

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ

BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

QOCAYEVA SEVİNC SƏFALƏT qızı

**METOKSİKARBONİLƏVƏZLİ 3,4-
DİHİDROPİRİMİDİN(ON)TİON BİRLƏŞMƏLƏRİNİN
SİNTEZİ VƏ BƏZİ ÇEVRİLMƏLƏRİ**

İxtisas: 2306.01 - Üzvi kimya

**Kimya üzə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın**

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

BAKİ-2017

Dissertasiya işi AMEA akademik Ə.M.Quliyev adına Aşqarlar Kimyasi İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: Akademik V.M.Fərzəliyev

Rəsmi opponetlər: k.ü.e.d., professor əvəzi N.Q.Şıxəliyev

k.ü.f.d., dosent V.S.Həsənov

Aparıcı təşkilat: AMEA M.Nağiyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun "Biomimetik katalizatorlar üçün üzvi liqandların sintezi" laboratoriyası

Dissertasiyanın müdafiəsi "18" may 2017-ci il saat "13⁰⁰"-da Bakı Dövlət Universitetinin nəzdindəki D 02.011 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: Az 1148, Bakı, Z.Xəlilov küçəsi, 23, əsas bina

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat "18" aprel 2017-ci ildə göndərilmişdir.

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

İ.Q.Məmmədov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Karbamid və tiokarbamid əsasında sintez edilən heterotsiklik birləşmələr olan 3,4-dihidropirimidinon(tion)lar perspektiv birləşmələr olduğuna görə, hazırda onların yeni alınma üsullarının işlənilməsi istiqamətində çoxşaxəli tədqiqatlar aparılmaqdadır.

3,4-Dihidropirimidinon(tion)lar əsasında yeni sinif oksiranların sintezi, onların müxtəlif nukleofil əvəzolunma reaksiyalarının tədqiqi olduqca maraqlı və aktual məsələdir. Digər tərəfdən sintez olunan heterotsiklik birləşmələrin antioksidant və antimikrob, farmakoloji və bioloji aktivlik sahələrinin öyrənilməsi praktiki nöqtəyi-nəzərdən mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Bunlar nəzərə alınaraq müxtəlif aldehidlər, asetilaseton və karbamid (tiokarbamid) ilə üçkomponentli kondensləşməsi əsasında 3,4-dihidropirimidin-2(1H)onların səmərəli sintez üsulu işlənilib hazırlanmış və onların bəzi çevrilmələri aparılmışdır. Eləcə də 3,4-dihidropirimidin-2(1H) onların dimetilformamid mühitində 1,2-epoksi-3-xlorpropanla reaksiyası tədqiq edilmişdir.

Dissertasiya işi AMEA akademik Ə.M.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunun Elmi-tədqiqat işlərinin bir hissəsi olub «Aşqarların sintezinin nəzəri əsasları və təsir mexanizmi» laboratoriyasının mövzusunə müvafiq yerinə yetirilmişdir.

İşin məqsədi. 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)-on(tion)ların yeni effektiv sintez üsulunu işləyib hazırlamaq, aldehidlərin, metilenaktiv maddələrin reaksiya məhsulunun çıxımına təsirini öyrənmək, reaksiya nəticəsində alınan birləşmələrin nukleofil reagentlər olan 1,2-epoksi-3-xlorpropan və allilbromidlə çevrilmə reaksiyasını aparmaq, sintez olunan birləşmələrin antimikrob və antioksidant xassələrini tədqiq etməkdən ibarətdir.

Elmi yenilik. İlk dəfə olaraq karbamid və tiokarbamid əsasında aromatik və alifatik aldehidlər və asetosirkə turşusunun trixlormetan katalizatoru iştirakında 5-metoksikarbonil-3,4-dihidroprimidin-2(1H)on və tionlar sintez edilmişdir.

Tiokarbamidlə asetilaseton və benzaldehydin iştirakı ilə alınmış maddənin kimyəvi xassələri öyrənilmiş, 1,2-epoksi-3-xlorpropanla nukleofil əvəzləmə reaksiyası aparılmışdır.

N-əvəzolunmuş tiokarbamid və karbamidlərlə üçkomponentli reaksiya təsiri öyrənilərək aldehidlər, asetosirkə turşusunun etil efiri və aromatik əvəz olunmuş karbamid və tiokarbamidlə üçkomponentli reaksiyadan yüksək çıxımla N-əvəz olunmuş pirimidion və pirimidintionlar sintez olunmuşdur.

İlk dəfə triflüorsirkə turşusu iştirakında N-1-fenil-tiokarbamidlə salisil aldehidinin və asetosirkə turşusunun etil efirinin üçkomponentli kondensləşməsindən etil-4-(2- hidrosifenil)-6-metil-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat sintez edilmişdir.

Sintez olunmuş birləşmələrin quruluşu və onların antioksidant təsiri arasında müəyyən qanunauyğunluqlar tapılmışdır.

İşin təcürübi əhəmiyyəti. Pirimidin-2(H)on və tionların yeni sintez metodu işlənib hazırlanmışdır. Tsiklik tiokarbamidlərin (1-alkil (fenil) amino-2,6-dialkil (diaril)-heksahidro-4-tionlar, 1-N-alkil (fenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionlar) sintez metodu və üsulları işlənib hazırlanmışdır.

Alınmış maddələr və onların sintez üsulları yanacaqlarda və yağlarda həll olan, yüksək antioksidant xassəli yeni aşqarların sintezinə imkan yaradır.

İşin aprobeiası. Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı konfrans və simpoziumlarda müzakirə edilmişdir:

“Monomer və polimerlər kimyasının müasir problemləri” Sumqayıt 60 Respublika elmi konfransının materialları (MPP-2009), III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений». Москва, 18- 21 октября 2010 года, АМЕА məruzələri Bakı 2010), Международный Научный Институт «Educatio», XVI Международная научно-практическая конференция, Россия, Новосибирск №10 (17),

2015, Akademik Elm Həftəliyi– 2015 Beynəlxalq Multidissiplinar Forum.

Dərc edilmiş əsərlər. Dissertasiya işinin əsas yenilikləri 14 elmi əsərdə- 7 tezis, 7 məqalədə öz əksini tapmışdır. Çap olunmuş əsərlər dissertasiyanın məzmununu tam əhatə edir.

Dissertasiya işinin quruluşu və həcmi. Dissertasiya işi 154 səhifəlik kompüter vərəqində çap olunmuş, giriş hissədən, 3 fəsil, nəticələr və 159 adda istinad edilmiş ədəbiyyat siyahısından ibarətdir.

