

KİMYA

УДК 547.538.141:547.539

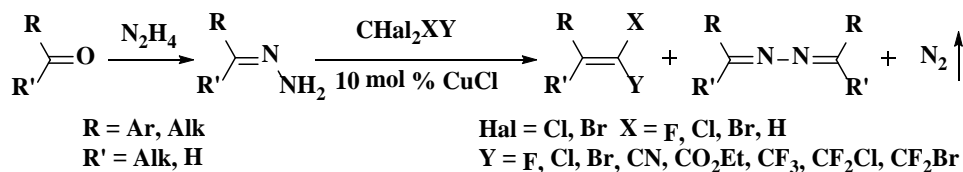
**İZATİNİN MONOHİDRAZONU ƏSASINDA YENİ
BİSHİDRAZONLARININ SİNTEZİ, MOLEKULYAR QURULUŞU
VƏ BİOLOJİ AKTİVLİYİ**

**N.Q.ŞIXALİYEV, N.E.ƏHMƏDOVA, N.V.QURBANOVA,
M.A.MƏMMƏDOVA, N.T.AĞAYEVA, A.M.YUSİFLİ,
A.M.MƏHƏRRƏMOV**
namiqst@gmail.com
Bakı Dövlət Universiteti

Xelat birləşmələr sinfi əmələgətirən hidrazonlar $>C=N-N<$ azot atomu ilə birləşmiş azometin qrupu ilə xarakterizə olunurlar. Bu isə onlardan geniş intervalda bioloji aktivliyə malik üzvi birləşmələrin sintez edilməsinə imkan verir. İzatin monohidrazonunun salisil aldehidi, 2,3,5,6-tetraflüortereftal aldehidi, asetilferrosen və furfurolla reaksiyalarından uyğun bishidrazonlar sintez edilmişdir. Salisil və 2,3,5,6-tetraflüortereftal aldehidləri əsasında sintez edilmiş bis hidrazonların molekulyar quruluşu RQA metodu ilə tədqiq edilmişdir. Bu bishidrazonlarda molekul daxili, molekullararası hidrogen və qeyri-valent əlaqələrin olması müəyyən edilmişdir. Salisil aldehidi əsasında sintez edilmiş bis hidrazonun Pd kompleksi sintez edilmişdir. Bishidrazonlarının və Pd kompleksinin bioloji aktivliyi öyrənilmişdir. Bu məqsədlə onların antibakterial və antigöbələk aktivlikləri müxtəlif bakteriyalara və göbələklər sinfinə qarşı tədqiq edilmişdir. Tədqiqatın nəticələri göstərir ki, izatin bishidrazonları yüksək antimikrob xassəyə malikdirlər.

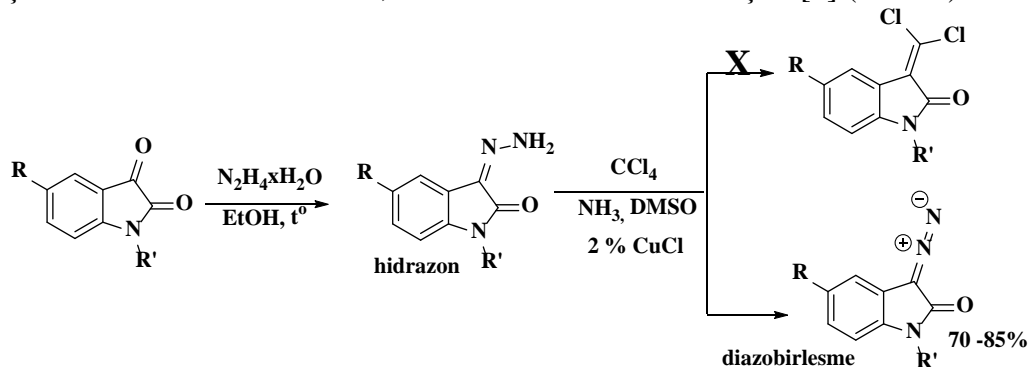
Açar sözlər: izatin, tereftal, asetilferrosen, furfurol, bis hidrazon, bioloji aktivlik.

Biz əvvəlki tədqiqatlarımızda göstərmişdik ki, karbonilli birləşmələrdən heminal dihalogen və funksional əvəzli alkenləri sintez etmək üçün, ilk öncə onların N-əvəzlənməmiş hidrazonları sintez edilir. Sonradan bu hidrazonların əsasi mühitdə katalitik miqdarda CuCl iştirakında polihalogenalkanlarla katalitik olefinləşmə reaksiyası (KOR) əsasında uyğun alkenlər sintez edilir [1-8] (sxem 1).



Sxem 1. Katalitik olefinləşmə reaksiyasının ümumi sxemi.

