

UOT 547.831.3

OPTİKİ AKTİV METİL-2,7,7-TRİMETİL-5-OKSO-4-(4-NİTRO)FENİL-1, 4, 5, 6, 7, 8 - HEKSAHİDROXİNOLİN-3-KARBOKSİLATIN SİNTEZİ**A.M.Məhərrəmov^{*}, İ.M.Əhmədov^{*}, M.M.Qurbanova^{*},
E.Z.Hüseynov^{*}, C.Tanyeli^{**}****^{*} Bakı Dövlət Universiteti****^{**} Orta Şərq Texniki Universiteti
elnur.huseynov85@gmail.ru**

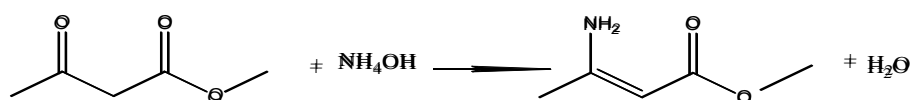
Üçkomponentli Hans reaksiyası əsasında müxtəlif xiral üzvi katalizatorların iştirakı ilə optiki aktiv metil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitro)fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilat sintez edilmişdir. Sintez edilən birləşmənin optiki təmizlik dərəcəsi HPLC analizi ilə öyrənilmişdir. Xiral üzvi katalizatorun təbiətinin və temperaturun reaksiyanın praktiki çıxımına və optiki təmizlik dərəcəsinə təsiri araşdırılmışdır.

Açar sözlər: Asimmetrik Hans reaksiyası, xiral katalizator, optiki təmizlik dərəcəsi

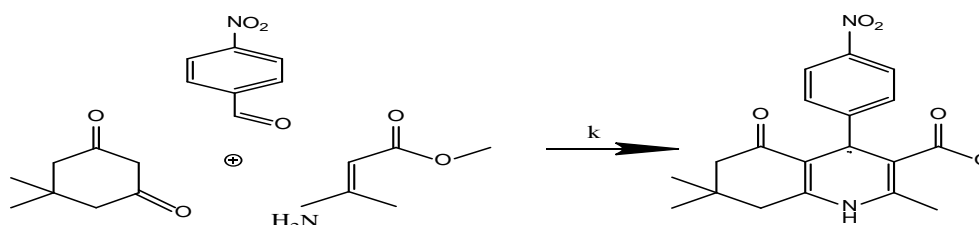
Bioloji aktiv maddələr əczaçılıq və aqrokimya məhsulları kimi müasir həyatda vacib əhəmiyyətə malikdir. Hans reaksiyasının bir çox məhsulları da məhz bu tip birləşmələrdəndir [1-3]. Bu birləşmələr antitumor kimi, damar-genişləndirici kimi, diabet, bakteriya ələhinə agent kimi, trombosit toplanılması əleyhinə fəal preparat kimi, hipertoniya, bronxial və ürək xəstəliklərinin müalicəsində və s. istifadə olunur [4, 5].

Üzvi maddənin fizioloji xassələrinə təsir edən əsas faktorlardan biri asimmetriya anlayışı olduğundan son illər asimmetrik sintez daha da genişlənməkdədir. Bizim tərəfimizdən α -aminturşular iştirakında asimmetrik Hans reaksiyası artıq tədqiq olunmuşdur [6]. Məlumdur ki, asimmetrik sintez zamanı köməkçi optiki aktiv maddələrdən istifadə olunur. Bu optiki aktiv qruplar substratda və ya reagentdə ola bilər, həmçinin bəzi hallarda optiki aktiv həlledicilərdən də istifadə olunur [7, 8]. Optiki aktiv katalizatorlar, yəni katalitik miqdarda götürülmüş enantiomer iştirakında aparılan asimmetrik kataliz son zamanlar daha çox inkişaf etmişdir. Asimmetrik Hans reaksiyası məhz müxtəlif xiral katalizatorların iştirakı ilə həyata keçirilir [9].