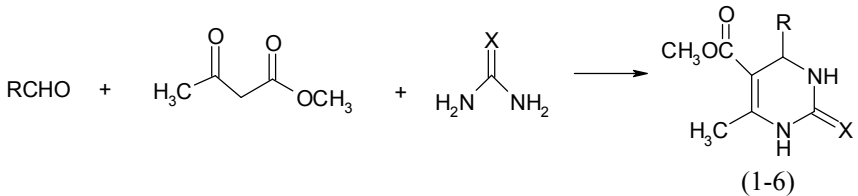
İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

Bəzi dihidropirimidin tionların sintezi

3,4-dihidropirimidin-2(1H)(on)tionların sintezi. Ədəbiyyatdan məlum olduğu kimi dihidropirimidin tionların oksigenli analoqları kalsium kanallarının blokatorları olub, ürək aritmiyası, hipertoniya kimi ürək-damar xəstəliklərinin müalicəsində tibbi praktikada geniş istifadə olunur. Digər tərəfdən pirimidin əsasları irsiyyət daşıyıcıları olan DNT, RNT kimi nuklein turşularının əsasını təşkil edirlər. Pirimidin əsasları həmçinin bir sıra dərman preparatlarının tərkibinə daxildir.

Karbamid və tiokarbamid əsasında alınan heterotsiklik birləşmələr olan dihidropirimidin(on)tionlar - geniş farmakoloji və bioloji aktivliyə malik əsas sinif birləşmələr kimi böyük maraq doğurur. Funksional əvəzli dihidropirimidin(on)tionlar bioloji aktivliyə malik, antivirus, antibakterial xassələr göstərən heterotsiklik birləşmələrdir. Son zamanlar müəyyən edilmişdir ki, 4-arildihidropirimidinonlar yeni sinif kalsium kanallarının blokatorları kimi antihipertonik dərman preparatları kimi tədqiq edilir.

Karbamid və tiokarbamid əsasında 5-metoksikarbonil 3,4-dihidropirimidin-2(1H) (on)tionların sintezi. Etanol mühitində, trixlorosirkə turşusu iştirakında müxtəlif aldehidlərin metilasetoasetat və karbamid (tiokarbamid) ilə qarşılıqlı təsirindən 60-80% çıxımla uyğun 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on(tion)ların alınması müəyyən edilmişdir.

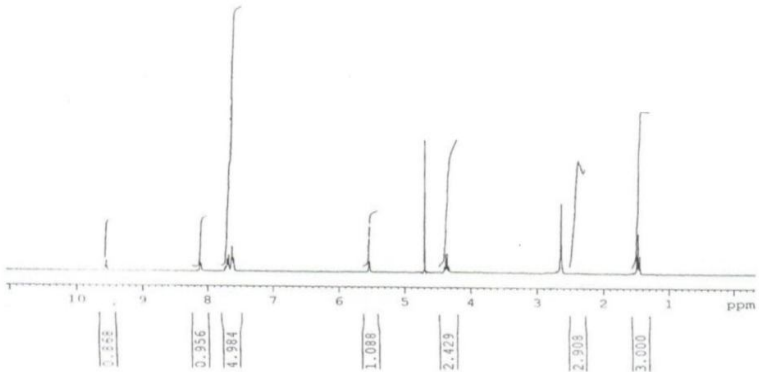
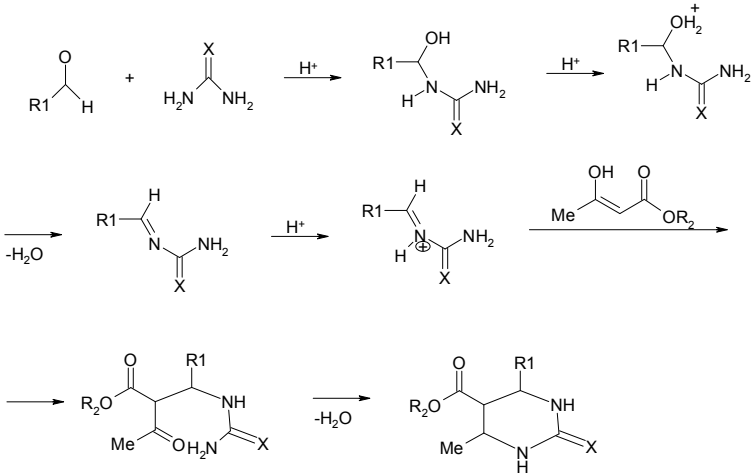


X=O; R=CH₃(1), C₆H₅(2)

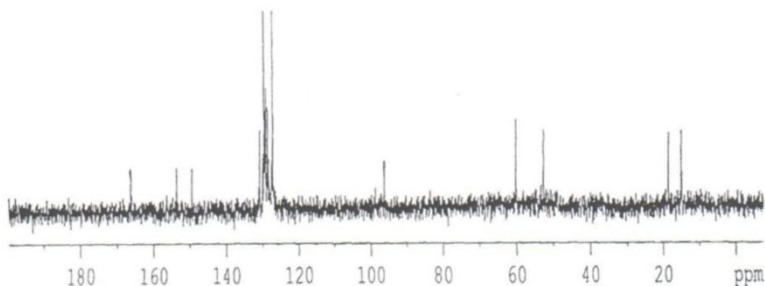
X=S; R=C₆H₅-CH=CH₂(3), 2-OHC₆H₄(4), 2-H-5-BrC₆H₃(5), naft-1-il(6)

Sintez edilən 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-(on)tionlar reaksiya qarışığından asanlıqla ayrılan ağ kristal halında olan birləşmələrdir.

Dihidropirimidin(on)tionların ədəbiyyatda məlum olan alınma mexanizmi və ¹H NMR və ¹³C NMR spektrləri aşağıda verilmişdir:

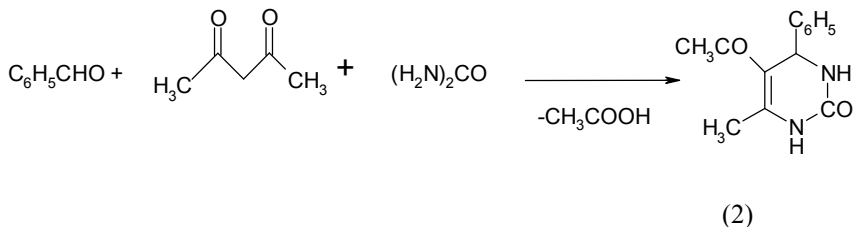


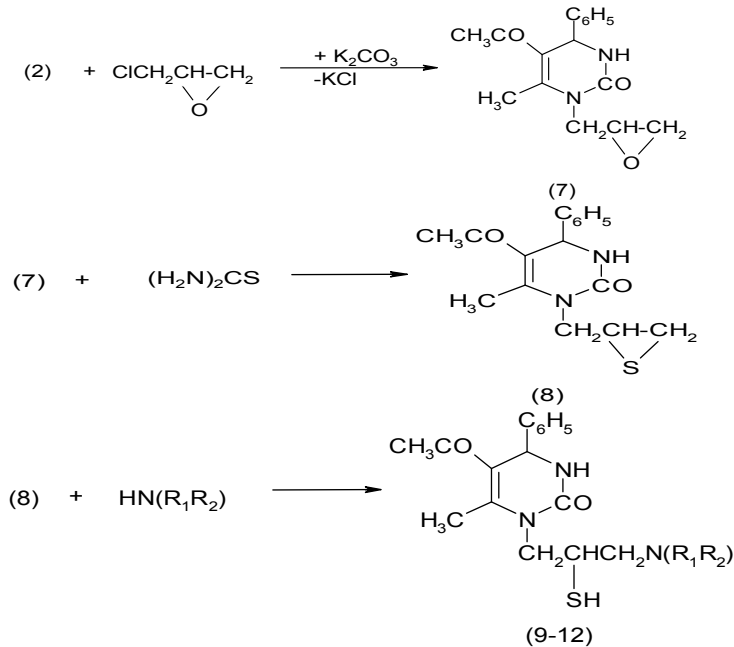
Şəkil 1. 5- metoksikarbonil 6-metil-4-fenil- 3, 4 - dihidropirimidin-2(1H)-onun ¹H NMR spektri



Şəkil 2. 5-metoksikarbonil -6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun ^{13}C NMR spektri

1-(N-1¹,2¹-epoksipropil)-4-fenil-5-asetil-6-metil, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on(tion)un müxtəlif aminlərlə qarşılıqlı təsiri. Amintiolların sintezi ilə onların antioksidləşdirici xassələri arasında əlaqənin müəyyənləşdirilməsi sahəsində tədqiqatlar davam etdirərək 1-(N-1¹,2¹-epitiopropil)-4-fenil-5-asetil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on və onun müxtəlif aminlərlə qarşılıqlı reaksiyasından 1,2-aminpropaniollar sintez və xarakterizə olunmuşdur. Bu məqsədlə benzaldehydin, asetilaseton və karbamidin triflüorsirkə turşusu ilə üçkomponentli kondensləşməsindən 4-fenil-5-asetil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-on alınmışdır:





$\text{R}_1\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{H}; \text{C}_6\text{H}_5, \text{H}; (\text{CH}_3)_3\text{C}, \text{H}; (\text{CH}_3)_2$

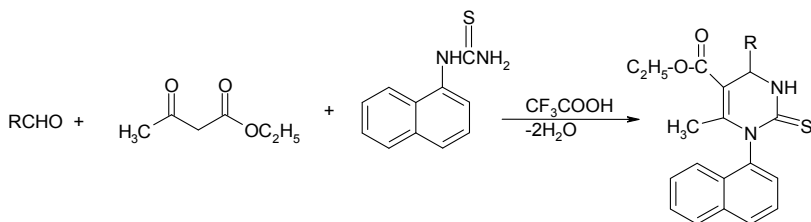
Sintez olunan birləşmələrin fiziki-kimyəvi sabitləri cədvəl 1-də verilmişdir:

Cədvəl 1
(1-6) birləşmələrinin fiziki-kimyəvi sabitləri

Birləşmələr №	Çıxım, %	Tər, °C	Brutto formulu	Element analizi, % Tapılıb Hesablanıb			
				C	H	N	S
1	65	260	$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	67.67	6.25	12.06	-
				67.80	6.12	12.16	
2	70	220	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	66.84	6.62	9.67	-
				67.12	6.34	9.78	
3	65	208	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	63.40	5.85	9.13	10.48
				63.55	6.00	9.26	10.60
4	60	210	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	61.21	6.47	12.54	9.59
				61.41	6.67	12.64	9.65
5	65	198	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SBr}$	66.79	6.36	10.53	8.07
				66.98	6.17	10.65	8.17
6	55	220	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	64.01	7.41	11.19	8.47
				64.14	7.54	11.22	8.56

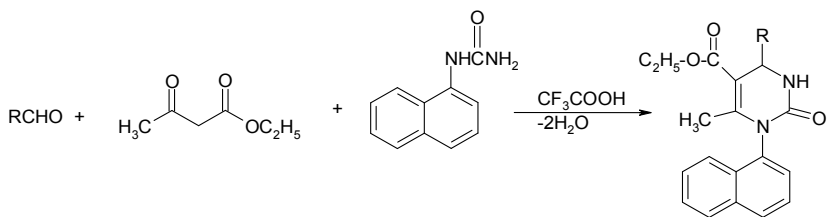
Bəzi 1-N-aril -3,4 dihidropirimidin-2(1H)-(on)tionların sintezi və çevrilmə reaksiyaları. Etanol mühitində, triflüorsirkə turşusu iştirakında aldehidlərin, metilenaktiv birləşmələrin və naftilkarbamid və ya tiokarbamid qarşılıqlı təsindən 60-75% çıxımla uyğun dihidropirimidinon(tion)lar sintez edilmişdir (sintez olunan birləşmələr kristal maddələrdir).

Sintezlər aşağıdakı sxem üzrə aparılmışdır:



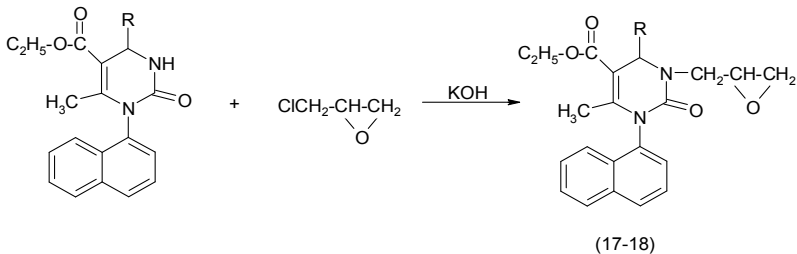
1-naftil-6-metil-5-asetil-2-tio-4-R-3,4-dihidropirimidin (13-14)

R=H(13), C₆H₅ (14)



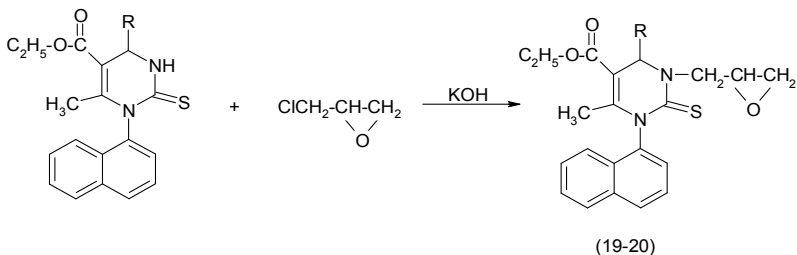
1-naftil-6-metil-5-asetil-2-okso-4-R-3,4-dihidropirimidin (15-16)