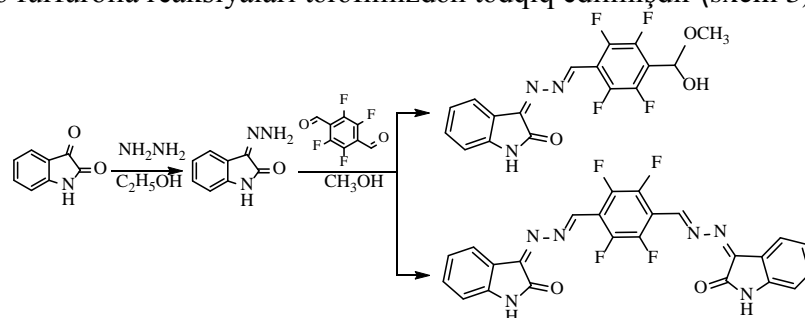
Qeyd olunduğu kimi bu reaksiya ümumi xarakter daşıyır və aromatik, alifatik aldehid və ketonlarla yanaşı heterotsiklik karbonilli birləşmələrdə olefinləşməyə uğrayırlar. Katalitik olefinləşmə reaksiyasının sintetik potensialını davam etdirərək biz izatinin və törəmələrinin müvafiq hidrazonlarının olefinləşmə reaksiyasını tədqiq etdik. Belə ki, izatin hidrazonunu katalitik olefinləşmə reaksiyasına daxil edərkən biz izatinlərin müxtəlif törəmələrinin sintezində böyük marağa səbəb olan və bir neçə reaksiya mərkəzli uyğun dihalogenalkanların sintezinin əlverişli metodunu tapmağa ümid edirdik. Lakin izatin hidrazonunun CCl_4 ilə standart şəraitdə (DMSO, sulu ammoniyak, 2% CuCl) katalitik olefinləşmə reaksiyasını apararkən gözlənilən dioxloralkan əvəzinə 85% çıxımla diazoamid *3-diazo-1,3-dihidroindol-2-on* alınmışdır [9] (sxem 2).



Sxem 2. İzatin hidrazonunun CCl_4 ilə katalitik olefinləşmə reaksiyasının ümumi sxemi.

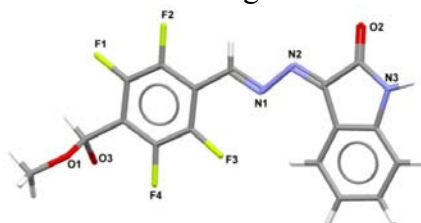
Bildiyimiz kimi hidrazonlar tərkibində üç atomdan ibarət $>\text{C}=\text{N}-\text{N}<$ qrupla xarakterizə olunurlar və maraqlı sinif birləşmələr əmələgətirərək müxtəlif sahələrdə tətbiqi əhəmiyyətə malikdirlər. Hidrazonların kompleks əmələgətmə qabiliyyəti ətraflı öyrənilmişdir və müəyyən olunmuşdur ki, kompleks əmələgətmə mühitin pH-dan, əvəzedicilərin təbiətindən və hidrazon qrupu ilə əvəzedicilərin bir-birinə nəzərən vəziyyətindən asılıdır. İzatinlərin monohidrazon törəmələrinin metal komplekslərinin öyrənilməsi geniş tədqiq olunsa da, bishidrazonların tədqiqinə o qədər də diqqət ayrılmamışdır. Lakin buna baxmayaraq izatin hidrazonunun salisil aldehidi ilə reaksiyasından alınmış bishidrazonun kəcid metalları ilə kompleksləri sintez edilmiş və bu komplekslərin

quruluşları, analitik imkanları ilə yanaşı onların anti bakterial, antivirus, anti-göbələk, qıcələyhinə, antidepresiya, antiiltihab, sişələyhinə, antispid aktivliyi və.s. kimi bioloji xassələri də öyrənilmişdir [10]. Bununla yanaşı 2-asetil, 2-karbaldehid və 2-benzoilpiridinlərin izatin monohidrazonu ilə reaksiyasından müvafiq bishidrazonlar sintez edilmiş və onların da yüksək fizioloji aktivlik göstərdiyi müəyyənlanmışdır [11]. Ümumiyyətlə, hidrazonlar əsasında son dövrlər dünya ədəbiyyatında müxtəlif karbonilli birləşmələrlə reaksiyasından qeyri-simmetrik azinlərin və onlar əsasında kompleks birləşmələrin sintezi haqqında məlumatlar verilmişdir [12-17]. Belə ki, bu tip azinlər bioloji aktivlik göstərir və müxtəlif bakteriyalara, vərəmə, hətta xərçəng xəstəliyinə qarşı mübarizədə dərman preparatı kimi istifadə olunur [18-20]. Bunları nəzərə alaraq izatinlərin bir neçə reaksiya mərkəzli müxtəlif törəmələrinin sintezində böyük marağa səbəb olan izatin monohidrazonunun 2,3,5,6-tetraflüortereftal aldehid, asetilferrosen və furfurolla reaksiyaları tərəfimizdən tədqiq edilmişdir (sxem 3).



