



2-(2- (4-FLÜORFENİL) HİDRAZON)-DİMETİLTRİTSİKLOHEKSAN-1,3-DİON VƏ 2- (2-(2-TRİFLÜORMETİLFENİL)HİDRAZON)-5,5-DİMETİLTRİTSİKLOHEKSAN-1,3-DİONUN EKSPERİMENTAL VƏ HESABLAMA TƏDQİQATLARI

Arzu Zabit qızı Sadıqova

Bakı Dövlət Universiteti

E-mail: arzu_sadigova@yahoo.com

Geniş sahəni əhatə edən genetik və biokimyəvi xarakteristikasına baxmayaraq, β -diketonların biosintezinin altında yatan molekulyar genetik əsaslar hələ də aydın bir şəkildə öyrənilməmiş olaraq qalır. β -diketonlar və onların kompleksləri bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş istifadə olunur. Hazırkı işdə, sintez etdiyimiz iki β -diketon törəməsi olan 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltrotsikloheksan-1,3-dion və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltrotsikloheksan-1,3-dionun kəmiyyət struktur-fəaliyyət əlaqəsini dizayn etmək üçün daha çox DFT hesablamaları, Molekulyar dokinq, Hirshfeld səthi analizi, enerji çərçivəsi və ADMET tədqiqatı aparıldı, qarşılıqlı təsir mexanizmini başa düşmək və molekullarımızın inhibitor xüsusiyyətlərini araşdırmaq üçün təhlil edildi. Birləşmələrin xərçəng əleyhinə tədqiqatlarda ən çox hədəfə alınan zülalın aktivliyinə sahibdir (Bcl-2, Mcl-1, Bcl-XL, Bfl-1, Bcl-2l10 və CDK-6)

Açar sözlər: β -diketonlar, molekulyar dokinq, Hirshfeld səth analizi

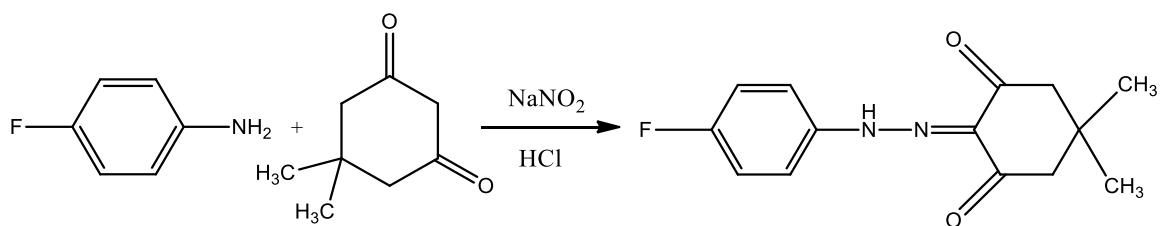
GİRİŞ

İndi β -diketonlar sahəsi bioloji aktivliyə görə çox maraqlı tədqiqat sahəsidir [1-3]. β -diketonlar komplekslər əmələ gətirmək qabiliyyətinə görə analitik kimyada geniş tətbiq olunan spektrofotometrik reagentlər qrupudur [4-9]. Bundan əlavə, bu birləşmələrin törəmələri antioksidant, antiviral mərkəzli iltihabi xəstəliklərin müalicəsində geniş istifadə olunur [10-12]. O da məlumdur ki, bu birləşmələrin əvəzlənmiş reagentləri və lazer xelatları [13] bioloji aktiv törəmələrin kimyəvi və foto-kimyəvi katalizatorları [14] iltihabi xəstəliklərin [15] müalicəsində faydalıdır. β -diketonlar təkə iltihab əleyhinə fəaliyyətə malik deyil, o, həm də antikanser dərmanıdır [16].

