Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 2, 2024 Chemistry of Goods

1-(4-NITROFENIL)-4-(X-FENOKSIMETIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLLAR SINTEZI VA ULARNING BAKTERIYA VA ZAMBURUG‘LARGA QARSHI FAOLLIGI

Jasurbek Shuxratbekovich Mamajonov
O'zbekiston Milliy universiteti, Umumiy va neft-gaz kimyo kafedrasi katta o'qituvchisi, kimyo fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD)
https://orcid.org/0009-0009-5780-7941
E-mail: mamajonovj019@gmail.com

Ibragimdjan Azizovich Abdugafurov
O‘zbekiston Milliy universiteti, Kimyo fanlari doktori, Umumiy va neft-gaz kimyo kafedrasi professori
https://orcid.org/0009-0005-7350-4060

Nurshod Orif o‘g‘li Umizoqov
O‘zbekiston Milliy universiteti, neft-gaz kimyosi yo'nalishi talabasi
https://orcid.org/0009-0002-4734-7880

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss2.2024.265

Kalit so‘zlar:
1H-1,2,3-triazollar, arilpropargil efirlari, p-nitrofenilazid, bakteriya, zamburug‘

Annotatsiya
Ushbu maqolada 1H-1,2,3-triazollarning biologik faolliklari to‘g‘risidagi ma’lumotlar, 1-(4-nitrofenil)-4-(X-fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazollarning mis tuzlari katalizatorligida samarali sintez usuli keltirilgan. Sintez qilingan moddalarning bakteriya va zamburug‘larga qarshi faolliklari o‘rganilgan. Bakteriya va zamburug‘larga qarshi faollikni namoyon qilgan.

Havola uchun:
Mamajonov, J. S., Abdugafurov, I. A., & Umizoqov, N. O. o‘g‘li. (2024). 1-(4-NITROFENIL)-4-(X-FENOKSIMETIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLLAR SINTEZI VA ULARNING BAKTERIYA VA ZAMBURUG‘LARGA QARSHI FAOLLIGI. Tovarlar Kimyosi Va Xalq Tabobati Jurnali, 3(2), 14–34. https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss2.2024.265

Geterohalqali birikmalarning muhim sinfi bo‘lgan 1H-1,2,3-triazollarning biologik faolligining xilma-xilligi na faqat kimyogarlarni balki tibbiyot, farmakologiya, qishloq xo‘jaligi, mikrobiologiya, korrozologiya va boshqa soha xodimlarining ham qiziqishlarini yanada ortishiga sabab bo‘lmoqda. Jumladan, Y.Fahmi va uning tadqiqot guruhi taqdim etgan maqolada 1,2,3-triazol hosilalari asosida yaratilgan va hozirgi vaqtda ishlab chiqarilayotgan antibakterial faol moddalar haqida ma’lumotlar keltirilgan. Bugungi kunda dori vosita sifatida tazobaktam ishlab chiqarilmoqda [1]. Tazobaktam AQSh davlatida ro‘yxatga olingan bo‘lib, mahalliy antibiotiklar; penitsillin, sulbaktam, ampitsillin, amoksatsillin kabi antibiotiklar bilan birgalikda qo‘llaniladi.

Boshqa tadqiqotlarda esa dietil {4-[(4-oksokinazolin-3-(4H)-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-alkilfosfonatlar va ularning hosilalari sintez qilingan. Sintez qilingan moddalarning tanlangan gramm-musbat bakteriyalarga hamda zamburug‘larga qarshi faolligi o‘rganilgan [2].