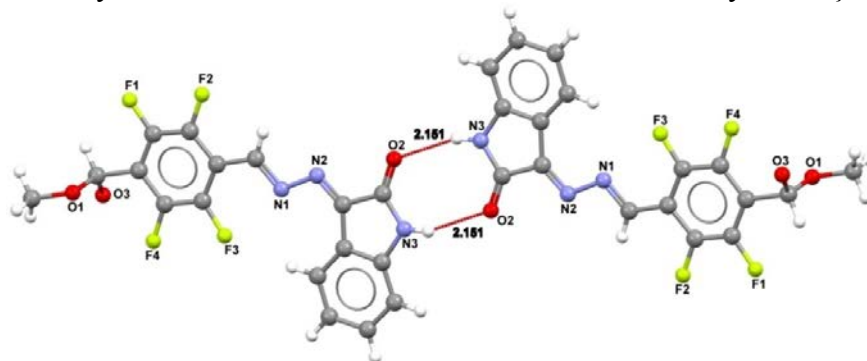
Sxem 3. İzatin monohidrazonunun 2,3,5,6-tetraflüortereftal aldehid ilə kondensləşmə reaksiyasının ümumi sxemi.

Sintez edilmiş birləşmələrinin quruluşları NMR və RQA metodu ilə müəyyən edilmişdir. Sxemdən görüldüyü kimi reaksiya zamanı tereftal aldehidinin həm mono-, həm də dikondensləşmə məhsulları alınmışdır. Mono kondensləşmə məhsulunun molekulyar quruluşundan görüldüyü kimi ikinci aldehid qrupu yarımetasetal formaya keçmişdir (şəkil 1). Bu isə benzol halqasındakı elektro-akseptor flüor atomlarının təsiri ilə karbonil qrupunun karbon atomunun karbonil aktivliyinin artması ilə izah oluna bilər. Belə ki, bildiyimiz kimi karbonil qrupu zəif nukleofil olan spirtlərlə əsasən katalizator (H^+ , OH^-) iştirakında yarımetasetal və asetallar əmələ gətirirlər.



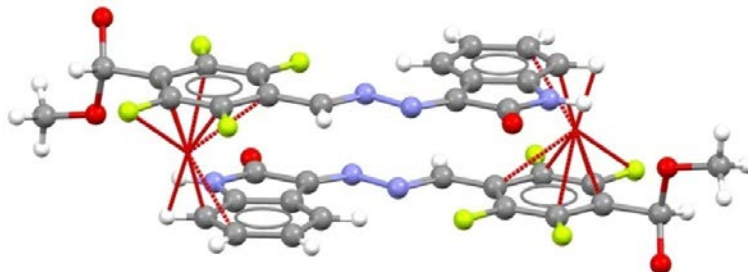
Şək. 1. (Z)-3-(((E)-2,3,5,6-tetraflüor-4-(hidroksi(metoksi)metil)benziliden)hidrazon)indolin-2-on-un molekulyar quruluşu.

RQA tədqiqatları əsasında bishidrazonda amid qrupunun oksigen C=O və NH qrupları digər molekulun uyğun NH və C=O qrupu ilə iki ədəd molekullarası ($C=O \cdots H-N$, $N-H \cdots O=C$ (hidrogen rabitəsinin uzunluğu 2.151Å) güclü hidrogen rabitələrinin mövcud olması müəyyən edilmişdir. Hidrogen rabitələrinin yaranması hesabına kristalda simmetrik dimerlər yaranmışdır.



Şəkil 2. Molekullarası hidrogen rabitəsi qırıq-qırıq xətlərlə göstərilmişdir.

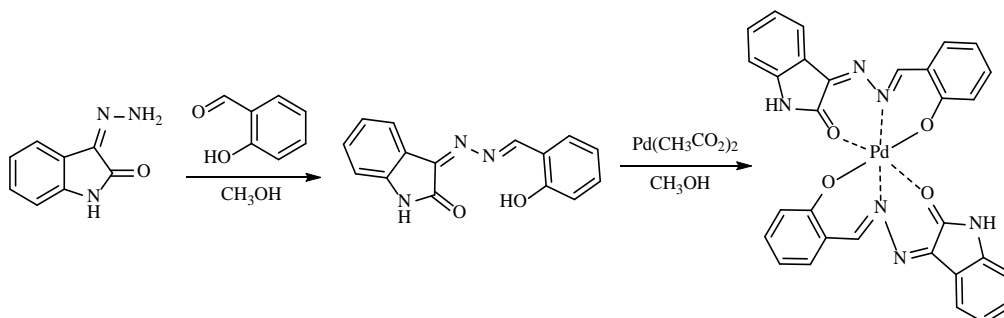
RQA tədqiqatı zamanı kristalın molekulyar quruluşunda maraqlı bir xüsusiyyət də müşahidə olunmuşdur. Belə ki, güclü elektro-akseptor xassə göstərən flüor atomlarının olması hesabına aldehidin benzol həlqəsində elektron defisiti yarandığından o, digər molekuldakı izatinin benzol həlqəsi ilə qeyri-valent qarşılıqlı təsirdə olaraq kristalın qablaşmasında nizamlı laylı təbəqənin yaranmasına səbəb olmuşdur (şəkil 3).