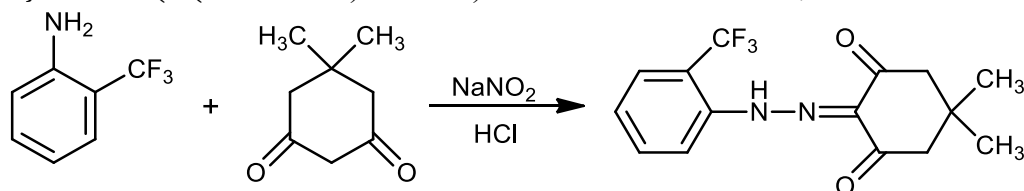
Son zamanlar xərçəng hüceyrələrinin ölümünə səbəb olmaq üçün klinik onkologiyada istifadə edilən xərçəng əleyhinə dərmanların əksəriyyəti bütöv apoptotik signal yollarına əsaslanır [17, 18]. B hüceyrəli lenfoma-2 (BCL-2) zülal ailəsi apoptozun (proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü) əsas tənzimləyiciləridir. Onlar tez-tez mitoxondriyada olur, son mərhələdə sitoxrom c çıxışını tənzimləyirlər. Təkamül boyu qorunmuş BCL-2 homoloji (BH) domenləri ailəni struktur olaraq fərqləndirir. Anti-apoptotik zülallar və pro-apoptotik zülallar iki radikal alt qrupdur. Anti-apoptotik zülallar (məsələn, BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BFL-1, BCL-W və BCL2L10) 1 ilə 4 arasında dəyişən BHs sahələrinə malikdir və pro-apoptotik üzvlərin xarici mitoxondrial membranı məhv etməsinə mane olur. Biz birləşmələrimizin xərçəng əleyhinə fəaliyyətini təsdiqləmək üçün molekulyar dokinq tədqiqatını aparmaq üçün beş anti-apoptotik zülal seçdik. Hirshfeld səthi analizi və enerji çərçivəsi bərk faza xassələrindəki fərqləri və dərmana oxşarlığı araşdırıldı.

MATERIAL VƏ METODLAR

Biz müxtəlif aromatik aminlərin 5,5-dimetiltrotsikloheksan-1,3-diondan istifadə etməklə diazolaşdırılması araşdırılmışdı. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltrotsikloheksan-1,3-dionun (I) sintezi aparılmış və aşağıdakı sxemdə göstərilmişdir.



Şəkil 1. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun sintezi



Şəkil 2. 2-(2-(2-(triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dionun sintezi

Reaksiyaya və maddələrin təmizliyinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu ilə (Sorbil) nəzarət edilmişdir. Maddələrin strukturu “Bruker APEX II CCD” difraktometri ($T = 100\text{ K}$, $\lambda_{\text{MoK}\alpha}$ -şüalanma, qrafrit monoxramator, ϕ - və ω -skan edilmiş, $2\theta_{\text{max}} = 560$) ilə öyrənilir.

2-(2-(feniləvəzli)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionların (1 və 2) sintezi üçün ümumi metodika

2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (1)

0,0625 mol aromatik amin və 0,35 q KOH üçboğazlı kolbada distillə edilmiş suda həll edildi. Kənarda 0,0225 mol NaNO_2 2 ml distillə edilmiş suda həll edilərək qarışığa əlavə edildi, sonra onu maqnit qarışdırıcısında qarışdırmaq üçün buraxıldı. Qarışığa damcı-damcı 2 ml HCl əlavə edildi və 0°C -də 30 dəqiqə yenidən qarışdırıldı. Daha sonra 0,0625 mol 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion və 0,5125 q CH_3COONa 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -da həll edildi və qarışığın temperaturu 0°C -ə endirildikdən sonra damcı-damcı əvvəlki qarışığa əlavə edildi və 1 saata qədər qarışdırılmaya buraxıldı. Məhsul süzülür və yenidən etanolda kristallaşdırılır.

2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dion (I) (Çıxım: 74%), $T_{\text{m.p.}} = 198-200\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$; (%) üçün hesablanan: C 64,12; H 5,72; N 10,68; F 7,25. Tapılan (%): C 64,21; H 5,59; N 10,71, F 7,15. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : m.h.; 0,97-1,09 (6H, 2CH_3), 2,64-2,71 (4H, 2CH_2), 6,61-6,99 (4H, CH-Ph), 8,21 (1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : m.h. (;26. 2CH_3), 30,61 (C), 50,51-51,12 (2CH_2), 11,99-116,58 (4CH, Ph), 137,91 (C=N), 137,9 (C-NH), 156,92 (C-NH), 156,92 (C-F), 187,23 (2CO).

2-(2-(2-(triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan 1,3-dion (2)

0,0625 mol aromatik amin və 0,35 q KOH üçboğazlı kolbada distillə edilmiş suda həll edildi. Kənarda 0,0225 mol NaNO_2 2 ml distillə edilmiş suda həll edilərək qarışığa əlavə edildi, sonra onu maqnit qarışdırıcısının altında qarışdırmaq üçün buraxıldı. Qarışığa damcı-damcı 2 ml HCl əlavə edildi və 0°C -də 30 dəqiqə daha qarışdırıldı. Daha sonra 0,0625 mol 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion və 0,5125 q CH_3COONa 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -da həll edildi və qarışığın temperaturu 0°C -ə endirildikdən sonra damcı-damcı əvvəlki qarışığa əlavə edildi və 1 saat müddətində qarışdırılmaya buraxıldı. Məhsul süzülür və yenidən etanolda kristallaşdırılır.