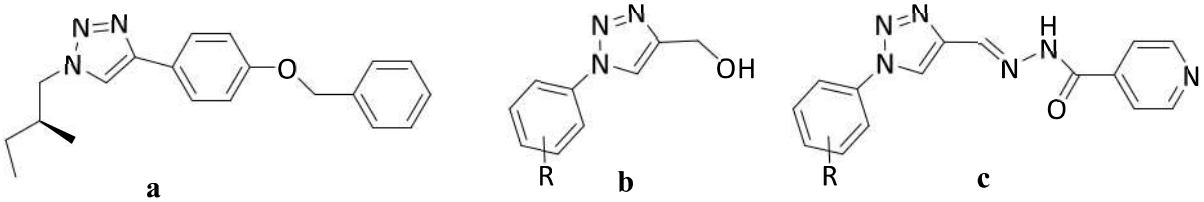
Adabiyotdagi ko‘plab ma’lumotlar 1,2,3-triazollarning bir nechta bakteriyalarga, ayniqsa Mycobacterium tuberculosisga qarshi faolligini ko‘rsatgan [3]. Tuberkulyoz kasalligi (sil) yuqumli kasalliklar sinfiga mansub kasallik bo‘lib, ming yillar davomida odamlar va hayvonlarga xavf solib keladi. Sil o‘ta yuqumli bo‘lib, o‘pkada bakterial infeksiya bilan boshlanadi va havo orqali tarqalib, o‘lim va kasallanishning yuqori darajasini keltirib chiqaradi.

Odamlarda sil kasalligini bir nechta mikobakteriyalar qo‘zg‘atadi, *M. tuberculosis* kasallikni qo‘zg‘atuvchi asosiy tayoqchadir. XXI asrgacha 1H-1,2,3-triazollarni o‘z ichiga olgan dorivor

preparatlar nisbatan yangi va ilg‘or klinik tadkikotlarda ushbu fragmentni o‘z ichiga olgan dori yoki mahsulotlar mavjud emas edi. Ushbu birikmalarning klinik sinovdan o‘tkazilmaganligining asosiy sababi shunda ediki, bu geterohalqalarni sintez qilish bir nechta sintetik metodologiyalar bilan cheklangan va bu usullar molekular xilma-xillikka ega birikmalar hosil qila olmas edi. Tibbiy kimyoda 1H-1,2,3-triazollarga bo‘lgan qiziqish 2001 yilda Sharpless tomonidan Huisgenning 1,3-dipolyar siklobirikish reaksiyasini takomillashtirib 1,4-dialmashingan izomerlarni selektiv sintezi to‘g‘risidagi fundamental ishi nashr etilgandan so‘ng ortdi. Keyinchalik ko‘plab yangi 1H-1,2,3-triazollar sintez qilindi, ular biologik faolligi tufayli keng qo‘llanila boshladi [4,5].

Bugungi kunda 1H-1,2,3-triazollar *M. Tuberculosis*ning bir qancha shtammlariga qarshi sinovdan o‘tkazilgan va ularning ba’zilari silga qarshi davolash uchun taklif qilingan [6]. 1,4-Dialmashingan 1H-1,2,3-triazollarni sintez qilish 1,5-dialmashingan 1H-1,2,3-triazollarga qaraganda osonroq. Shuning uchun 1,5-izomerlarga qaraganda 1,4-izomerlarning sintezi va silga qarshi faolligi bilan bog‘liq ko‘plab tadqiqotlar mavjud.

1H-1,2,3-triazollarning N-alkil- va N-aril-1,4-izomerlari antimikobakterial faollikka ega ekanligi xabar qilingan. Gallardo va boshqalar [7] **(a)** birikmasi *M. tuberculosis*ga qarshi minimal ingibitiv kontsentratsiyaga (MIK) ega ekanligini aniqlagan (3,1 mkg/ml ni tashkil etadi), bu esa ushbu birikmaning hosilalarini sintez qilish va faolligini yaxshilash mumkinligini ko‘rsatadi. Ushbu ishdan so‘ng N. Boechat va uning hamkasblari 4-almashingan N-fenil-1H-1,2,3-triazol hosilalarini **(b)** sintez qilib, ularning silga qarshi faol ekanligini aniqlaganlar [6].