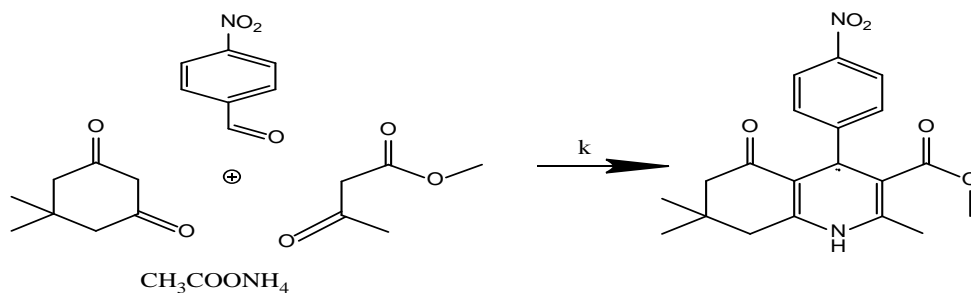
Asimmetrik Hans reaksiyası dördkomponentli olduğuna görə reaksiya zamanı əsas məhsul ilə yanaşı əlavə məhsulların alınma ehtimalı çox olur. Bu da öz növbəsində reaksiyanın “idarə edilməsini” çətinləşdirir. Digər tərəfdən xiral katalizatorlar bu reaksiyaların aralıq məhsulu olan enaminin amin qrupunu bir tərəfdən kordinasiya etməsi səbəbindən seçici təsir göstərir. Məhz enaminin hazır formada reaksiya mühitinə verilməsi katalizatorun daha tez işləməsinə zəmin yaradır. Bütün bunları nəzərə alaraq əvvəlcə reaksiyanın aralıq məhsulu olan enamini sintez edib, sonra bu enamini əsasında üçkomponentli asimmetrik Hans reaksiyası aparmağı daha əlverişli hesab etmək olar.