R=H(15), C₆H₅ (16)

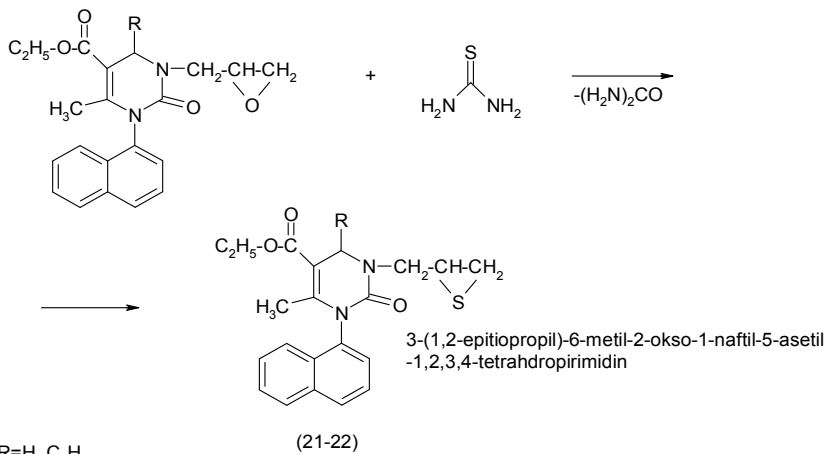


R=H, C₆H₅

3-(1,2-epoksiopropil)-6-metil-2-okso-1-naftil-5-asetil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin

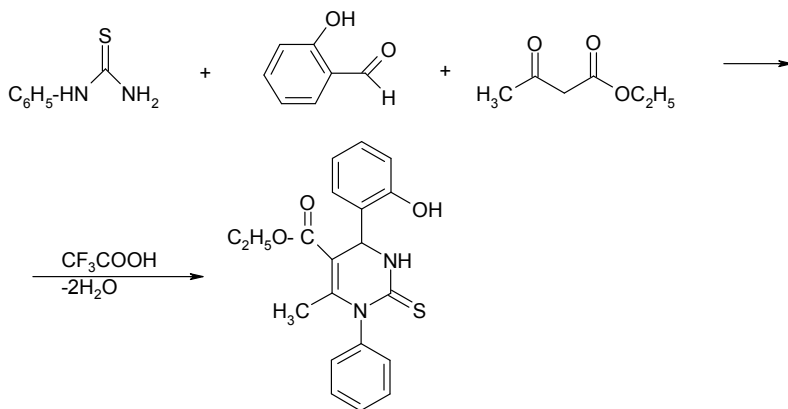


R=H, C₆H₅



R=H, C₆H₅

Etil-4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tio 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın sintezi. Triflüorsirkə turşusu iştirakında N1-fenil-tiokarbamidlə salisil aldehydinin və aseto sirkə turşusunun etil efrinin üçkomponentli kondensləşməsi əsasında etil-4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın səmərəli sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır. RQA üsulu ilə sintez olunmuş maddənin kristal quruluşu və quruluşun konformasiya xüsusiyyətləri müəyyən edilmişdir.

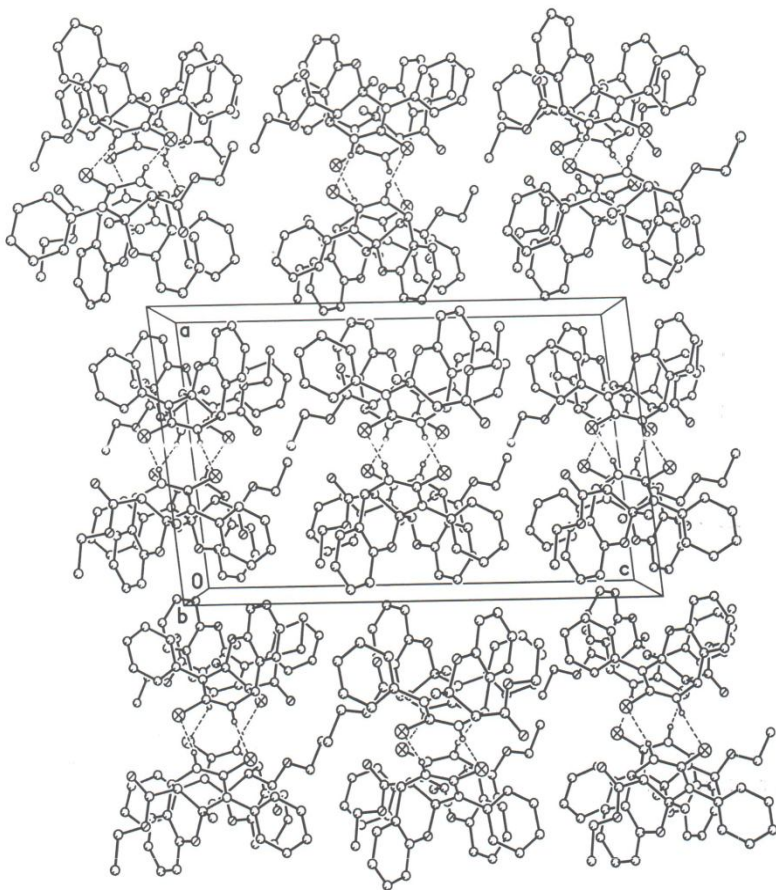


(23)