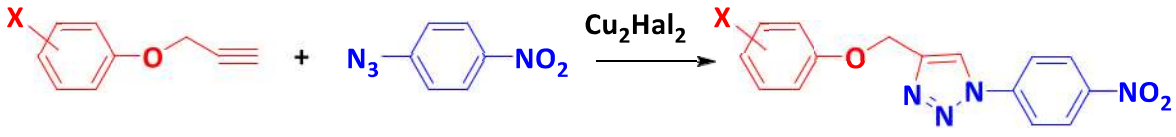


R= 4-F, 4-Cl, 4-Me, 3-Me, -H, 2-OMe.

Bundan tashqari, N.Boechat va boshqalar *M. tuberculosis* (MIK 0,002-0,006 mkg/ml) ga qarshi faol dori bo‘lgan va mikolik kislotalar (hujayra devorining bir qismi hisoblanadi) sintezini ingibirlovchi izoniazidning **(c)** tarkibiy birligini o‘z ichiga olgan bir nechta yangi birikmalarni olishga muvaffaq bo‘lganlar. Ushbu sintetik strategiya boshqa tadqiqot guruhlari tomonidan ham qo‘llanilgan [8,9]. 4-Holatdagi o‘rinbosarlar boshqa holatlardagi o‘rinbosarlarga qaraganda ko‘proq sezilarli ingibitiv faollikni namoyon qilgan.

Tadqiqotning maqsadi mis azid-alkin siklobirikish (CuAAS) usuli yordamida almashingan arilpropargil efirlari va p-nitrofenilazidni o‘zaro 3+2 halqalanish reaksiyasini amalga oshirish, sintez qilingan yangi 1-(4-nitrofenil)-4-(X-fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazollarni ayrim bakteriya va zamburug‘larga qarshi faolliklarini o‘rganish.

Tadqiqot natijalari. Almashingan arilpropargil efirlari va p-nitrofenilazid orasidagi halqalanish reaksiyalari Cu_2I_2 katalizatorligida, toluol muhitida, toluolning qaynash haroratida olib borildi [10,11]. Bunda reaksiya selektiv borib, faqat 1,4-dialmashingan 1,2,3-triazol hosilalari yuqori unumlar bilan sintez qilib olindi. Sintez qilingan yangi 1,2,3-triazol hosilalarining barchasi kristall moddalar bo‘lib, qayta kristallash usulidan foydalanib tozalandi. Reaksiya quyidagi tenglama asosida amalga oshadi:



X= 4-xlor-, 4-brom-, 4-yod-, 4-nitro-, 2,4-dibrom-, 2,4,6-tribrom-, 2,4-dixlor-,pentaxlor-, 2-ftor-.

Katalizatorlarning ta'siri. Biz ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlarimizni davom ettirib reaksiyalarning selektiv borishini ta'minlash, hamda reaksiya unumini oshirish maqsadida turli xil mis tuzlarini katalizator sifatida sinab ko'rdik. Tajriba natijalari quyidagi jadvalda keltirildi.

1-jadval. Reaksiya unumiga katalizatorlarning ta'siri

№	Moddaning nomi	Katalizatorlar (20 mol %)		
		Cu_2Cl_2	Cu_2Br_2	Cu_2I_2
		Mahsulot unumi %		
1	1-(4-nitrofenil)-4-(4-xlorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	42	54	**79**
2	1-(4-nitrofenil)-4-(4-bromfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	45	53	**77**
3	1-(4-nitrofenil)-4-(4-yodfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	43	51	**75**

Jadvaldagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, katalizator sifatida qo'llanilgan mis tuzlari – Cu_2Cl_2< Cu_2Br_2 < Cu_2I_2 qatorida mahsulot unumi ortib borishi kuzatildi. CuAAЦ reakцияsining samaradorligi va selektivligi bevosita oraliq bosqichda mis (I) ionlarining terminal alkinlar bilan ta'sirlashib, mis (I) atsetilenidlarni hosil qilishi va ushbu birikmalarning юqori reakцion qobiliяtiga bog'liq bo'ladi. Shuni hisobga olgan holda, юqorida keltirilgan mis tuzlari qatorida mis-galogen atomlarining яdrolari orasidagi masofaning ortishi, shuningdek xlor, brom, yod qatorida galogenlarning nisbiy elektromanfiylik qiymatlari kamayishi hisobiga mis-galogen bog'ining zaiflashishi mis atsetilenidlar hosil bo'lishiga qulaylik yaratadi deyish mumkin.