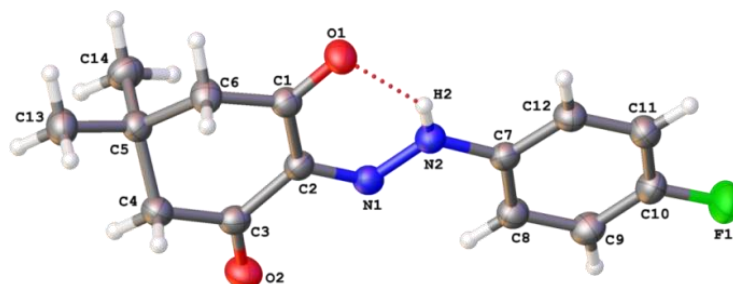
2-(2-(2-(triflüormetilfenil)hidrazono)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (2).

(Məhsul 73%), $T_{\text{m.p.}} = 100-102\text{ }^\circ\text{C}$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$; Hesablanmış (%): C 57,69; H 4,80; N 8,97; F 18,26. Tapılan (%): C 57,79; H 4,65; N 8,73; F 18,42. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : m.h.; 0,97-1,06 (6H, 2CH_3), 2,64-2,69 (4H, 2CH_2), 6,55-7,49 (4H, CH-Ph), 8,16 (1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : m.h.26,71- 27,12 (2CH_3), 29,94 (2C), 50,2-51,6 (2CH_2), 119,1-133,2 (4CH-Ph), 135,49 (C- CF_3), 137,34 (C-NH), 137,72 (C=4), 125,F), 187,01 (2CO).

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

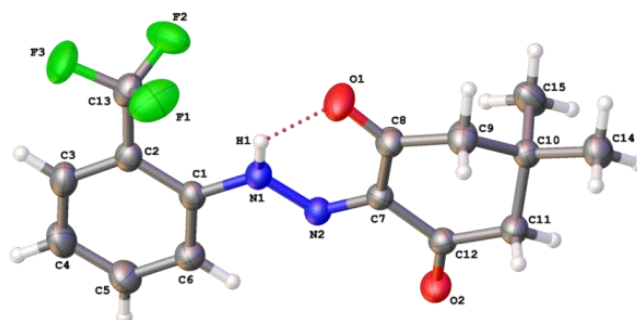
Tədqiq olunan birləşmələrin kristal quruluşları

2-(2-(4-flüorfenil)hidrazonun)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (1) triklinik quruluşu Kembric Kristalloqrafiya Məlumat Mərkəzində (CCDC 1475293) yerləşdirilmişdir. Birləşmənin qəfəs bucaqları $a = 5,993(2) \text{ \AA}$, $b = 10,446(4) \text{ \AA}$, $c = 10,731(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 97,765(8)^\circ$, $\beta = 102,860(8)^\circ$, $\gamma = 98,925(8)^\circ$, fəza qrupu P-1, $Z=2$; $V=637,0(4) \text{ \AA}^3$, $D_x = 1,368 \text{ Mg/m}^3$, $\mu = 0,102 \text{ mm}^{-1}$. Kristalın ölçüləri $0,330 \times 0,260 \times 0,220 \text{ mm}^3$. (C) Birləşməsinin molekulyar quruluşu aşağıda göstərilmişdir (Şəkil 3.).



Şəkil 3. 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazonun)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (1) molekulyar quruluşu

2-(2-(2-triflüorometilfenil)hidrazonun)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (2) monoklinik quruluşu Kembric Kristalloqrafik Məlumat Mərkəzində (CCDC 1484656) yerləşdirilmişdir. Birləşmənin qəfəs bucaqları $a = 15,5610(12) \text{ \AA}$, $b = 6,1069(5) \text{ \AA}$, $c = 15,6267(12) \text{ \AA}$, $\beta = 97,3588(13)^\circ$, $V = 1472,8(2) \text{ \AA}^3$, $Z=4$. qrup P21/n, $D_x = 1,315 \text{ mg/sm}^3$, $\mu = 0,120 \text{ mm}^{-1}$, Kristalın ölçüləri $0,630 \times 0,220 \times 0,150 \text{ mm}^3$. Birləşmənin molekulyar quruluşu aşağıda göstərilmişdir (Şəkil 4.).



Şəkil 4. 2-(2-(2-triflüorometilfenil)hidrazonun)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (2) molekulyar quruluşu

Məlumdur ki, hidrazonlar üçün ketonhidrazon (KH), azoketon (AK) və azoenol (AE) tautomer formaları xarakterikdir. Bu işdə biz "Bruker APEX II CCD" difraktometri ilə aldığımız birləşmələrin quruluşlarını araşdırdıq. Onu da vurğulamalıyıq ki, aldığımız birləşmələr kristallik formada ketohidrazon şəklində (KH) mövcuddur.

