dialkilaminometil)pirazolinin karbon turşusunun xloranhidridləri ilə qarşılıqlı təsiri

1-(2-Hidroksietil)pirazolinlərin sirkə və benzoy turşusunun xloranhidridləri ilə reaksiyaları tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdurki, qeyd olunan xloranhidridlərin piridin in ekvimolyar miqdarında iştirakında 1-(2-hidroksietil)pirazolinlər (XXIa-c) ilə asilləşməsindən müvafiq 3-alkil-1-(2-metil(fenil)karboniletoksi)-5-(dialkilaminometil)pirazolinlər alınır [10].



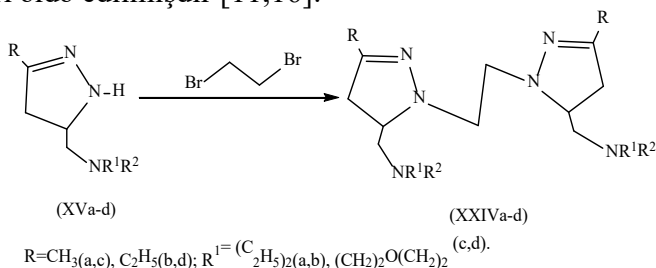
Reaksiya $20-25^\circ\text{C}$ temperaturda 4 saat müddətində reallaşır və 63-67% çıxımla pirazolin törəmələrinin (XXIIa-c, XXIIIa-c)

alınması ilə nəticələnir.

1-(2-Metilkarboniletoksi)-5-(dietilaminometil)-3-metilpirazolinin (XXIIa) İQ spektrində mürəkkəb efir qrupunun C=O (1738), (1230), (1204) və O-C-O (1174 sm^{-1}) fraqmentinin udma zolaqları müşahidə olunmuşdur.

2.6. 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin 1,2-dibrometanla reaksiyası

Öyrənilmişdir ki, 1,2-dibrometana kalium hidroksid və dimeilsulfoksid mühitində ikiqat artıq miqdarında pirazolinlə (XVa-d) təsir etdikdə 1,2-bis(3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolin-1-il)etan birləşmələri əldə edilmişdir [11,16].

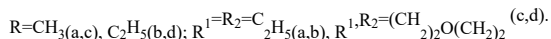
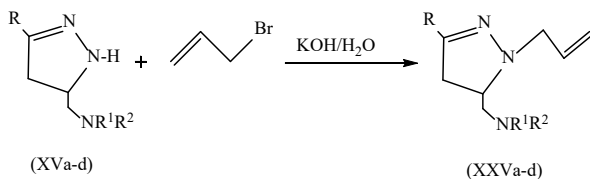


Reaksiya 30°C temperaturda 1-2 saat müddətində başa çatmış və nəticədə 60-66% çıxımla bis(pirazolinlər) (XXIVa-d) alınmışdır.

1,2-Bis(5-dietilaminometil-3-metilpirazolin-1-il)etanın (XXIVa) [$R_f=0.74$ (elyuent – heksan:izopropil spirti – 4:1)] İQ spektrində 3-metil-5-(dietilaminometil)pirazolinin (XVa) İQ spektri ilə müqayisədə N-H fraqmentinin 3308 sm^{-1} sahədə qeydə alınan udma zolağı itir və bis(pirazolinə) məxsus 2967, 2934 (CH), 1632, 1577, 1438 sm^{-1} (C=N) fraqmentlərinin udma zolaqları müşahidə olunur.

2.7. 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin allil bromidlə reaksiyası

Ekvimolyar miqdarda 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərlə allil bromidin qarşılıqlı təsirindən 3-alkil-1-allil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlər alınmışdır. Reaksiya 35-40°C temperaturda, 2 saat müddətində aparılmış və 65-70% çıxımla müvafiq pirazolinlərin (XXVa-d) alınması ilə nəticələnmişdir [1, 11,16]. Maye halda olan bu birləşmələr asanlıqla üzvi həlledicilərdə həll olurlar.



5-(Dietilaminometil)-1-allyl-3-metilpirazolinin (XXVa) proton spektrində (δ , m.h.) protonların müvafiq olaraq 1.89 sinqlet (3H, CCH₃), 2.41 multiplət [(8H, N(-C-CH₃)₂, (CH₂, H-4)] və 2.65 multiplət (2H, CH₂N), 3.26 multiplət [1H, (CH, H-5)], 3.65-3.72 multiplət [4H, N(-CH₂-)₂] siqnalları aşkarlanmışdır. Həmçinin, allil qrupuna xarakterik olan protonların 3.49 multiplət (2H, N-CH₂), 5.21 sinqlet (2H, =CH₂) və 5.91 dublet (1H, =CH-) şəklində siqnalları müəyyən edilmişdir.