Tajriba natijalariga asoslanib, almashingan arilpropargil efirlari va para-nitrofenilazid orasidagi 3+2 siklobirikish reakцiяlarining borishi uchun maqbul erituvchi toluol, katalizator esa Cu_2I_2 ekanligi aniqlandi. Boshqa reakцiяlar esa xuddi shu muhitda olib borildi va юqori unumlar bilan 1H-1,2,3-triazol hosilalarini sintez qilishga muvaffaq bo'lindi.

2-jadval. Sintez qilingan ayrim 1,2,3-triazol hosilalarining fizik-kimyoviy doimiyliklari

№	**Moddaning nomi**	**Unum, %**	**$T_{suyuq.}$, °C**	**R_f**	***Siste-ma**
1	1-(4-Nitrofenil)-4-(4-xlorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	79	189-190	0,72	A
2	1-(4-Nitrofenil)-4-(4-nitrofenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	83	193-194	0,57	B
3	1-(4-Nitrofenil)-4-(4-yodfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	75	176-177	0,68	A
4	1-(4-Nitrofenil)-4-(4-bromfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	77	171-172	0,63	A
5	1-(4-Nitrofenil)-4-(2,4-dibromfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	80	213-214	0.42	C
6	1-(4-Nitrofenil)-4-(2,4,6-tribromfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	83	196-197	0.58	C
7	1-(4-Nitrofenil)-4-(2,4-xlorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	86	198-199	0.35	C
8	1-(4-Nitrofenil)-4-(pentaxlorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	93	173-174	0.55	D

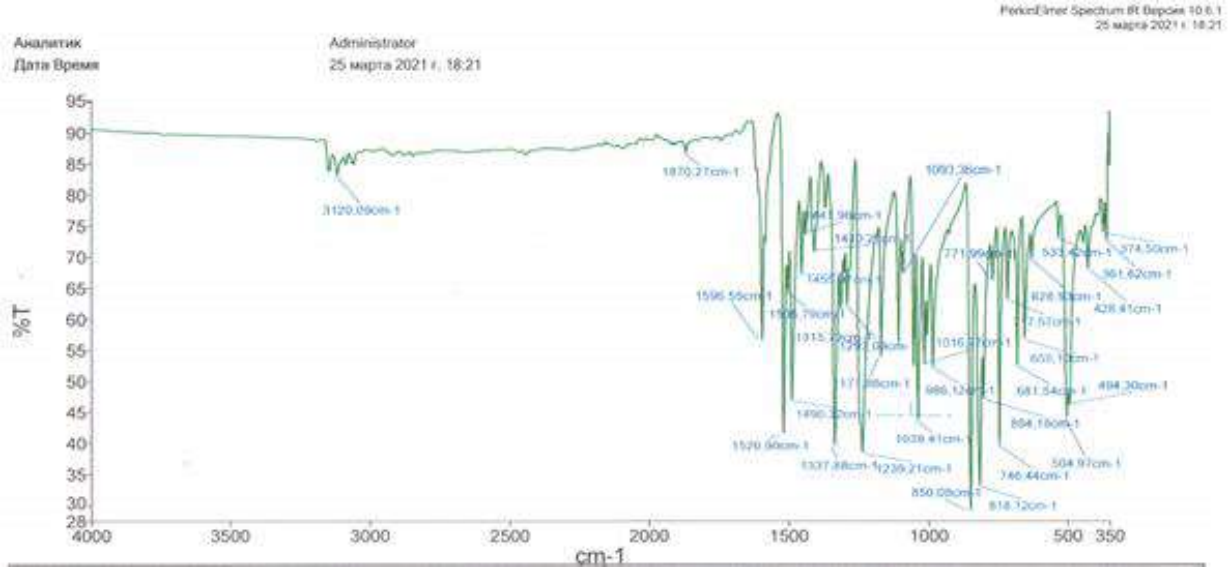
9	1-(4-Nitrofenil)-4-(2-ftorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol	78	178-179	0,79	B

***Izoh:** Sistemalar A- dietilefir:geksan (9:1), B- benzol:atseton (10:1), C- benzol:xloroform (7:3), D- benzol:xloroform (3:2).