Molekulyar dokinq

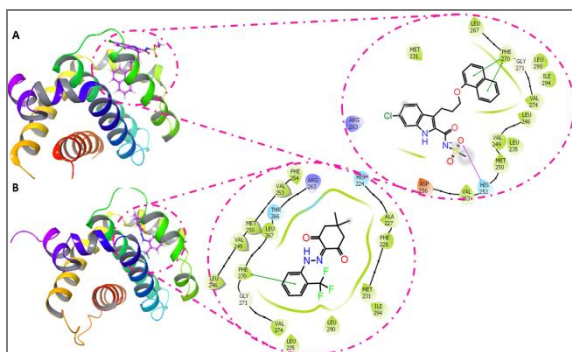
Dokinq balları molekulyar dokinq prosesinin təsirlərini təsnif etmək üçün istifadə olunur. Beş hədəflənmiş zülal üçün ən yaxşı dokinq pozaları əsasən dokinq reytinglərinə əsasən seçildi, lakin biz həmçinin enerji dəyərlərini, H rabitələrinin sayını və Maestro-da (Schrodinger 18-1, ABŞ) bütün dokinq pozalarının vizual görünüşünü də nəzərə aldığımız. Əlaqələr zülallar və liqandlar arasındakı qarşılıqlı təsir enerjisində əks etdirilə bilər. Hər bir liqand üçün ən yaxşı dokinq quruluşu seçmək üçün müxtəlif parametrlər tərtib edilir.

Sürüşmə nəticələri ilə dokinq nəticələri aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir (Cədvəl).

Müxtəlif hədəflərlə qarşılıqlı əlaqədə olan birləşmələrin doking balı

	Bcl-2	Mcl	Bcl-XL	Bfl-1	Bcl-2l10	CDK-6
1	-4,02	-8,01	-5,05	-3,77	-3,89	-6,36
2	-5,47	-9,42	-4,77	-4,49	-3,75	-5,78
Ref	-2,34	7,17	-4,95	-2,54	-2,40	5,46

Doking nəticələrini təhlil etdikdən sonra biz Mcl-1 zülalını ən yaxşı hədəflənmiş zülal kimi seçdik. Mcl-1 zülalının kristallaşmış strukturunda artıq kristallaşan yerli liqandını dock etdik. Bu birləşmə 2-nin potensial Mcl-1 inhibitoru olduğunu göstərir. Əlavə təhlil üçün biz ən yaxşı birləşmələr (2 və Referans molekulu) və Mcl-1 zülalının aktiv sahəsi arasında 2D və 3D qarşılıqlı əlaqəni qiymətləndirdik (Şəkil 5.).