Sxem-1



Sxem-2

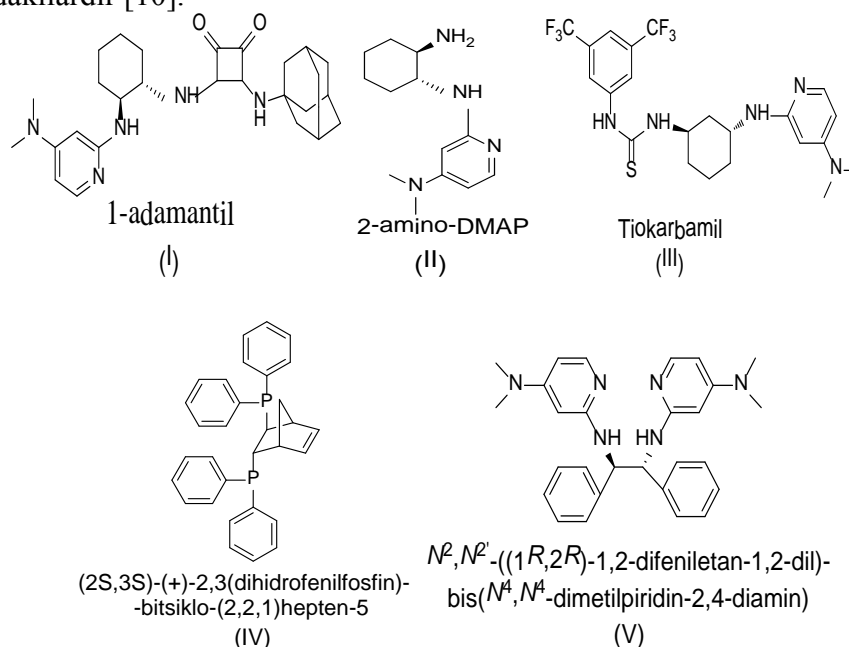


Sxem-3

İstifadə etdiyimiz katalizatorlar Mixayel, Maykl və Henri sistemləri üçün dizayn edildiyindən ikikomponentli sistemlərdə həm optiki seçicilik faktoruna, həm də reaksiyanın kinetikasına uyğun çalışır. Bu katalizatorların Hans sisteminə necə işləyəcəyindən xəbərsiz olduğumuz üçün bizə reaksiyanın katalizatorsuz gedib getməyəcəyi və ya hansı müddətdə baş verəcəyini bilmək vacib idi. Məhz bu bilgiler əsasında sonradan istifadə etdiyimiz katalizatorların optiki seçicilik ilə yanaşı reaksiyanın kinetikasına necə təsir etdiyi haqqında fikir for-

malaşdırı bildik. Müəyyən edildi ki, bu katalizatorların Hans reaksiyası üçün stereokimyəvi faktorları zəif, dinamik faktorları isə kifayət qədər yüksəkdir.

Asimmetrik sintez zamanı istifadə edilən xiral üzvi katalizatorlar aşağıdakılardır [10].



Komponentlərin sayının, katalizatorların və temperaturun reaksiyanın optiki çıxımına və sürətinə təsiri cədvəl 1-də göstərilib.

Cədvəl 1

Təcrübələr	Reaksiyanın tipi		İstifadə olunan katalizatorlar	Reaksiyanın başa çatma müddəti	Temperatur	Katalizatorun miqdarı (mmol%)	Həlləddici	Seçicilik (optiki çıxım) (ee %)	Praktiki çıxım (%)
	Üçkomponentli Hans	Dördkomponentli Hans							
1		+	I	1	o.t	5	dixlormetan	4	72
2	+		I	1	o.t	5	dixlormetan	4	91
3	+		I	6	-40	5	dixlormetan	10	77
4	+		I	12	-70	5	asetonitril	12	62
5	+		II	1.5	o.t	5	dixlormetan	4	87
6	+		III	1.5	o.t	5	dixlormetan	8	85
7	+		IV	3	o.t	5	dixlormetan	8	81
8	+		IV	12	0	5	dixlormetan	16	80
9	+		IV	24	-40	5	dixlormetan	10	67
10	+		V	24	o.t	5	dixlormetan	8	84
11	+		V	2	-40	5	dixlormetan	10	71

Göründüyü kimi reaksiyanın üç və ya dördkomponentli variantda aparılması optiki çıxıma təsir etməsə də praktiki çıxıma əhəmiyyətli dərəcədə təsir edir. I katalizatordan istifadə etdikdə temperaturun - 40 dərəcəyə endirilməsi zamanı optiki çıxımı 6 faiz artsa da, -70 dərəcədə kəskin dəyişiklik müşahidə edilmədi (təcrübə 2,3,4). IV katalizatorundan istifadə zamanı isə temperaturun sıfır dərəcəyə endirilməsi optiki çıxımı iki dəfə artırdığı halda -40 dərəcədə əksinə optiki çıxımın azalması müşahidə edildi (təcrübə 7,8,9).

Məhsulun optiki təmizlik dərəcəsi HPLC analiz üsulu ilə öyrənilmişdir (Xiral kolon AS-H).

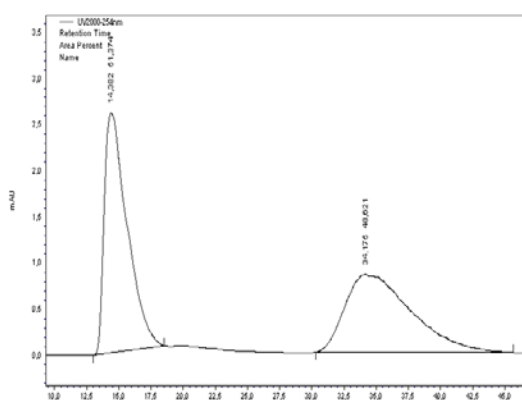
Analiz zamanı istifadə edilən həlledici sistem, həlledicinin axma sürəti, enantiomerlərin ayrılma vaxtları təcrübələrə uyğun olaraq cədvəl-2 də göstərilib.