Aromatik halqadagi o‘rinbosarlarning soni va tabiati reaksiyaning unumiga ta’sir qiladi, masalan, yuqoridagi hosilalarning hosil bo‘lish unumini solishtirganda, quyidagi qator bo‘yicha kamayib borishi kuzatiladi:

2,4,6-tribrom- > 2,4-dibrom- >4- nitro > 4- xlor > 4-brom > 4-yod.

Sintez qilingan birikmalarning spektr tahlillari. Sintez qilib individul ajratilgan moddalarni IQ-spektrlari, boshlang‘ich moddalarning spektrlari bilan qiyosiy interpretatsiya qilinganda ularni tuzilishiga xos bo‘lgan tebranishlar, ya’ni propargil efiridagi 3300 sm^{-1} (≡C-H) va monoalmashgan asetilen (–C≡C–) bog‘larga 2200 sm^{-1}, shuningdek 2100 sm^{-1} da azid (νs–N_3) guruhiga tegishli o‘rta kuchli intensivlikdagi yutilish chiziqlarini yo‘qolishi, aksincha IQ-spektrni “Barmoq izlari” sohasi murakkablashuvi yangi bog‘lar va demak yangi modda hosil bo‘lganligidan dalolat beradi.

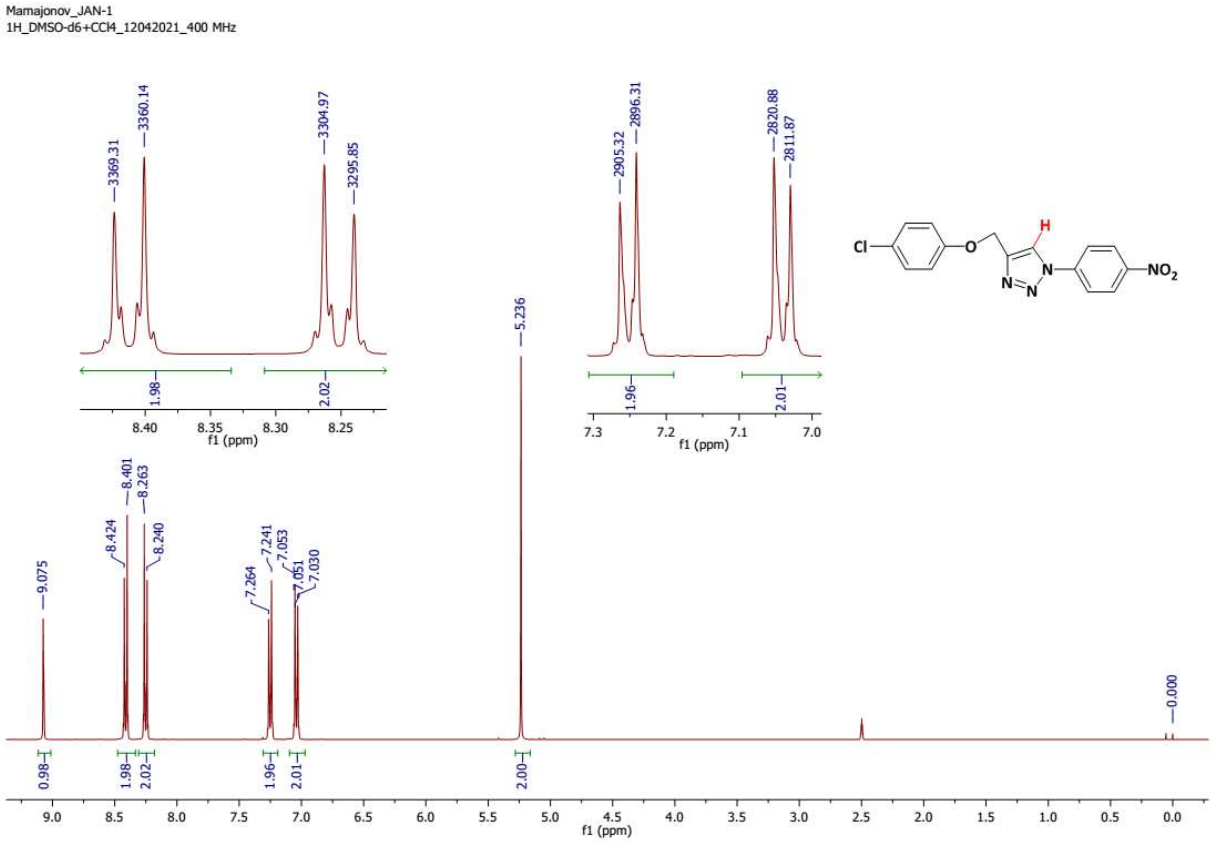


1-rasm. 1-(4-Nitrofenil)-4-(4-xlorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazolning IQ-spektri.

Spektrning 1614-1446 sm^{-1} sohadagi turli intensivlikdagi yutilish chiziqlari ikkita para almashgan benzol halqasini xarakterlovchi mayatniksimon, qaychisimon va halqaning skelet tebranishlarga tegishlidir. Bu sohani yanada murakkablashuviga nitro (–NO_2) gruhning 1520 sm^{-1} sohadagi asimmetrik va simmetrik valent tebranishlari ham sabab bo‘ladi. Spektrning 1272 sm^{-1} va 1243 sm^{-1} dagi kuchli intensivlikdagi yutilish chiziqlari esa (–C–O–C–) efir bog‘ining asimmetrik valent tebranishlarga xos bo‘lib kislorod ko‘pirigini mavjudligini tasdiqlaydi.