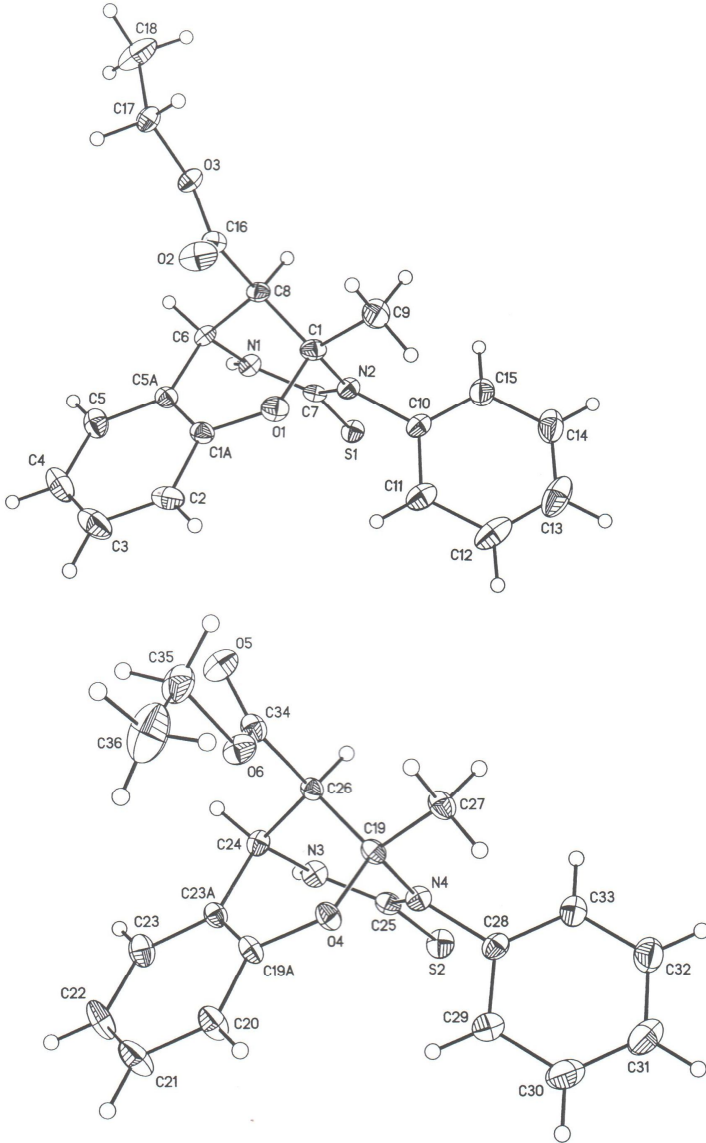
Molekul heksahidropirimidin, dihidropirimidin və benzol halqasından ibarət mürəkkəb üçüzvlü sistem saxlayır. Bitsiklik fraqmentdə heksahidropirimidin və dihidropirimidin tsiklləri qeyri-simmetrik yarımkürsü formasını alır (atomların uzaqlaşması C(6)/C(24), C(8)/C(26) и C(1)/C(19), C(8)/C(26) iki kristallik müstəqil molekularda orta kürsü formada uyğun olaraq- 0.169/-0.236, 0.643/0.622 и -0.086/-0.157, 0.649/0.611 Å). Bu halda benzol tsikli praktiki olaraq heksametilendiamin tsiklinə perpendikulyar yönəlir (iki kristalloqrafik müstəqil molekullar üçün bucaq 76.9 və 78.5°-dir). Heksahidropirimidin həlqəsindəki azot atomu müstəvi üçbucaq konformasiyaya malikdir (N(1), N(2), N(3) və N(4) azot atomunun valent bucağı uyğun olaraq 360.1, 359.8, 360.0 и 359.8°-dir). Birləşmə karbon atomunun üç asimmetrik mərkəzi ilə C(1)/C(19), C(6)/C(24) və 8)/C(26)

diastereomerdir. Öyrənilmiş birləşmənin kristalı xiral atomlarda rasematlıq- $rac-1/19 R^*, 6/24 R^*, 8/26 R^*$ göstərir.

Kristalda enantiomerlər molekullarası hidrogen rabitəsinin N-H...S köməyi ilə mərkəzi simmetrik dimerlər əmələ gətirir. Dimerlər b oxu boyunca yönəlir (Şəkil 3).

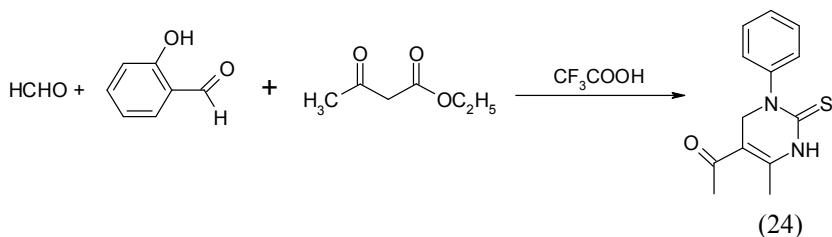


Şəkil 3. b oxu boyunca molekulun yerləşməsi

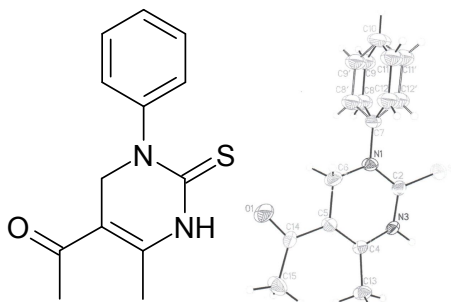


Şəkil 4. 23 birləşməsinin molekulyar quruluşu

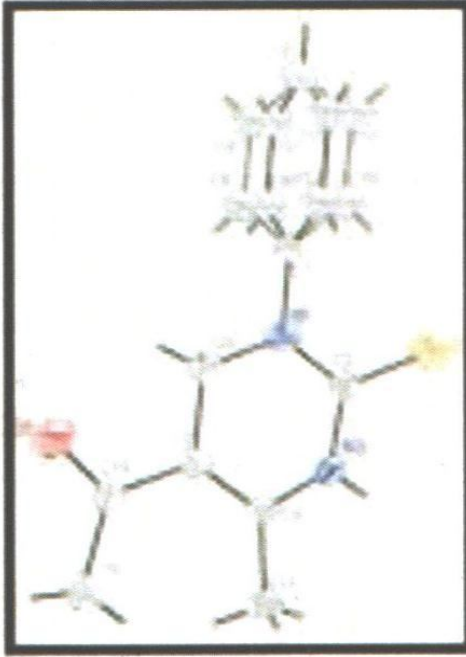
1-(6-metil-3-fenil-2-sulfanilden-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5)etanonun sintezi. Triflüorsirkə turşusu iştirakında N1-fenil-tiokarbamidlə formaldehidinin və aseto sirkə turşusunun etil efirinin üçkomponentli kondensləşməsi əsasında etil-4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tio-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın səmərəli sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır. RQA üsulu ilə sintez olunmuş maddənin kristal quruluşu və quruluşun konformasiya xüsusiyyətləri müəyyən edilmişdir.