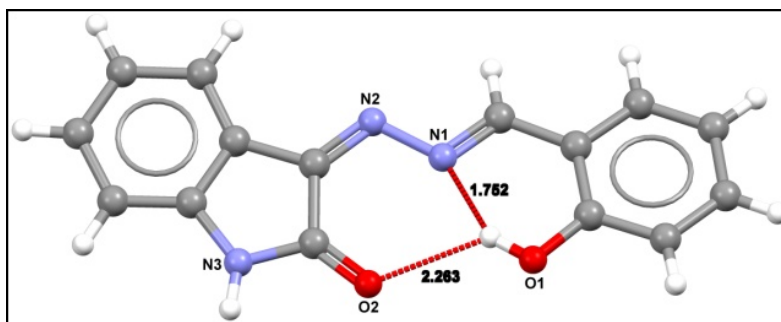
Şəkil 3. Benzol nüvələri arasındakı qeyri-valent əlaqələr qırıq-qırıq xətlərlə göstərilmişdir.

Qeyd etdiyimiz kimi, hidrazonda olan 3 atomlu $>C=N-N<$ azometin qrupu müxtəlif xassələrə malik olduğuna görə geniş tətbiq sahəsinə malikdir. Belə ki, izatinin monohidrazonun salisil aldehidi ilə kondensləşməsindən alınmış bishidrazonların keçid metalları (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) ilə komplekslərinin sintezi aparılmış və spektral tədqiqatlar göstərmişdir ki, liqand bir əsaslı bidentat kimi iştirak edir, metal ionunu azometindəki azot, amid qrupunun oksigen və salisil aldehidinin hidrosil qrupları hesabına koordinasiyaya girərək uyğun kompleksləri əmələ gətirir [10]. Müəyyən olunmuşdur ki, müvafiq komplekslərin antibakterial və s. xassələri bishidrazona nisbətən daha güclü-

dür. Bunu nəzərə alaraq tərəfimizdən izatin monohidrazonun salisil aldehydi ilə kondensləşməsindən sintez edilmiş bishidrazonun $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ duzu ilə kompleksi sintez edilmişdir (sxem 2). Qeyd edək ki, izatin bishidrazonun məlum olmasına baxmayaraq tərəfimizdən ilk dəfə olaraq onun monokristalı yetişdirilmiş və RQA metodu ilə molekulyar quruluşu tədqiq edilmişdir. Molekul daxili hidrogen rabitələrinin $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$ (1.762 Å) və $=\text{O}\cdots\text{HO}$ (2.263) olması hesabına nəzəri olaraq mümkün olan izomerlərdən yalnız (Z)-3-(((E)-2-hidroksibenzilidən)indolin-2-on hidrazon izomerinin alınması müşahidə edilmişdir ki, bu da onun bir əsaslı bidentat liqand kimi (azometindəki azot, amid qrupunun oksigen və salisil aldehydinin hidroksil qrupları eyni istiqamətdə olması) metal ionunu ilə koordinasiyaya girərək kompleksin asanlıqla alınmasına imkan yaradır. Bununla yanaşı liqandın NMR spektrində 11.45(d) m.h. xarakterik siqnal-lar müşahidə olunmuşdur ki, bu da OH protonunun güclü hidrogen rabitələrinin əmələ gəlməsində iştirak etdiyini göstərir (şəkil 3). Göstərilən liqandın Pd kompleksinin ^1H NMR spektrində isə kompleksin əmələ gəlməsi hesabına azometin protonu 0.24 m.h. zəif sahəyə sürüşərək 9.05m.h.-də, indol həlqəsinin NH protonu isə 0.5 m.h. zəif sahəyə sürüşərək 10.4 m.h.-də müşahidə edilmişdir. Bununla yanaşı spektrdə fenolun hidroksil qrupunun müvafiq siqnalının itməsi, OH qrupunun deprotonlaşmasını, başqa sözlə onun metalla koordinasiyaya girdiyini göstərir.

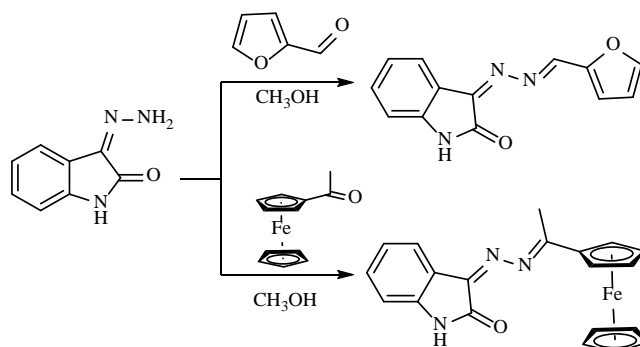


Sxem 3. İzatin bishidrazonu əsasında Pd kompleksinin sintezi.



Şəkil 2. Molekul daxili hidrogen rabitələri qırıq-qırıq xətlərlə göstərilmişdir.