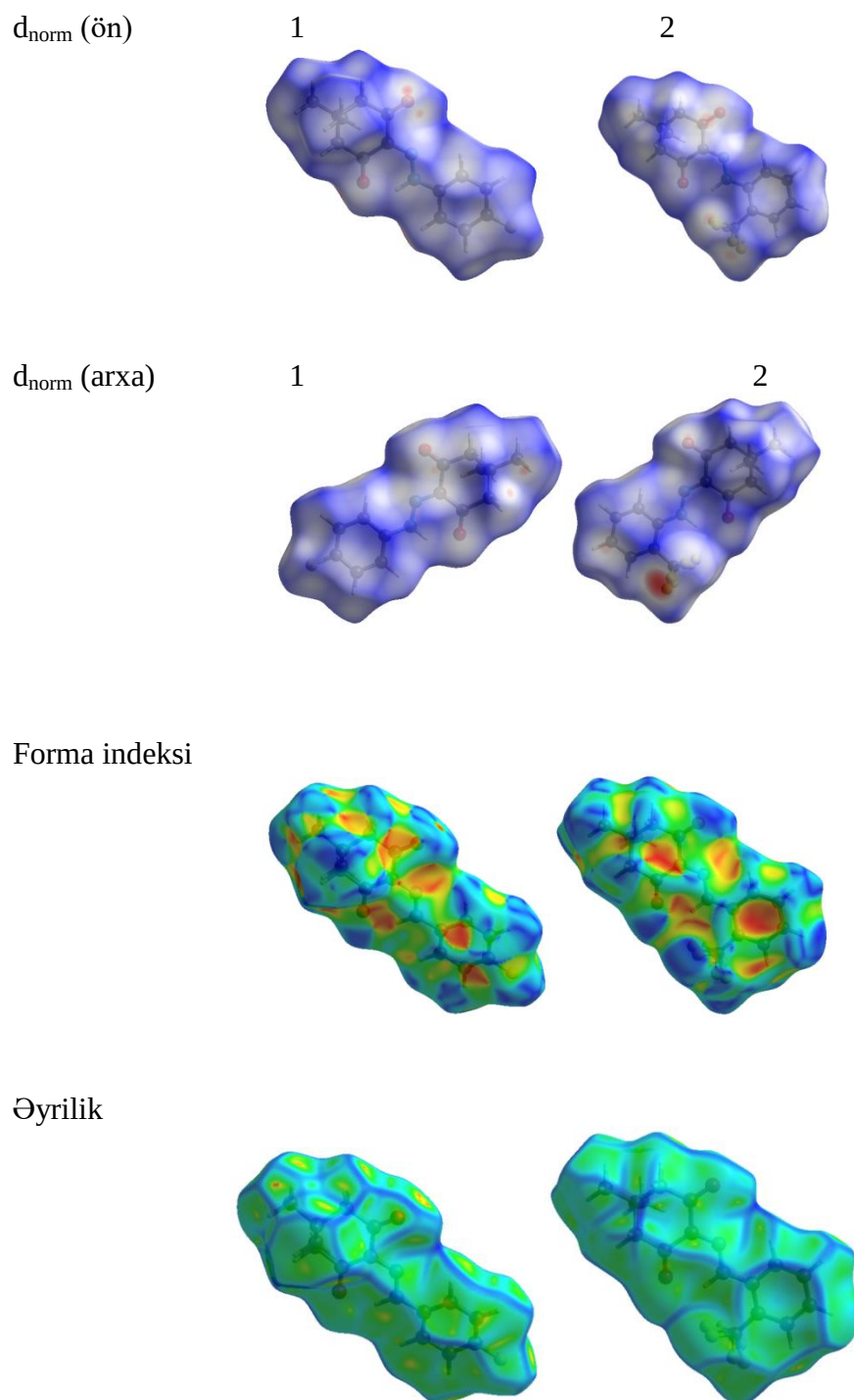


Şəkil 5. Həm II, həm də istinad birləşməsinin Mcl-1 zülalının bağlanma yeri ilə 2D və 3D qarşılıqlı təsiri. (A) 2-Mcl-1 kompleksi, (B) Ref-Mcl-1 zülalı

İki birləşmənin, II və Referans molekullarının Mcl-1 zülalının bağlanma yeri ilə 2D və 3D qarşılıqlı təsirini təhlil etdikdən sonra, onların hər ikisinin bağlanma yerinin eyni sahəsini, xüsusən aldığımız birləşmə üçün PHE270 amin turşusunu və həmçinin HIS252 amin turşusunu inhibə etdiyi qənaətinə gəlirik. Bu, II birləşmənin Mcl-1 zülalına oxşar xüsusiyyətə sahib olduğunu söyləməyə gətirir. MCL-1 (PDB ID: 5FC4) ilə kristal formada kompleksləşdirilmiş PDB verilənlər bazasında 5WL kodlu arayışın cəmi -9,42 doking hesabının olduğunu görürük. Nəticə etibarlı ilə bizim birləşməmiz onun Mcl-1 zülalına qarşı fəaliyyətini daha da qiymətləndirmək üçün in vitro tədqiqata layiqdir.

Hirshfeld Səth analizi

Aldığımız birləşmələrin standart ayrılması molekulyar Hirshfeld səthi (d_{norm}) Şəkil 6-da təsvir edilmişdir. Səthdə şəffaf olaraq göstərilmişdir ki, molekulyar hissə hesablanmış bütün quruluşlar üçün oxşar oriyentasiyada görüntülənə bilər. 3D d_{norm} səthi çox yaxın molekullarası qarşılıqlı təsirləri müəyyən etmək üçün istifadə edilə bilər. Molekullarası əlaqələr van der Waals radiuslarından daha qısa (uzun) olduqda d_{norm} dəyəri mənfi (müsbət) olur. D_{norm} dəyəri qırmızı, ağ və ya mavi rənglərlə Hirshfeld səthinə uyğunlaşdırılır. Qırmızı bölgələr mənfi d_{norm} dəyəri ilə daha yaxın əlaqələri, mavi bölgələr isə müsbət d_{norm} dəyəri ilə daha uzun əlaqələri təmsil edir. Bundan əlavə, ağ bölgələr van der Waals ayrılmasına bərabər əlaqələri təmsil edir və sıfır d_{norm} dəyərinə malikdir. 1-in forma indeksini və ayrılığını 2-nin göstəricisi ilə müqayisə edərək görə bilərik ki, π -yığıma qarşılıqlı əlaqəsi kristal 2-dən kristal 1-dən daha güclü olmalıdır. 1 və 2 d_{norm} -dəyərlərinin müqayisəsi göstərdi ki, $H\cdots F$ əlaqəsi 2-nin molekul daxili və ya molekullarası qarşılıqlı təsirində 1-dən daha əhəmiyyətli rol oynamalıdır.