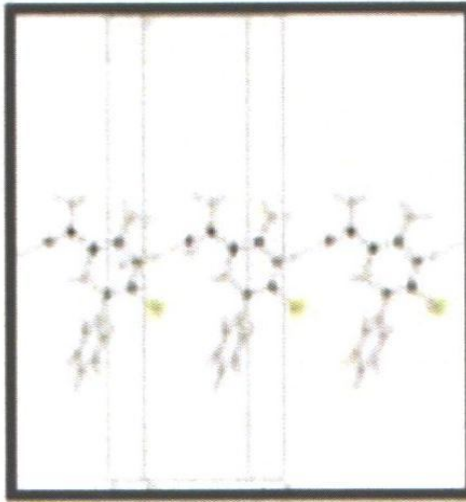
Başlanğıc maddə fenil halqasında 4 C atomu ($C_{13}H_{14}N_2OS$) 0.60(3):0.4(3) nisbətindədir. Heterotsiklik halqa əsasən müstəvi quruluşludur (0.017 \AA^0) və dihedral bucaq əmələ gətirir- 82.0 və 79.3; xüsusilə fenil həlqəsində əsas və əlavə komponentlərin təsiri ilə. Kristal N-H...O hidrogen rabitəsini əmələ gətirir, hansı ki, C (6) molekulu ilə birləşir və *b* oxuna paralel yönəlir. Maddənin quruluşu şəkil 5-də verilmişdir.



Şəkil 5. 1-(6-metil-3-fenil-2-sulfanilden-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5)etanonun kristal quruluşu



Şəkil 6. 23 maddəsinin molekulyar quruluşu



Şəkil 7. 23 maddəsinin diaqramı.

N-H...O hidrogen rabitələri göstərilmişdir.

Sintez olunan birləşmələrin antimikrob xassələrinin tədqiqi. Sintez edilmiş birləşmələrin antimikrob xassəsinin tədqiqində bakteriya kimi *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, göbələk kimi isə *Candida albicans* istifadə edilmişdir. Antimikrob xassələrinin tədqiqi seriyalarla durulaşdırma üsulu ilə öyrənilmişdir. Bunun üçün hər bir maddənin etil spirtində hazırlanmış 1% məhlulunun steril distillə edilmiş suda aşağıdakı durulaşdırılması həyata keçirilmişdir: 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 (1,2,3,4). Əldə olunmuş nəticələr cədvəl 2-də verilmişdir.

Cədvəl 2.
Tədqiq olunan maddələrin antimikrob təsiri

Test kulturalar	Ekspozisiya müddəti (dəq)	Tədqiq olunan maddələr																																			
		1				2				4				6				8				14				15				23				24			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<i>St. aureus</i>	10	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
<i>Ps. Aeruginosa</i>	10	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
<i>e. Coli</i>	10	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
<i>Cand. albicans</i>	10	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+

Şərti işarələr: 1(1:100), 2(1:200), 3(1:400), 4(1:800) nisbətində durulaşmalardır.

“+” tam bitməni göstərir

“-” bitmənin olmamasını göstərir.

Antioksidləşdirici xassələrinin tədqiqi. Model reaksiya kimi 60⁰C temperaturda xlorbenzol məhlulunda α, α' -azobisizobutironitril (AIBN) inisiatorunun köməyi ilə baş verən oksidləşmə reaksiyasından istifadə edilmişdir. Oksidləşmə reaksiyası monometrik cihazda oksigenin udulmasına görə oksigenin

təzyiqinin avtomatik kompensasiyasına əsasən öyrənilmişdir. Bütün tədqiq edilən təcrübələrdə AIBN-nin qatılığı sabit olub $2 \cdot 10^{-2}$ mol/l-ə bərabərdir, tədqiq edilən birləşmələrin qatılığı isə $3 \cdot 10^{-4}$ - $5 \cdot 10^{-6}$ mol/l hüdudunda götürülmüşdür.

Antioksidləşdirici təsir mexanizminin öyrənilməsi. Tədqiq olunan birləşmələrin kumilperoksid ilə qarşılıqlı reaksiyası termostatda yerləşdirilmiş şüşə reaktorda xlorbenzol məhlulunda aparılır. Reaksiya mühitinə havanın daxil olmasının qarşısını almaq üçün mühitə vaxtaşırı azot qazı buraxılır. Tədqiq olunan inhibitorlar kumolun inisiatorlaşdırılmış oksidləşməsini tormozlayır. İnduksiya müddətinə görə reaksiyanın yavaşması prosesinin stexometriya əmsalı f hesablanmışdır ki, o da bir molekul inhibitor molekulunun və onun çevrilmə məhsullarının qırdığı oksidləşmə zəncirinin sayına bərabərdir.

$$f = \frac{\tau \cdot W_i}{[InH]_0}$$

W_i -inisiatorlaşma sürəti olub, ədədi qiyməti $2 \cdot 10^{-7}$ mol/l s bərabərdir. $[InH]_0$ - inhibitorun başlanğıc qatılığıdır, mol/l. τ -induksiya dövrü, san

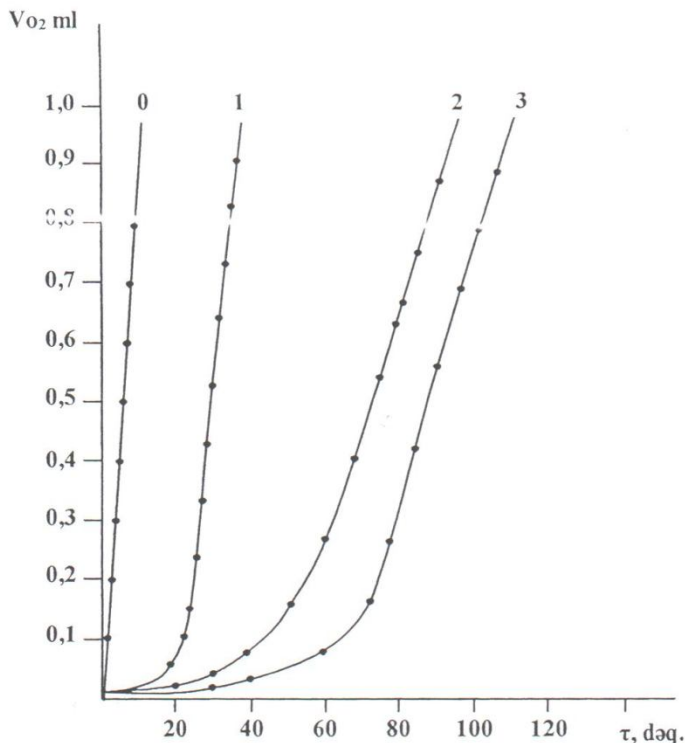
K_7 -inhibitorun peroksid radikalları ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasının sürət sabitidir, onu hesablamaq üçün oksigenin udulması kinetik əyrisində $\Delta[O_2] \cdot \tau$ koordinatının $\Delta[O_2]^{-1} \cdot \tau^{-1}$ koordinatına köçürülməsinə əsasən meylin tangens bucağı aşağıdakı düsturla tapılır:

$$tg \alpha = \frac{f K_7 [InH]_0}{k_2 [RH] W_i}$$

Sonra K_7 tapılır:

$$K_7 = \frac{tg \alpha k_2 [RH] W_i}{f [InH]_0}$$

Sintez edilən birləşmələrin iştirakı ilə kumolun inisiatorlaşmış oksidləşməsinin kinetik əyriləri şəkil 5-də verilmişdir. V_{O_2} -oksigenin həcmi (ml), τ vaxt (dəq), $60^\circ C$; $[AIBN]=2 \cdot 10^{-2}$ mol/l, $[InH]=5 \cdot 10^{-4}$ mol/l.