Cədvəl 2

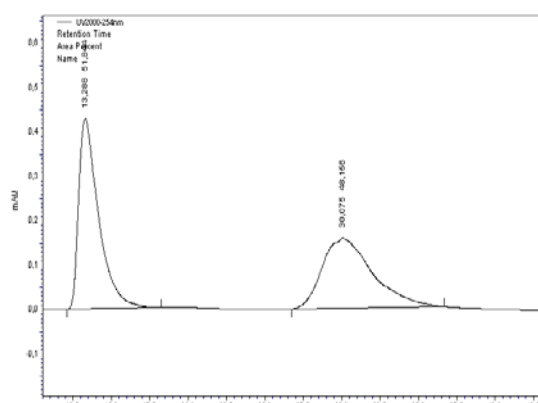
Həlledicinin axma sürəti, enantiomerlərin ayrılma vaxtları

Hər bir təcrübəyə uyğun xromotoqramalar aşağıdakılardır.

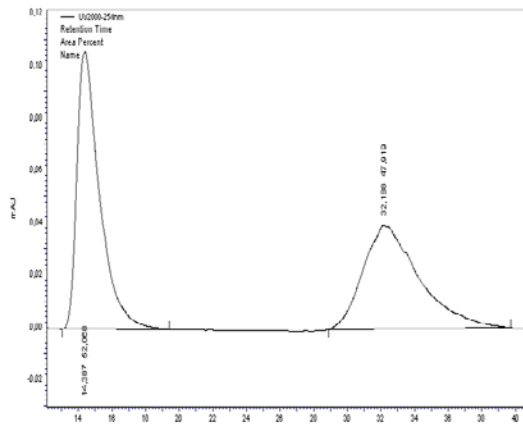
Təcrübə	Həlledicinin axma sürəti	Dalğa uzunluğu(nm)	Həlledici Heksan:izopropanol	T(1) (dəq)	T(2) (dəq)	er	ee
Rasemik	1	254	80:20	14.382	34.175	50:50	----
1	1	254	80:20	13.288	30.075	52:48	4
2	1	254	80:20	14.387	32.188	52:48	4
3	1	254	80:20	14.412	35.815	55:45	10
4	1	254	80:20	14.563	36.267	56:44	12
5	1	254	80:20	14.503	32.655	52:48	4
6	1	254	80:20	14.367	32.255	54:46	8
7	1	254	80:20	14.562	32.415	54:46	8
8	1	254	80:20	15.110	36.482	58:42	16
9	1	254	80:20	14.855	37.570	55:45	10
10	1	254	80:20	14.700	36.205	54:46	8
11	1	254	80:20	14.638	32.403	55:45	10