İzatin monohidrazonunun digər karbonilli birləşmələrdən asetilferrosen və furfurolla da kondensləşmə reaksiyaları aparılmışdır (sxem 4). Belə ki, son zamanlar furfulolun və xüsusilə də asetilferrosenin müxtəlif aminli birləşmələrlə reaksiyasından sintez edilmiş törəmələri bioloji aktivlik göstərir və tibdə müxtəlif xəstəliklərə, hətta xərçəngə qarşı dərman ləvazimatları kimi tətbiq olunmağa başlamışdır. Məhz bu baxımdan izatin monohidrazonu əsasında sintez edilmiş bu birləşmələr bioloji aktiv birləşmələr kimi xüsusi əhəmiyyət kəsb edirlər. Ümumiyyətlə, son iki dekadada ferrosen törəmələri tibbi metal üzvi kimyada böyük ümidlər vəd edir. Ferrosenil birləşmələri göbələk əleyhinə və anti bakterial aktivliyə malikdirlər. Ona görə də antiparazit və antibakterial təsirə malik yeni ferrosen törəmələri sintez olunmaqdadır. Əsasən bu birləşmələrdə ferrosen nüvəsi hidrazonla tikilmişdir. Ədəbiyyatda yeni sıra ferrosenil törəmələrinin sintezi və onların vərəmə qarşı aktivliyi haqqında məlumat verilmişdir [21]. Xinolin-ferrosen hibrid birləşməsi vərəm “Mucobakterium”-na qarşı əhəmiyyətli aktivlik (MİC=2.5-5 lg/ml) göstərmişdir. Əldə olunan nəticələr belə hibrid birləşmələrin vərəmə qarşı aktiv olmasını təsdiqləmişdir. “Mucobakterium” vərəm törədicisi olub hər il iki milyon insanın ölümünə səbəb olur. Buna görə də 1960-cı ildən bu bakteriyaya qarşı mübarizə aparılır və effektiv dərmanlar yaradılır. Bundan başqa “ferroxin”in (FQ, SSR97193) antimalyariya effektini də oxşar quruluşla izah etmək olar. FQ 10-15 lg/ml qatılıqda həm də vərəm “Mucobakterium”una qarşı inhibitor aktivliyi göstərmişdir. Bu baxımdan yeni ferrosenil törəmələrinin sintezi və bioloji aktivliyinin tədqiqi öz aktuallığını son illər artırmaqdadır. 1,1'-diasetilferrosenil bishidrazon son illərdə metalüzvi birləşmələrin əsasən də ferrosen əsaslı komplekslərin sintezində ilkin substrat kimi geniş istifadə olunmaqdadır. Bu reaksiyalar bishidrazonun müxtəlif karbonilli birləşmələrlə kondensləşmə məhsulları olan qeyri-simmetrik azinlərin bidentant liqand qismində metallarla komplekslər əmələ gətirməsinə əsaslanır [22-28]. Məhz bunları nəzərə alaraq izatin mono hidrazonunun asetilferrosen və furfurolla kondensləşmə reaksiya məhsullarının alınması və bioloji aktivliklərinin tədqiq edilməsi öz aktuallığı ilə seçilir.



Sxem 1. İzatin mono hidrazonunun asetilferrosen və furfurolla kondensləşmə reaksiyası.

Beləliklə, izatin monohidrazonunun salisil aldehidi, 2,3,5,6-tetraflüor-terftal aldehidi, asetilferrosen və furfurolla reaksiyaları əsasında bioloji aktiv uyğun bishidrazonları sintez edilmiş və fiziki-kimyəvi tədqiqatlarla onların quruluşları təsdiqlənmişdir. Sintez edilmiş bishidrazonlarda izatinlə yanaşı tetraflüorbenzol, furan və ferrosen fraqmentlərinin olmasına əsaslanaraq onların bioloji aktivlik göstərməsini qabaqcadan söyləmək olar. İzatin əsasında alınmış mono və bishidrazonların bioloji aktivliyini yoxlamaq üçün İtaliyanın *Università degli Studi di Pavia* universitetində birgə elmi tədqiqatlar aparılmış və müsbət nəticələr əldə olunmuşdur.

Təcrübi hissə

NMR ^1H və ^{13}C spektrləri Bruker Advance 300 (iş tezliyi uyğun olaraq 300.1 Mhz və 100.6 Mhz) spektrometrində CDCl_3 və DMSO-d_6 -da qeydə alınmışdır. Daxili standart kimi SiMe_4 istifadə edilmişdir. NTX Silufol lövhəsində UB-254 aparılmış, əmələ gəlmiş ləkələrin aydın görünməsi üçün isə turşulaşdırılmış KMnO_4 -ün məhlulundan, UB lampa şüalarının altında və ya yod buxarları kamerasından istifadə edilmişdir. Kolonka xromatoqrafiyası Merk firmasının (63-200) silikagelində aparılmışdır. İzatinin başlanğıc hidrazonu əvvəlcə müəyyən edilmiş metodikaya əsasən alınmışdır. İzatin monohidrazonunun NMR ^1H və ^{13}C spektrləri ədəbiyyat göstəriciləri ilə uyğunluq təşkil edir.

İzatin monohidrazonunun sintezi ədəbiyyatda məlum olan metodika ilə aparılmış və NMR spektrləri ədəbiyyat məlumatları ilə üst-üstə düşmüşdür [10].