Şəkil 6. Birləşmələrin Hirshfeld səthi

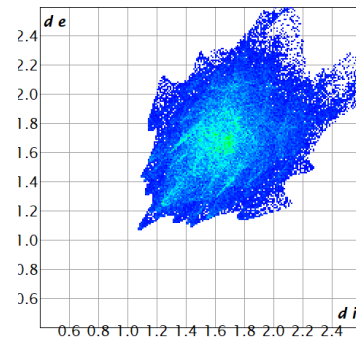
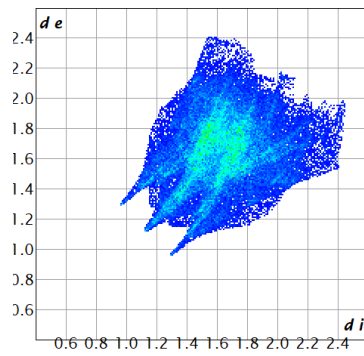
2D barmaq izi qrafikləri xüsusi atom cüt əlaqələrini vurğulayır və tam barmaq izində üst-üstə düşən müxtəlif qarşılıqlı əlaqə növlərindən qatqıları ayırmağa imkan verir. Qrafik oxlarında əks olunan d_e və d_i məsafə miqyası ilə standart 0,6 - 2,4 görünüşündən istifadə edərək və qarşılıqlı kontaktlar da daxil olmaqla (Şəkil 7) alınan birləşmənin hidrogenlə əlaqəli ən vacib qarşılıqlı əlaqənin $H\cdots H$ əlqəsi olduğunu tapdıq.



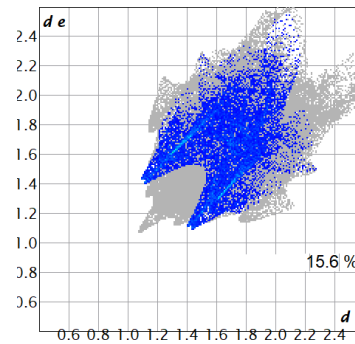
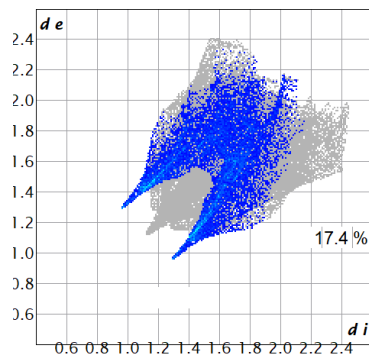
Tam dolu

1

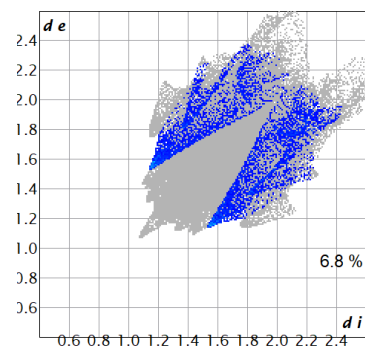
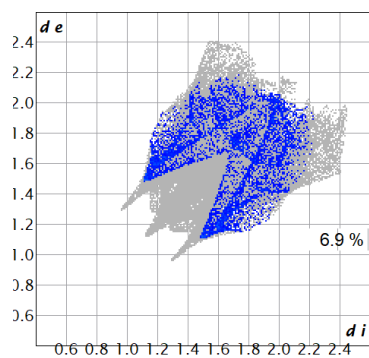
2