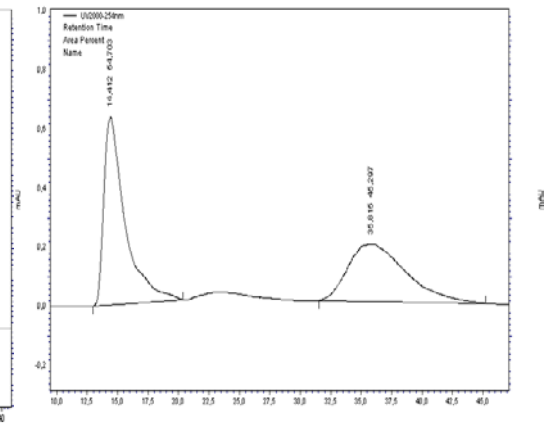
Təcrübə-rasemik



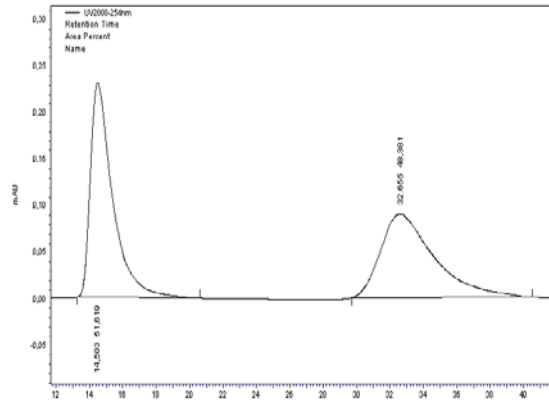
Təcrübə-1



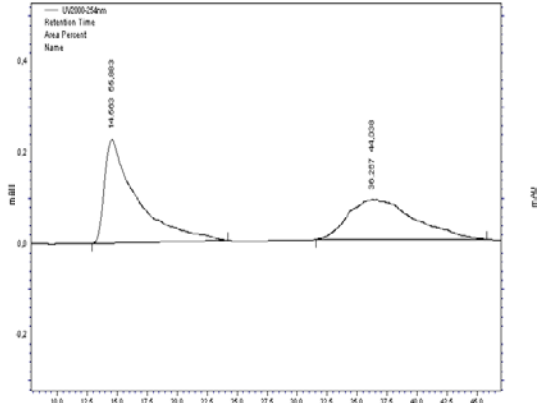
Təcrübə-2



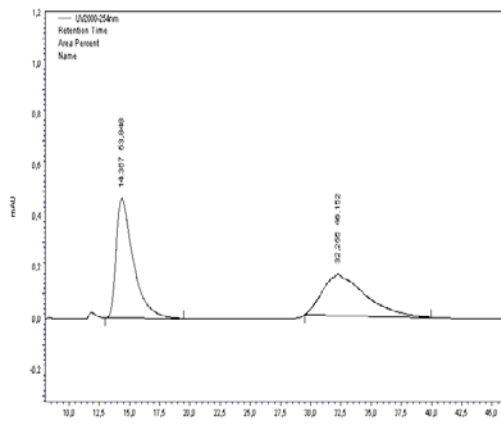
Təcrübə-3



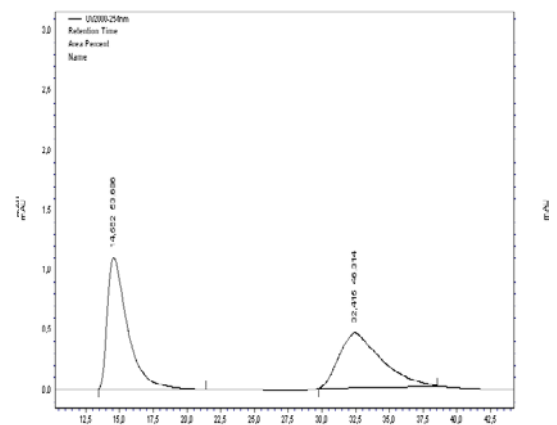
Təcrübə-4



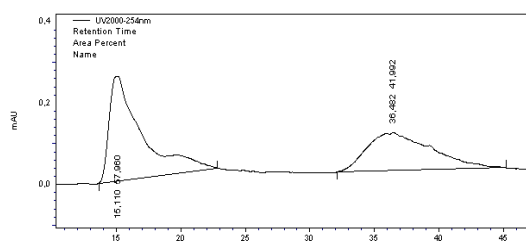
Təcrübə-5



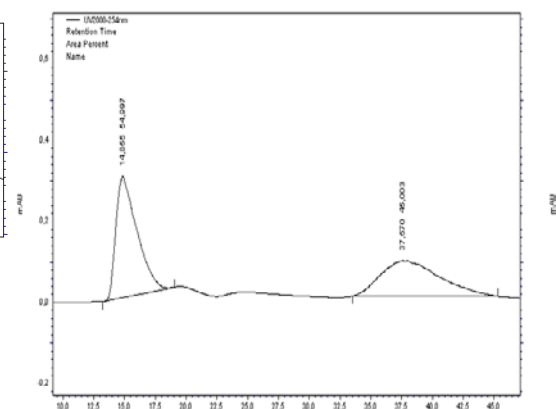
Təcrübə-6



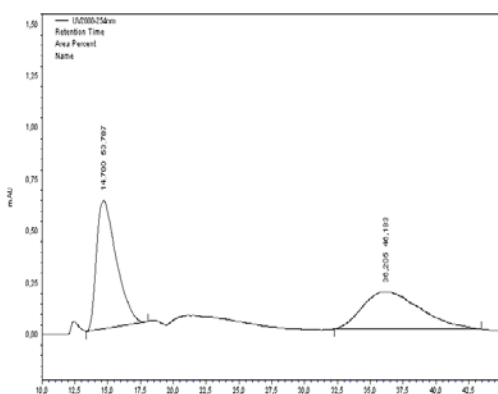
Təcrübə-7



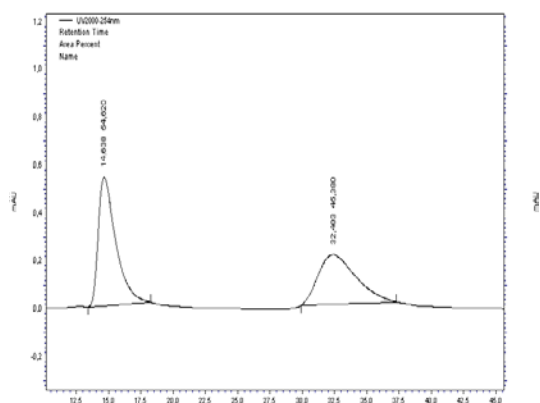
Təcrübə-8



Təcrübə-9



Təcrübə-10



Təcrübə-11

Təcrübi hissə

Sxem-1. 10 ml metilasetilaseton üzərinə 50 ml qatı ammoniumhidroksid məhlulu əlavə edildi, 2 gün otaq temperaturunda maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırıldı. Reaksiya qarışığı xloroformla dekantasiya edilib su ilə yuyuldu, $MgSO_4$ ilə quruduldu və xloroform qovuldu. Təkrar kristallaşmadan sonra çıxım 95% təşkil etdi.