İzatin bishidrazonların sintezi (ümumi metodika). Uyğun karbonilli birləşmənin (1mmol) metanoldakı məhlulu izatin-monohidrazonun (1mmol) metanoldakı isti məhluluna damcı-damcı əlavə olunur. Alınmış qarışıq əks soyuducu ilə 4-6 saat müddətində fasiləsiz olaraq maqnit qarışdırıcı ilə qarışdırmaqla qaynadılır. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) ilə nəzarət olunur. Sonra məhlul soyudulur və rotor buxarlandırıcıda həlledici qovulmuş, qalıq isə elüent kimi $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{14}$ (1:1) müvafiq qarışıqından istifadə edilərək kalonka xromatoqrafiya üsülü ilə silikogeldən keçirilərək təmizlənmişdir. Silikogeldən keçirilərək reaksiya qarışıqından təmizlənmiş, NTX ilə ayırd edilmiş reaksiya məhsulu olan fraksiyalar toplanaraq yenidən rotorda buxarlandırılmış və 68-75% çıxımla müvafiq rəngli bərk maddə alınmışdır.

(Z)-3-(((E)-2,3,5,6-tetraflüor-4-(hidroksi(metoksi)metil)benziliden)hidrazon)indolin-2-on: Reaksiya 2,3,5,6-tetraflüor aldehidi ilə metil spirti mühitində aparılmışdır. Çıxım 77%, sarı rəngli kristal, RQA üçün lazım olan monokristallar alınmış reaksiya məhsulunun metanolda yenidən kristallaşdırılması ilə əldə edilmişdir.

(Tetraflüor-1,4-fenilen)-tereftalaldehid bis hidrazon-2,1 bis(3-izatin) (1) Reaksiya 2,3,5,6-tetraflüor aldehidi ilə 1:2 nisbətində metil spirti mühitində aparılmışdır. Qırmızı rəngli kristal, çıxım 72%.

[(2-hidroksibenzaldehid)-3-izatin]-bishidrazon (3): Reaksiya salisil aldehidi ilə metil spirti mühitində aparılmışdır. Çıxım 75% , narıncı rəngli kristal, NMR

^1H (DMSO- d_6 , δ , m.h.) 11.45(d, OH-Ph), 8.81(d, N=CH), 9.91(d, NH), 6.81-7.71(m, 4H, Ar), Liqandın NMR spektri üçün xarakterik 11.45(d) m.h. də siq-nallar müşahidə olunmuşdur ki, bu da OH protonu güclü hidrogen rabitələrinin əmələ gəlməsində iştirak etdiyini göstərir. Azometin qrupunun protonu 8,81 m.h-də (d), indol həlqəsinin NH protonu 9,91 (d) m.h-də müşahidə olunur. Aromatik həlqənin protonları 6,81-7,71 m.h. intervalında müşahidə olunur.

[(2-asetilferrosen)-3-izatin]-bishidrazon (5): Reaksiya asetil ferrosenlə metil spirit mühitində aparılmışdır. Çıxım 70% qırmızı rəngli kristal, NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ , m.h.) 2.1(s, 3H, CH₃); 3.9 (s, 5H, ferrosen); 4.2 (s, 2H, ferrosen); 4.5 (s, 2H, ferrosen). 6.6-7.1 (m, 4H, Ar), 10.8 (s, 1H, NH) .

[(2-karbaldehidfuran)-3-izatin]-bishidrazon (4): Reaksiya furfurolla metil spirti mühitində aparılmışdır. Çıxım 78%, sarı rəngli kristal, NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ , m.h.) 6.8-7.4(m, 4H, Ar); 6.93(m, 1H, furf); 7.2 (m, 1H, furf); 8.1(d, 1H, furf). 8.4 (s, CH=N), 10.8(s, 1H, NH), NMR ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , m.h.) 111.1(CH, Ar); 113,7(CH, furf); 119(C, Ar); 121 (CH, Ar); 123 (CH, Ar); 129(C, furf); 130 (CH, Ar), 134.5 (CH, furf), 145.3(C, Ar), 147 (CH, furf), 152.3 (CH, azometin), 163.1 (C=N), 164.3 (C=O).