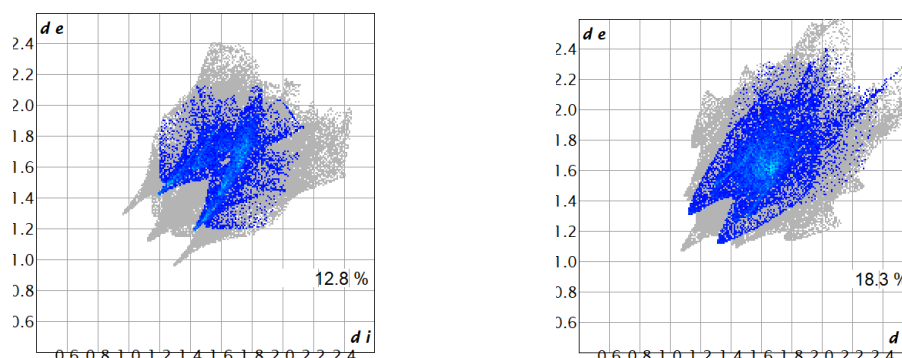
H...O əlaqəsi



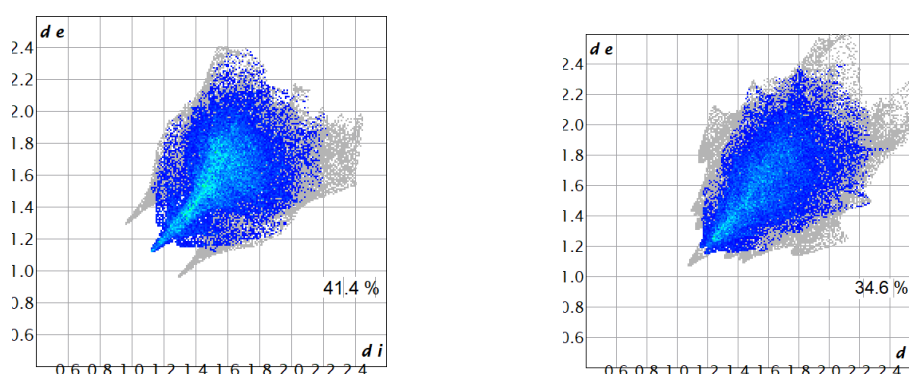
H...N əlaqəsi



H•••F əlaqəsi



H•••H əlaqəsi



Şəkil 7 . Alınan birləşmələrin 2D barmaq izi qrafikləri

YEKUN NƏTİCƏ

Bu tədqiqatda 2- (2- (4-flüorfenil) hidrazon)-dimetiltritsikloheksan-1,3-dion və 2- (2- (2-triflürmetilfenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion adlı iki β -diketon törəməsi sintez edilmiş və spektroskopik olaraq xarakterizə edilmişdir. β -diketonlar bioloji cəhətdən aktiv birləşmələr kimi geniş istifadə edildiyinə görə biz Molekulyar dokinqə müraciət etdik. Nəticədə xərçəng əleyhinə zülallara qarşı birləşmələrimizin bioloji aktivliyini araşdırıldı. Birləşmələrimiz yaxşı adsorbsiya olunub, onlar nə zəhərli, nə də kanserogen deyil. Quruluşlarımız həmçinin Crystal Explorer proqramından istifadə etməklə Hirschfeld səthinin təhlili və enerji çərçivəsi vasitəsilə optimallaşdırılıb.

ƏDƏBİYYAT

1. Məhərrəmov, A.M., β - Diketonlar əsasında 2-(2-(4-halognəvəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların sintezi və quruluşu / A.Z.Sadiqova, L.T.Rüstəмова, F.M.Çıraqov, M.M.Qurbanova // Kimya Problemləri, – 2016, №3, – s. 325-328.
2. Annamalai S. Synthesis, spectral and RAHB studies on some arylhydrazones of β -diketones: crystal and molecular structures of 2-(2-(3-pyridyl)hydrazono)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione / S. Annamalai, A. P. Balasubramaniam, K. Sabeta, V. Rajnikant // Struct. Chem. -2011, 22 (23), - p. 29-35.