Sxem-2,3. Hər birindən 1 mmol olmaqla dimedon, enamin, p-nitrobenzaldehyd (təcrübə 3-də enamin 1 mmol metilasetilaseton və 1,2 mmol ammoniumasetat ilə əvəz edilib) və 0.005 mmol uyğun katalizator 2 ml dixlormetanda həll edildi və maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırıldı. Hər bir təcrübə üçün reaksiya müddəti və çıxım cədvəl 1-də göstərilib. Reaksiya məhsulu kolon xromatoqrafiyası ilə təmizləndi (həllədiçi etilasetat:heksan-1:8).

Метил 2,7,7-триметил-5-оксо-4-(4-нитро)фенил-1,4,5,6,7,8-гексахидрохинолин-3-карбоксилатın ^1H NMR və ^{13}C NMR-спектрлери

^1H NMR (400 MHz, d_6 –диметилсульфоксид) δ (ppm): 0.86-1.08 (6H, 2CH₃), 2.37 (3H, CH₃), 3.55 (3H, CH₃), 2.47-2.55 (2H, CH₂), 2.01-2.05 (2H, CH₂), 5.03 (H, CH), 9.32 (H, NH), 7.46-8.13 (4H, Ar-H). ^{13}C NMR(d_6 –диметилсульфоксид), δ (ppm): 18.32 (CH₃), 26.35-28.96 (2CH₃), 50.77 (CH₃), 40.08 (CH₂), 50.02 (CH₂), 32.08 (C), 166.87(C=O), 194.25(C=O), 145.63-146.58 (2C=C), 102.05-109.01 (2C=C), 150.09(C-CH), 154.78 (C-Ar), 123.18-128.54 (4CH-Ar), 145.28 (C-NO₂)