ƏDƏBİYYAT

1. Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Магеррамов А.М., Шыхалиев Н.Г., Гурбанова Н.В., Ненайденко В.Г. Синтез производных *para*-дивинилбензола реакцией каталитического олефинирования // Вестник Московского Университета Химия 2011, т. 52, № 6, с. 456-460.
2. Магеррамов А.М., Шыхалиев Н.Г., Гейдарова С.Дж., Мамедова М.А., Гурбанова Н.В., Музалевский В.М., Шастин А.В., Ненайденко В.Г. Синтез алкенов ферроценового ряда на основе реакции каталитического олефинирования // Bakı Universiteti Xəbərləri, 2012, №2, s.1-5.
3. Шыхалиев Н.Г., Гурбанова Н.В., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Ненайденко В.Г., Магеррамов А.М. Синтез производных мета-дивинилбензола реакцией каталитического олефинирования. // Qafqaz univ-ti, 1st International Chemistry and Chemical Engineering Conference. 2013, p.217-222.
4. Шыхалиев Н.Г., Гейдарова С.Дж., Гурбанова Н.В., Музалевский В.М., Шастин А.В., Ненайденко В.Г., Магеррамов А.М. Синтез 5,5'-(1,4-фенилен)бис(1H-пиразол-3-амин) на основе реакции каталитического олефинирования. // Журн. Вестник Бакинск. Ун-та, 2013, №1, с. 9-14.
5. Музалевский В.М., Магеррамов А.М., Шыхалиев Н.Г., Гурбанова Н.В., Гейдарова С.Дж., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Ненайденко В.Г. Синтез диенов на основе реакции каталитического олефинирования. // Известия РАН. 2013, № 3, с. 677–681.
6. Məmmədova M.A., Şıxaliev N.Q., Əhmədova N.E., Muzalevski V.M., Nenaydenko V.Q., Məmmədov İ.Q., Məhərrəmov A.M. Katalitik olefinləşmə reaksiyası əsasında 6,6'-(1,4-fenilen)bis-(2,4-diaminpirimidin) və 6,6'-(1,3-fenilen)bis-(2,4-diaminpirimidin)lərin sintezi. // Журн. Вестник Бакинск. Ун-та, №3, 2013, с.35-40
7. Şıxaliev N.Q., Heydərova S.C., Rəhimova A.Q., Muzalevskiy V. M., Nenaydenko V.Q. Asetilferrosen əsasında sintez edilmiş hidrozonun CBr₄ və CBr₃CF₃ –lə katalitik olefinləşmə reaksiyası. // Azer.kimya jurnali. 2013, №3, s.78-83
8. Şıxaliev N.Q. 2,3,5,6-tetraflüortereftal aldehidinin katalitik olefinləşmə reaksiyaları. // Bakı Universiteti Xəbərləri, 2014, №1, s.36-48
9. Shikhaliyev N.G., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Maharramov A.M., Nenajdenko V.G. New Method for the Preparation of 3-Diazo-1,3-Dihydroindol-2-Ones. // Russian Chemical Bulletin, 2011, v. 60, No. 11, pp. 2343-2346,

10. Mohanan K., Murukan B. Complexes of Manganese(II), Iron(II), Cobalt(II), Nickel(II), Copper(II), and Zinc(II) with a Bishydrazone. *Synthesis and Reactivity in Inorganic // Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. p. 837-843. 2005
11. Mostafa K. Rabia, Ahmad Desoky M. Mohamad, Nabawia M. Ismail, and Ali Abdo Mahmoud Synthesis, Characterization, Anti-Fungi and Anti-Bacterial Activity of New [(2-Pyridyl)-3-isatin]-bishydrazone.// *Russian Journal of General Chemistry*, 2013, v. 83, No12, p. 2406–2412.
12. Hoonur R.S., Patil B.R., Badiger D.S., Vadavi R.S., Gudasi K.B., Dandawate P.R., Ghaisas M.M., Padhye S.B., and Nethaji, M., *Eur. //J. Med. Chem.*, 2010, v. 45, p. 2277–2282.
13. Gray H.B., Ballhausen C.J. A Molecular Orbital Theory for Square Planar complexes // *J. Am. Chem. Soc.* 1963, No85, p.260–265.
14. Hassan A.M.A. Synthesis and Characterization of Nickel(II), Chromium(III), Cobalt(II), Copper(II), Zinc(II), and Cadmium(II) Complexes with Isatin-Isonicotinoyalhydrazone. // *Ind. J. Chem.* 1997, No36, p.241–243.
15. Kamalakannan P., Venkappayya D. Spectral, Thermal, and Antimicrobial Studies on the Copper(II), Zinc(II), Cadmium(II) and Mercury(II) Chelates of a New Antimetabolite-5-Dimethylaminomethyl-2-Thiouracil. *Russ. J. Coord. Chem.* 2002, 28, 423–433.
16. Maria C.R., Marisa B.F., Franco B., Corrado P., Giorgio P., Silvana P., Monica S. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Ni, Cu and Zn Complexes of Isatin Hydrazones. *J. Inorg. Biochem.* 2004, No98, p.313–321.
17. Nawar N., Khattab M.A., Hosny N.M. Some Metal(ii) Complexes of o-Aminoacetophenonebenzoylhydrazone. Their Preparation, Characterization and Antimicrobial Activity // *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 1990, No29, p.1365–1384.
18. Jianmin Duan, Michel Liuzzi, William Paris, Francine Liard, Abigail Browne, Nathalie Dansereau, Bruno Simoneau, Anne-Marie Faucher, and Michael G. Cordingley. Oral Bioavailability and In Vivo Efficacy of the Helicase-Primase Inhibitor BILS 45 BS against Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type // *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jun; No 47(6), p.1798–1804.
19. Pandeya SN, Sriram D, Nath G, DeClercq E. Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Anti-HIV Activities of Schiff and Mannich Bases Derived from Isatin Derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] Thiosemicarbazide // *Eur J Pharm Sci.* 1999 Oct; 9(1):25-31.
20. Khan K.M., Khan M., Ali M., Taha M., Rasheed, S., Perveen S., and Choudhary M.I., Synthesis of Bis-Schiff Bases of Isatins and their Antiglycation Activity // *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, No 17, p. 7795–7801
21. Mokhles M. Abd-Elzaher • Samia A. Moustafa • Ammar A. Labib • Mamdouh M. Ali. Synthesis, characterization, and anticancer properties of ferrocenyl complexes containing a salicylaldehyde moiety // *Monatsh Chem*, 2010, No 141, p.387–393
22. Shikhaliyev N.Q., Gurbanov A.V., Nenajdenko V.G., Muzalevskiy V.M., Khrustalev V.N. 1,1-diacetylferrocene dihydrazne // *Acta Cryst.* (2014).E70, m286-m287, sup.1-16
23. Şixaliyev N.Q. 1,1-diasetilferosen əsasında sintez edilmiş bis hidrozonun katalitik olefinləşmə reaksiyaları // “*Journal of Qafqaz University*”, Chemistry and Biology seriyası, v.2, №1, 2014
24. Şixaliyev N.Q. Katalitik olefinləşmə reaksiyası əsasında ferrosen sırası alkenlərin sintezi və reaksiyanın stereokimyəvi xüsusiyyətləri. *Bakı Universiteti Xəbərləri*, 2014, №2, s.22-34
25. Yuting Liu, Hailong Guo, Dawei Yin. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Bis-Acetylferrocene Schiff Base // *Advanced Materials Research*. vols. 396-398 (2012) p. 1875-1878
26. Mokhles M. Abd-Elzaher, Wael H. Hegazy and Alaa El-Din M. Gaafar. Synthesis, Characterization and Biological Studies of Ferrocenyl Complexes containing Thiophene Moiety // *Appl. Organometal. Chem.* 2005; 19: 911–916
27. Jian Zhang And Ruidong Liu. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Ferrocenylhydrazones // *J.Chem.Soc.Pak.*, 2011, v. 33, No3
28. Fafu Yang, Zhiqiang Liu, Biqiong Hong, Hongyu Guo. Novel Redox Receptors for Ion-Pair and α-Amino Acid: Synthesis and Complexation Properties of Calix[4]arene Derivatives Bearing Large Conjugated Ferrocene Groups // *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2012, No72, p.183–188.