3. Sintez olunmuş bəzi pirazol və pirazolin törəmələrinin bioloji fəallıqlarının öyrənilməsi

Sintez olunmuş 3-metil-5-(dietilaminometil)pirazolinin (II a), 1-asetil-3-metil-5-(dietilaminometil)pirazolinin (XVIa), 1-xlorometilkarbonil-3-metil-5-(dietilaminometil)pirazolinin (XVII a) və 1-metoksikarbonilmetil-3-metil-5-(dietilaminometil)pirazolinin (XVIII a) antimikrob fəallıqları Azərbaycan Tibb Universitetinin “Mikrobiologiya və immunologiya” kafedrasında sınaqdan çıxarılmışdır. Onların antimikrob xassələri tədqiqi seriyalarla durulaşdırma üsulu ilə öyrənilmişdir. Bunun üçün maddələrin etil spirtində hazırlanmış 1%-li məhlullarının distillə edilmiş suda müvafiq durulaşdırmaları həyata keçirilmişdir; 1:100 (1), 1:200 (2), 1:400 (3), 1:800 (4). Test olaraq qrammüsbət orqanizmlərdən qızılı stafilokoklar (*St. aureus*), qram-mənfi bakteriyalardan bağırsağ çöpləri (*E. coli*), göy-yaşıl irin çöpləri (*Ps. aeruginosa*) və göbələklər (Kandida cinsindən olan *C. albicans*) götürülmüşdür. Bakteriyaları becərmək üçün ət-peptonlu aqar (ƏPA), göbələkləri becərmək üçün isə Saburo qidalı mühitindən istifadə edilmişdir.

Əkmələr 10, 20, 40, 60 dəqiqədən bir həyata keçirilmişdir. Əkmələr təcrübələrdə istifadə olunan bakteriyalar üçün 37°C temperaturu termostatda 24 saat müddətində, göbələklər üçün isə 28°C temperaturu termostatda 48 saat müddətində saxlanılmışdır.

Təcrübələr sınaq şüşələrinin hər birinə (hər durulaşdırmaya) 1 ml-də 500 mln mikrob hissəciyi olan emulsiyadan 1-2 damla damızdırılmışdır.

Sınaqdan çıxarılmış maddələrin antimikrob fəallığı kontrol olaraq tibb praktikasında tətbiq olunan etil spirti, fenol, xloramin və nitrofunqinlə müqayisədə öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşur ki, kontrol maddələrdən yalnız 1%-li xloramin istifadə olunmuş test-kulturlara qarşı zəif antimikrob fəallıq göstərir.

Aparılan təcrübi-tədqiqatlardan aydın olmuşdur ki, sınaqdan çıxarılan 5-(dietilaminometil)-3-metilpirazol (IIa), 5-(dietilaminometil)-3-metil-1-(xlormetilkarbonil)pirazolin (XVIIa), 5-(dietilaminometil)-3-metil-1-(metoksikarbonilmetil)pirazolin (XVIIIa) qızılı stafilkokk və Kandida göbələyinə qarşı, 1-asetil-5-(dietilaminometil)-3-metilpirazolin (XVI a) isə bağırsaq çöplərinə və göy-yaşıl irin çöplərinə qarşı yüksək antimikrob fəallığı göstərir (Cədvəl).

Cədvəl

Sintez olunmuş birləşmələrin antimikrob fəallığı

Test kulturalar	Ekspozisiya müddəti (dəq)	Maddələrin (IIa, XVIa, XVIIa, XVIIIa) qatılığı															
		Maddə (IIa)				Maddə (XVIa)				Maddə (XVIIa)				Maddə (XVIIIa)			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<i>St. aureus</i>	10	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
	20	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
	40	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+
	60	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Ps. aeruginosa</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+
	40	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
	60	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
<i>E. coli</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
	60	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
<i>Cand. albicans</i>	10	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+
	20	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
	40	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