ƏDƏBİYYAT

1. Boer R.; Gekeler V. Chemosensitizers in Tumor Therapy Nev compounds promise better. *Drugs Fut.* (1995), 20, p. 499-509.
2. Brikhanov V.M., Zverev-laf Elkin, V I. The Effect of Calcium Antagonist on the Development of Inflammatory Edema in Rast, *Exp Clin Pharmacol*, 57 (1994) 47-49
3. Tussell, J. M.; Baron, S.; Serratos, J. Anticonvulsant activity of –HCH calcium channel Blockers and Calmodulin Antagonists in Seizures Induced by Lindane and other Convulsant Drugs, *Brain Res*, 622 (1993), p. 99-104
4. Cao S.; Zhu L.; Zhao C., Tang X., Sun H, Feng X and Qian X. *Monatsh. Chem.*, 2008, 139, s. 923–926
5. Mannhold R., Jablonka B., Voigt W., Schonafinger K., Schraven K. *Eur. J. Med.Chem.* 1992, 27, p. 229-235
6. Hüseynov E.Z, Axundova F.N., Qurbanova M.M., Məhərrəmov A.M. Bakı Universitetinin Xəbərləri, 2012, №4, səh 22-27.
7. Atkinson R.S. *Stereoselective Synthesis*. Wiley, Great Britain, 1995, p. 7-17.
8. Corey E.J., Chen, C.P., Reichard G.A. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, p. 5547-5550.
9. Christopher G.E., Jason E.G. *Organic Lett.*, 2009, 11, №14, p. 2957-2959.
10. Emre, Y. Y. ; Cihangir, T . *Tetrahedron: Asymmetry.*, 2012, 23, p.1694–1699

СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО МЕТИЛ-2,7,7-ТРИМЕТИЛ-5-ОКСО-4-(4-НИТРО)-ФЕНИЛ -1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН -3-КАРБОКСИЛАТА

**А.М.МАГЕРРАМОВ, И.М.АХМЕДОВ, М.М.КУРБАНОВА,
Э.З.ГУСЕЙНОВ, Дж.ТАНЙЕЛИ**

РЕЗЮМЕ

На основе трехкомпонентной конденсации Ганча в присутствии различных хиральных органических катализаторов был синтезирован оптически активный метил 2,7,7-триметил-5-оксо-4-(4-нитро)фенил-1,4,5,6,7,8 - гексагидрохинолин-3-карбоксилат. Степень оптической чистоты синтезированного соединения было определено методом HPLC. Было установлено влияние природы катализатора и температуры реакции на практический выход и на степень оптической чистоты.

Ключевые слова: асимметрическая реакция Ганча, хиральные катализаторы, степень оптической чистоты

SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE METHYL 2,7,7-TRIMETHYL-5-OXO-4-(4-NITRO) PHENYL-1,4,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLATE

**A.M.MAHARRAMOV, İ.M.AHMADOV, M.M.GURBANOVA,
E.Z.HUSEYNOV, J.TANYELL,**

SUMMARY

The optically active methyl-2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-(4-nitro) phenyl-1,4,5,6,7,8 - hexahydroquinoline-3-carboxylate was synthesized based on three components of Hantzsch reaction in the presence of different chiral organic catalysts. The enantiomeric purity of the products was determined by HPLC analysis. Chiral organic catalyst and temperature effect to the practical yield and the optical purity of the reaction were investigated

Key words: Asymmetric Hantzsch reaction, chiral organic catalyst, optical purity

Redaksiyaya daxil oldu: 27.09.2013-cü il

Çapa imzalandı: 27.01.2014-cü il