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИСГИДРАЗОНОВ НА ОСНОВЕ ИЗАТИН
МОНОГИДРАЗОНА, МОЛЕКУЛЯРНОЕ СТРОЕНИЕ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Н.Г.ШИХАЛИЕВ, Н.Е.АХМЕДОВА, Н.В.КУРБАНОВА, М.А.МАМЕДОВА,
Н.Т.АГАЕВА, А.М.ЮСИФЛИ, А.М.МАГЕРРАМОВ**

РЕЗЮМЕ

Гидразоны, образующие класс хелатных соединений, характеризуются $>C=N-N<$ азометиновой группой, соединенной с атомом N. А это позволяет синтезировать на их основе органические соединения, обладающие в широком интервале биологической активностью. В результате реакции салицилового альдегида, 2,3,5,6- тетрафтортерефталового альдегида, ацетилферроцена и фурфурола с изатин моногидразоном были синтезированы соответствующие бисгидразоны. Молекулярная структура бисгидразонов, синтезированных на основе салицил- и 2,3,5,6-тетрафтортерефталового альдегидов была исследована методом РСА. Установлено наличие внутримолекулярной и межмолекулярной водородной и неполярной связей. Синтезирован Pd комплекс бисгидразона, полученного на основе салицилового альдегида. Изучена биологическая активность бисгидразонов и Pd комплекса. С этой целью их антицидные и антигрибковые свойства были применены против различных бактерий классов грибов. Результаты исследований показывают, что бисгидразоны изатина обладают антицидными свойствами.

Ключевые слова: изатин, терефтал, ацетилферроцен, фурфурол, бисгидразон, биологическая активность.

**SYNTHESIS, MOLECULAR STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY
OF NOVEL BIS-HYDRAZONES BASED ON ISATIN MONO HYDRAZONE**

**N.G.SHIKHALIYEV, N.E.AHMADOVA, N.V.GURBANOVA, M.A.MAMMADOVA,
N.T.AGAYEVA, A.M.YUSIFLY, A.M.MAHARRAMOV**

SUMMARY

Hydrazones form a class of chelating compounds characterized with the azomethine group bonded to the nitrogen atom. This permits synthesis of organic compounds having a wide spectrum of biological activity. Based on the reaction of isatinmonohydrazone with salicylaldehyde, 2,3,5,6-tetrafluoroterephthalic aldehyde, acetylferrocene and furfural were synthesized corresponding bis-hydrazones. The molecular structure of bis hydrazones synthesized based on salicylic acid and 2,3,5,6-tetrafluoroterephthalic aldehydes has been proven by the X-Ray. There was established the presence of intramolecular, intermolecular and valence bonds in these bis-hydrazones.

Palladium complex of bis-hydrazone, which was synthesized on the basis of salicylaldehyde has been synthesized. The biological activity of bis-hydrazones and palladium complexes has been studied. To this end, their antibacterial and antifungal activity against bacteria and fungi classes was investigated. The studies show that isatin bis-hydrazones have high antimicrobial ability.

Key words: isatin, terephthal, acetylferrocene, furfural, bis-hydrazone, biological activity.

Redaksiyaya daxil oldu: 06.04.2015-ci il

Çapa imzalandı: 25.06.2015-ci il