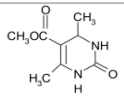
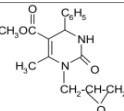
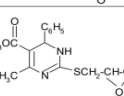
Şəkil 8. Sintez edilən birləşmələrin iştirakı ilə kumolun inisiyatorlaşmış oksidləşməsinin kinetik əyriləri

Ən yüksək induksiya dövrünə 3(1',2'-epoksipropil)-6-metil-4-fenil-2-okso-3,4-dihidropirimidin birləşməsi malikdir. Yüksək antioksidləşdirici xassə daşıyan 3(1',2'-epoksipropil)-6-metil-4-fenil-2-okso-3,4-dihidropirimidin güclü katalitik faktora malik olmaqla yanaşı, parçalanma reaksiyasının sürət sabiti də yüksək olur. Bu birləşmə üçün $k=14,5$ 1/mols-dir. Yerdə qalan birləşmələr üçün k -nın qiyməti 11-13 1/mols bərabərdir. Tədqiq olunan birləşmələrin induksiya dövrü (τ) 100-180 dəq hüddusunda dəyişir. Tədqiq edilən maddələr üçün stexiometriya əmsalı f 0,5-dən 1,58-ə qədər dəyişir. K_7 -inhibitorun peroksid radikalları ilə

qarşılıqlı təsir reaksiyasının sürət sabitinin qiyməti 2,01-2,6 intervalında dəyişir.

Sintez edilmiş birləşmələrin kumilhidroperoksidin parçalanmasını (1) 110°C, kumilhidroperoksid radikalları ilə reaksiyanı (2) 60°C [AİBN]=2.10⁻² mol/l və induksiya dövrünün (3) (110°C, [İnH]=5.10⁻⁵ mol/l) qiymətlərini xarakterizə edən kinetik parametrlər cədvəl 3-də verilmişdir.

Cədvəl 3
Sintez edilmiş birləşmələrin qiymətlərini xarakterizə edən kinetik parametrləri

Tədqiq olunan birləşmələr	1 T=11°C		2 T=60°C		3 T=110°C
	K l/mol s	v	f	K ₂ l/mol s	τ, min
	11	20000	0.5	2.01	100
	14.5	25000	1.58	2.6	180
	13	22000	1.056	2.24	120

Fiziki-kimyəvi tədqiqat metodları

Sintez edilmiş birləşmələrin kimyəvi quruluşu İQ, UB və ¹H, ¹³C NMR spektrləri vasitəsilə təsdiq edilmişdir. ¹H, ¹³C NMR spektrləri isə BRUKER-300 MHs spektrometrində uyğun olaraq 300 və 75MHz tezliklərində AVANCE sistemində çəkilmişdir. İQ spektrləri "Spekord 75-İR" cihazında maye təbəqədə və "Varian 3600FT-İR" furiye spektrofotometrində KBr həbləri şəklində yazılmışdır. Sintez edilən birləşmələrin təmizliyi və reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu ilə "Silufol UV-254" və "Sorbfil" lövhələrində aparılmışdır. Elyuyent kimi izopropil spirti:heksan (1:3) (və heptan:izopropil spirti) (1:1) sistemindən istifadə edilmişdir.

Əsas nəticə və tövsiyələr

1. İlk dəfə triflüorsirkə turşusu iştirakında N1-fenil-tiokarbamidlə salisil aldehidinin və asetosirkə turşusunun etil efirinin üçkomponentli kondensləşməsindən etil-4 (2- hidrok-sifenil)-6-metil-2-tio 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat sintez edilmişdir.
2. 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)-onların 1,2-epoksi-3-xloropropanla nukleofil əvəzetmə reaksiyalarında reaksiyaya girmə qabiliyyəti tədqiq edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, bu halda nukleofil əvəzetmə reaksiyası pirimidin halqasında üçüncü vəziyyətdəki mütəhərrik hidrogen atomu hesabına baş verir.
3. 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)tionların 1, 2 – epoksi – 3 - xloropropanla nukleofil əvəzetmə reaksiyasının istiqamətinin fərqli olması aşkar edilmişdir. 3,4-dihidropirimidin-2(1H)(on)tionlar üçün tion-tiol tautomerliyi xarakterikdir və reaksiya tiol formada gedir.
4. Triflüorsirkə turşusu iştirakında N1-fenil-tiokarbamidlə salisil aldehidinin və aseto sirkə turşusunun etil efirinin üçkomponentli kondensləşməsi əsasında alınan etil-4(-2-hidroksifenil)-6-metil-2-tio 1, 2, 3, 4 - tetrahidropirimidin-5-karboksilatın kristal quruluşları təyin edilmiş və quruluşun konformasiya xüsusiyyətləri müəyyən edilmişdir.
5. Feniltiokarbamid, formaldehid, asetosirkə turşusu efirinin üçflüorsirkə turşusu mühitində kondensləşməsindən geniş farmakoloji əhəmiyyətə malik olan və yeni 1-(6-metil-3-fenil-2-sulfanilden-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il) etanonun mono-kristalı sintez edilərək tədqiq edilmişdir.
6. Sintez olunan birləşmələrin antimikrob xassələri tədqiq edilmiş və müəyyən edilmişdir ki, bu birləşmələr tibbi praktikada istifadə olunan bəzi preparatlarla müqayisədə daha yüksək bakterisid və funqisid xassələr göstərir.
7. Sintez edilən birləşmələrin bəzilərinin antioksidləşdirici xassələri model reaksiyalarda tədqiq edilmişdir.