“+” – tam bitməni göstərir, “-” – bitmənin olmamasını göstərir

NƏTİCƏ

1. 1-Alkil(aril)-3,4-bis(dialkilamino)buten-2-on-1-in hidrazin hidratla etil spirti mühitində heterotsiklləşməsi əsasında yeni 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)əvəzli pirazolların səmərəli alınma üsulu işlənib hazırlanmış, onların sirkə və monoxlorsirkə turşularının xloranhidridləri ilə qarşılıqlı təsirindən yüksək çıxımla (62-75%) yeni 1-asetil- və 1-(2-xlorometil-karbonil)pirazol birləşmələri sintez olunmuşdur. 3-Alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)-1-(2-xlorometilkarbonil)pirazolların ikili aminlərlə qarşılıqlı təsirindən mürəkkəb efir qrupu saxlanılmaqla xlor atomunun amin qrupları ilə nukleofil əvəz olunması ilə yeni 3-alkil(aril)-5-(dialkilaminometil)-1-(2-dialkilaminometilkarbonil)pirazol törəmələri alınmışdır [4,14,15].
2. 3,4-Dixlorbuten-2-on-1-in ekvimolyar miqdarda NaHCO_3 -in iştirakı ilə su mühitində 50-55°C temperaturda semikarbazid hidroxloridlə qarşılıqlı təsirdən 56-60% çıxımla semikarbazonlar sintez olunmuşdur. Onların ikiqat artıq miqdarda piridin iştirakı ilə tsiklləşməsindən isə yeni 1-karbamoil-5-(xlorometil)əvəzli pirazollar alınmış və çevrilmə reaksiyaları həyata keçirilmişdir [7].
3. 1-Alkil-4-(dialkilamino)buten-2-on-1-in hidrazin hidratla etil spirti mühitində 55-60°C temperaturda qarşılıqlı təsirdən 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin alınmasının səmərəli üsulu işlənib hazırlanmış, alınmış 3,5-əvəzli pirazolinlərin sirkə və monoxlorsirkə turşularının xloranhidridləri ilə aşağı temperaturda (15-20°C) asilləşmə reaksiyası ilə bakterisid və funqisid xassəli yeni pirozalinlər sintez olunmuşdur [5,8].
4. Müəyyən olunmuşdur ki, monoxlor sirkə turşusunun metil efirinin 3-alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərə təsirindən 1-vəziyyətindəki reaksiyaya qabil hidrogen atomu mürəkkəb efir qrupu ilə əvəz olunur. Nəticədə 3-alkil-5-(dialkilaminometil)-1-(2-metoksikarbonilmetil)pirazolinlər alınmış və onların hidrazin hidrat və kalium hidrokSIDlə reaksiyaları tədqiq edilmişdir [13,16].
5. 3,5-Əvəzli pirazolinlərin qələvi mühitində etilənxlorhidrinlə

qarşılıqlı təsirindən azot tətəkibli heterotsiklik spirtlər, sonunculara karbon turşusunun xloranhidridləri ilə təsir etməklə isə yeni 1-(2-asetoksi)pirazolinlər alınmışdır [10,16].

6. 3-Alkil-5-(dialkilaminometil)pirazolinlərin ayrı-ayrılıqda 1,2-dibrometan və allil bromidlə qarşılıqlı təsirindən (65-70% çıxımla) bis- və 1-(allil)pirazolinlər sintez olunmuşdur [11,16].
7. Sintez olunmuş bəzi pirazol və pirazolin törəmələrinin bakteriya və göbələklərə qarşı fəallıqları tədqiq edilmiş və onların tibb praktikasında kontrol maddə olaraq tətbiq olunan etanol, fenol, xloramin, nitrofunqin ilə müqayisədə daha yüksək bakterisid xassə göstərdikləri müəyyən olunmuşdur. Aydınlaşdırılmışdır ki, kontrol maddələrdən fərqli olaraq bu maddələr distillə edilmiş suda hətta 1:800 nisbətində durulaşdırıldıqda belə bütün sınaqdan keçirilmiş test-kulturlara qarşı güclü antimikrob fəallığı göstərir [4,8,10,15].

Dissertasiya işinin əsas məzmunu aşağıdakı elmi məqalə və tezislərdə dərc edilmişdir:

1. Алиев, А.Г., Алиева, Ш.К., Караева, А.Р. и др. Синтез и свойства производных пиразолина // Академик А.А.Əfəndiyevin 75 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransının Materialları, – Sumqayıt, –27-28 iyun, – 2013,– с. 180-181.
2. Гаджилы, Р.А., Алиев, А.Г., Караева, А.Р., Нагиева, Ш.Ф. Синтез и свойства 3-алкил(арил)-5-диэтиламинометилпиразолов // Третья всероссийская научная конференция: “Успехи синтеза и комплексообразования”, – Москва: – 2014, – часть 1, – с.103-104.
3. Насılı, R.Ə, Əliyev, Ə.Н., Qarayeva, A.R., Əliyeva, Ş.K. Pirazolinlərin funksional törəmələrinin sintezi və xassələri // Prof. A.Ə.Verzizadənin anadan olmasınının 100 illiyinə həsr olunmuş “Üzvi reagentlər analitik kimyada” II Respublika Konfrans Materialları, – Bakı, – 2014, – s. 125.
4. Гаджилы, Р.А. Синтез и свойства 3-алкил(арил)-5-(диметиламинометил)пиразолов / Р.А.Гаджилы, Е.А.Дикусар, А.Г.Алиев, А.Р.Караева, Ш.Ф.Нагиева, В.И.Поткин //