3. Jadhav, S.M. Synthesis, characterization, potentiometry and antimicrobial studies of transition metal complexes of a tridentate ligand / V.A. Shelke, A.S. Munde, S.G. Shankarwar, V.R. Patharkar, T.K. Chondhekar // *J.Coord. Chem.* – 2010, 63 (23), – p. 4153-4164
4. Karvembu R. Thiobis (β -diketonato)- bridged binuclear ruthenium(III) complexes containing triphenylphosphine or triphenylarsine / Chinnasamy Jayabalakrishanan, Natarajan K // *Trans.Met.Chem.* –2002, 27 (6), –p. 574-579.
5. Ryszard, G. Premidone of 2-arylhydrazones of 1,3-diphenylpropane-1,2,3-trione over its proton transfer products / K. Erkki, J. Henryk, K. Reijo, N. Maija, O. Borys // *J.Phys.Org.Chem.* – 2001, 14, – p. 797-803.
6. Lasri, J., Solvent-dependent reactivities of acyclic nitrones with β -diketones: catalyst-free syntheses of endiones and enones / G. Gajewski, S. Guedes Silva M., C. Fatima, M.L. Kuznetsov, R.R. Fernandes, Pombeiro Armando J.L // *Tetrahedron*, – 2012. 68, № 35, – c. 7019-7027.
7. Kumar, C.U. Synthesis and spectral studies of some 4H-pyran derivatives: Crystal and molecular structure of isobutyl 6-amino-5-cyano-2-methyl-4-phenyl-4H-pyran-3-carboxylate / C.U. Kumar, A. Sethukumar, B.A. Prakasam // *Journal of Molecular Structure*, –2013, 1036, – p. 257-266.C.
8. Lingaiah, B.P.V. Efficient and convenient method for the synthesis of poly functionalized 4H-pyrans / B.P.V. Lingaiah, G.V. Reddy, T. Yakaiah, B. Narsaiah, S.N. Reddy, R. Yadla, P.S. Rao // *Synth.Comm.*, – 2008. 34, – p. 4431-4437.
9. Gou, S. D,L-Proline-catalyzed one-pot synthesis of pyrans and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives by a grinding method under solvent-free conditions / S. Gou, S.Wang, J. Li //, *Synth.Comm.*– 2007, 37,– p. 2111-2120.
10. John, V.D. Antitumour activity of synthetic curcuminoid analogues (1,7-diaryl-1,6-heptadiene-3,5-diones) and their copper complexes / Krishanankutty K. // *Apply.Organomet. Chem.* – 2006, 20, – p. 477-482.
11. Pihlaja K., Behaviour of 1,3-diphenyl-2-arylhydrazono-1,3-propanediones under electron ionisation / K. Pihlaja, A. Taskinen, R. Gawinecki, H. Janota // *Rapid Commun. Mass spectrom.* 2003, 17, - p. 104-106.
12. Maurya, R.C. Encapsulation of N,N- ethylenedis(salicylamide) metal complexes in fly ash based zeolite, characterization and catalytic activity / S. Rajput // *J.Mol. Struct.* – 2004, 687, – p. 35.
13. Hinckley C.C. Paramagnetic shifts in solutions of cholesterol and the dipyrindine adduct of trisdipivalomethane at europium (III). A shift reagent // *J.Am.Chem. Soc.* 1969, 91, -p. 5160-5169.
14. Marciniak, B. Photochemical properties of 1,3- diketone transition metal chelates / G.E.Buono-Core//*Photochem.Photobiol.A:Chem.* –1990, 52, –p. 1-25.
15. Kljun J. β -Diketones as Scaffolds for Anticancer Drug Design-from Organic Building Blocks to Natural Products and Metallodrug Components / J.Kljun və I. Turel // *Eur. J. Inorg. Chem.*, -2017, - p. 1655-1666.
16. Placzek W. J., A survey of the anti-apoptotic Bcl-2 subfamily expression in cancer types provides a platform to predict the efficacy of Bcl-2 antagonists in cancer therapy / W. J. Placzek, J. Wei, S. Kitada, D. Zhai, J. C. Reed və M. Pellecchia // *Cell Death Dis.* -2010, 1(5), -p. 40-49.
17. G. Li, L. Liu, C. Shan, Q. Cheng, A. Budhraj, T. Zhou, H. Cui, N. Gao, *Cell Death Dis.* - 2014, 5 (1), -p. 58-75.
18. C. Tse, A. R. Shoemaker, J. Adickes, M. G. Anderson, J. Chen, S. Jin, E. F. Johnson, K. C. Marsh, M. J. Mitten, P. Nimmer, L. Roberts, S. K. Tahir, Y. Xiao, X. Yang, H. Zhang, S. Fesik, S. H. Rosenberg, S. W. Elmore, *Cancer Res.* 2008, 68, 3421.



EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL STUDIES OF 2-2-(4-FLUOROPHENYL) HYDRAZONE DIMETHYLTRICYCLOHEXANE-1,3-DIONE AND 2-2-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)HYDRAZONE-5,5-DIMETHYLCYCLOHEXANE-1,3-DIONE

A.Z. Sadiqova

In the present study, the two β -diketone derivatives we synthesized were 2- (2- (4-fluorophenyl) hydrazone) -dimethyltricyclohexane-1,3-dione and 2- (2- (2-trifluoromethylphenyl) hydrazone) -5,5-dimethylcyclohexane. Based on the results of molecular docking of -1,3-dione, Hirshfeld's surface analysis, and the structures of the molecules were analyzed. The anti-cancer activities of our derivatives have been revealed.

Keywords: β -diketones; molecular docking; Hirshfeld surface analysis

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 2-(2-(4-ФТОРФЕНИЛ)ГИДРАЗОН)-ДИМЕТИЛТРИЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНА И 2-(2-(2-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)ГИДРАЗОН-5,5-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНА

А.З. Садыкова

В настоящем исследовании мы синтезировали два производных β -дикетона: 2-(2-(4-фторфенил)гидразон)-диметилтрициклогексан-1,3-дион и 2-(2-(2-трифтор-метилфенил) гидразон)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дикетон и по результатам молекулярного докинга, а также анализа поверхности по Гиршфельду проанализированы их молекулярные структуры. Установлена противораковая активность соединений.

Ключевые слова: β -дикетоны; молекулярный докинг; анализ поверхности по Гиршфельду