Dissertasiya işinin əsas məzmunu aşağıdakı işlərdə dərc edilmişdir:

1. E.N.Qəribov, S.S.Qocayeva, V.M.Fərzəliyev, Bəzi dihidropirimidintionların və onların törəmələrinin sintezi// Azərbaycan Kimya Jurnalı, 2009, №2, s. 148-150

2. V.M.Fərzəliyev, S.S.Qocayeva, A.V.Zamanova, M.Ə.Allahverdiyev, Tetrahidroprimidintionların qlisid efirlərinin bəzi çevrilmələri/ Sumqayıt Dövlət Universiteti “Monomer və polimer kimyası problemləri” Respublika elmi konfransının materialları 2009, s. 40-41

3. V.M.Fərzəliyev, S.S.Qocayeva, A.V.Zamanova, M.Ə.Allahverdiyev, 1-(N⁻¹,2¹-Epitiopropil-4-fenil-5-asetil~6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-onun müxtəlif aminlərlə reaksiyası// Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının məruzələri, 2010, №1, s. 49-54

4. S.S.Qocayeva, Bəzi amintionların sintezi// Azərbaycan Kimya Jurnalı, 2010, № 4, s. 178-180

5. А.М.Магеррамов, А.В.Курбанов, В.Н.Хрусталеv, С.С.Годжаева, Э.Н.Гарибов, В.М.Фарзалиев, М.А.Аллахвердиев, Кристаллическая структура этилого эфира 12-фенил-10-12-дiazатрицикло (7,3,1,0^{2,7}) декатириенкарбоновой кислоты/ III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 2010 с. 129

6. А.М.Магеррамов, С.С.Годжаев, А.В.Курбанов, В.Н.Хрусталов, Э.Н.Гарибов, В.М.Фарзалиев, Кристаллическая структура этил -9-метил-10-фенил-11-тиоксо-8-окса – 10, 12-дiazатрицикло [7, 3, 1, 0^{2,7}] тридека - 2(7)-3,5 – триен-13-карбоксилата// Журнал структурной химии, 2010, №5, с. 999-1002

7. А.М.Мəһəррəмов, E.N.Qəribov, S.S.Qocayeva, A.V.Qurbanov, M.Ə.Allahverdiyev, G.M.Məһəррəмова, 3,4-dihidropirimidin-4-tionlar yüksək təsirli antioksidantlardır/

Akademik Ə.M.Quliyevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş respublika elmi konfransı, Bakı 2012, s. 22

8. S.S.Qocayeva, M.Ə.Allahverdiyev, V.M.Fərzəliyev, N.Ə.Şirinova, Bəzi 1-N-alkil(aril)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionların sintezi// Journal of Qafqaz University №3(1), 2015, s. 63-66

9. S.S.Gojayeva, The tetrahydropyrimidine synthesis and transformations// XVI Международная научно-практическая конференция, Россия, г. Новосибирск, 2015, p. 105-108

10. S.S.Gojayeva, Some transformations of glycid esters of tetrahydropyrimidones/ Akademik Elm Həftəliyi -2015, Beynəlxalq Multidissiplinar forum, p. 24-25

11. S.S.Gojayeva, The synthesis and properties of 1-(6-methyl-3-phenyl-2-sulfanylidene-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5yl) ethanone// International Journal of Analytical Chemistry, 2016. №7., p. 81-89

12. N.N.Nazarov, S.S.Gojayeva, A.R.Sujayev, E.N.Garibov, Synthesis and properties of tetra(hexa)hydropyrimidine-carboxylates/ Decided to the Anniversary of the National leader of Azerbaijan, Heydar Aliyev, IV International Scientific conference of young researchers, Qafqaz University, Baku 2016, p. 144-145

13. S.S.Qocayeva, Ə.R.Sucayev, E.N.Qəribov, M.Ə.Allahverdiyev, Bəzi tetrahidropirimidintionların antioksidləşdirici xassəsinin tədqiqi/ IX Бакинская международная Мамедалиевская конференция по нефтехимии, Баку 2016, s.216

14. A.R.Sujayev, S.S.Gojayeva, S.A.Hasanli, Synthesis and physiological properties of some new cyclic thioureas/ International youth forum, Ganja-European youth capital 2016, p. 26-27

Севиндж Сафалат кызы Годжаева
Синтез и некоторые превращения
метоксикарбонилзамещенных 3,4-
дигидропиримидин(он)тионов
РЕЗЮМЕ

В первые трехкомпонентные реакции были проведены в 1893 г Биджинелли, поэтому в сегодняшний день эти реакции называются “реакция Биджинелли”, “конденсация Биджинелли” или “Биджинелли синтез дигидропиримидинов”. Биджинелли представил легкий и одностадийный синтез 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов по простой одностадийной конденсации ароматических альдегидов, карбамид и этил ацетоацетата в спиртовой среде. Эти широкие расследования получения пиримидинов названные реакциями или конденсациями биджинелли были игнорированы несколько лет, но несмотря на это в сегодняшний день эти реакции очень актуальны.

По трехкомпонентной конденсации альдегидов, тиокарбамидов и водного раствора аммония были синтезированы глицидные эфиры тетрагидропиримидинов и было найдено оптимальные условия для увеличения выхода. Большинство альдегидов и метиленактивных соединений с фенилтиокарбамидами (карбамидами) являются эффективным методом для синтеза и превращения дигидропиримидинов. В сегодняшний день известно много методов для получения ТГПР. Принимая во внимание все это синтез пиримидинов было произведено по реакции биджинелли. Соответственно оксираны были получены по реакции 1,2-эпокси-3хлорпропанов с тетрагидропиримидинами. Нуклеофильной реакцией полученных тиранов с различными аминами были получены 1,2-аминтиолы. Синтез основывается на реакцию соответственных аминов с тиокарбамидами где получают различные амины. Чистота синтезированных соединений было проверено тонкослойной хроматографией. Элюентом является смесь изопропилового спирта и гексана в соотношении 3:1.

Sevinj Safalat Gojayeva
Synthesis and some transformations of metoxycarbonyl
substituted 3,4-dihydropyrimidin(on)thions
SUMMARY

By three component condensation of aldehyde, thiourea and water solution of ammonia has been synthesized tetrahydropyrimidones and was found the optimal condition for increasing the yield. Various aldehydes and metylenactive compounds with phenylthiocarbamide (carbamide) there it has been elaborated the effective method of synthesis of dihidropyrimidynethions and carried out their conversions. Nowadays many methods have been reported for the preparation THPMs.

Taken into consideration this has been synthesized tetrahydropyrimidones by biginelly reaction. Corresponding oksiranes obtained by the reaction 1,2-epoksi-3-chloropropane with tetrahydropyrimidin. The 1,2-aminethiols has synthesized by the nucleophile addition reaction of obtained tiiranes with different amines. This synthesis are based on the reaction of corresponding oxiranes with thiocarbamide and were obtained by the nucleophile conjunction of oxiranes with different amines. The purity of the synthesized compounds is indicated with the method of thin - layer chromatography. Eluent is the mixture of isopropyl alcohol and hexane (3:1 ratio). The presence of the blot has explained with iodine smoke.

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

Севиндж Сафалат кызы Годжаева

**Синтез и некоторые превращение
метоксикарбонилзамещенных 3,4-
дигидропиримидин(он)тионов**

Специальность: 2306.01 – Органическая химия

А в т о р е ф е р а т

Диссертации на соискание ученой степени доктора
философии по химии

Б А К У – 2017