- Журнал Органической Химии, – Санкт-Петербург: – 2015. Т. 51, вып. 5, – с. 547-550.
- Gadzhili, R.A. Studies on synthesis, reactions and antimicrobial activities of 3-alkyl-5-dialkylaminomethyl pyrazolines / R.A.Gadzhili, A.H.Azizov, S.K.Zeynalova, Z.O. Karayev, A.R.Karayeva, A.G.Aliyev // European Chemical Bulletin, – Russia: – 2015. V. 4, №10-12, – p. 535-538.
 - Qarayeva, A.R., Məmmədova, A.A., Hacıyeva, L.A., Əliyev, Ə.H., Hacılı, R.Ə. 1-Karbamoil-5-xlorometilpirazolların sintezi və xassələri // PMİ-nun 50 illik yubileyinə həsr olunmuş “Makromolekullar kimyası, üzvi sintez və kompozit materialları” mövzusunda Respublika Elmi Konfrans Materialı, – Sumqayıt, – 2016, – s. 21-22.
 - Gadzhily, R.A. Synthesis and transformation of 3-R-1-carbamoil-5-chloromethylpyrazoles / R.A.Gadzhily, A.G.Aliyev, A.R.Karayeva, Sh.F.Naghiyeva, L.Y.Gadzhiyeva // Azərbaycan Kimya Jurnalı, – Bakı:– 2017. №1, – s. 50-53.
 - Hacılı, R.Ə., Antimikrob fəallıq göstərən 1-asetil-3-metil-5-dietilaminometilpirazolin, İxtira İ2017 0037 Azərb. Reaspublikası / Zeynalova, S.Q., Qarayev, Z.Ö., Qarayeva, A.R., Əliyev, Ə.H.
 - Караева, А.Р., Алиев, А.Г., Гаджилы, Р.А., Мамедов, Б.А. Синтез функциональных производных пиразолина на основе 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов // Тезисы докладов международная научно-практическая конференция “Инновативные перспективы развития нефтепереработки и нефтехимии”, посвященная 110-летию академика В.С.Алиева, – Баку: – 2018, с. 43.
 - Karayeva, A.R. Synthesis and reactions of 1-(2-hydroxyethyl)pyrazolines / A.R.Karayeva, R.A.Hajily, B.A.Mammadov // Processes of Petrochemistry and Oil-Refining, –Baku: – 2018. V. 19, №2, – p. 140-146.
 - Караева, А.Р. Синтез и свойства новых бис- и аллил производных 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов / А.Р.Караева, А.Г.Алиев, Р.А.Гаджилы, Б.А.Мамедов, // Kimya Problemləri Jurnalı, – Bakı: – 2018. №2, – s. 250-255.

12. Алиев, А.Г., Караева, А.Р., Гаджилы, Р.А., Мамедов, Б.А. Синтез производных пиразолина и пиразола на основе 3-хлор- и 3,4-дихлорпропенил-1-онов // Akad. M.Nağıyevin 110 illiyinə həsr olunmuş “Nağıyev qıraətləri” Elmi Konfransı, – Bakı, – 2018, – s. 82.
13. Караева, А.Р. Синтез и свойства 3-алкил-1-метоксикарбонилметил-5-диалкиламинометилпиразолинов и их функциональных производных / А.Р.Караева, А.Г.Алиев, Р.А.Гаджилы, Б.А.Мамедов // Журнал Общей Химии, – Санкт-Петербург :– 2018. Т. 88, вып. 5, – с. 858-961.
14. Karayeva, A.R. Synthesis and propeties of halogen-containing unsaturated ketones and their amino-derivative compounds / A.R.Karayeva, A.G.Aliyev, B.A.Mammadov // Gənc Tədqiqatçı Jurnalı, – Bakı: – 2019. V cild, №1, – s. 60-65.
15. Karayeva, A.R. Synthesis and conversion of pyrazole derivatives // Chemical Problems, – Baku: – 2019. №4, – p. 584-590.
16. Qarayeva, A.R. Yeni funksionaləvəzli pirazolinlərin sintezi və xassələri // Sumqayıt Dövlət Universitetinin Elmi Xəbərləri, – Sumqayıt: Təbiət elmləri seriyası, – 2019. №4, – s. 45-52.

Dissertasiyanın müdafiəsi 23 iyun 2021-ci il tarixində saat 10⁰⁰-da AMEA 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 AMEA akad. Y.H.Məmmədəliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları AMEA NKPI-nin rəsmi internet saytında (<https://www.nkpi.az>) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat 21 may 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 17.05.2021

Kağızın formatı: 60x90 1/16

Həcmi: 38540

Tiraj: 100