Ajratib olingan 1,4-izomerning ^1H YaMR-spektrida (DMSO-d6+CCl_4) fenoksi guruhi va triazol halqasini bog‘lab turuvchi metilen guruhi protonlari, nisbatan kuchsiz maydonda– 5.23 m.u. da ikki protonli singlet ko‘rinishida tegishli kimyoviy siljishga (2H, s, -OCH_2-) ega bo‘lganini ko‘rishimiz mumkin. Bu yon ta’sirlashuvchi protonlar yo‘qligini bildiradi. Para-holatda xlor tutgan aromatik halqaning protonlari δ 7.05 m.u. (2H. dd. J=9.01, H- 2′,6′) va δ 7.25 m.u. (2H. dd. J=9.01, H- 3′,5′) sohalarda ikki protonli kvaddrublet ko‘rinishidagi signallarni beradi. Molekula tarkibidagi nitroguruh ta’sirida aromatik halqadagi protonlarning signallari birmuncha kuchsiz maydon tomonga

siljiydi. δ 8.25 m.u. (2H. dd. J=9.12, H-2,6), hamda δ 8.41 m.u. (2H. dd. J=9.17. H-3,5), sohalarda esa ikki protonli kvadrublet ko‘rinishidagi kimyoviy siljishga ega aromatik protonlarga xos yutilishlarni hosil qiladi. Triazol halqadagi yagona proton δ 9.07 m.u. (1H s.) sohada singlet shaklidagi signalni beradi (2-rasm).



2-rasm. 1-(4-Nitrofenil)-4-(4-xlorfenoksimetil)-1H-1,2,3-triazolning ^{1}H YaMR-spektri.

Yuqorida ta’kidlanganidek 1,2,3-triazol hosilalari ko‘plab biologik faolliklarni namoyon qiladi. Biz tomonimizdan almashingan arilpropargil efirlari va p-nitrofenilazid asosida sintez qilingan 1H-1,2,3-triazol hosilalari – **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9** moddalarining bakteriyalarga va zamburug‘larga qarshi faolligi o‘rganildi. Moddalarning antimikrob faolligini o‘rganishda nazorat uchun olingan antibiotiklarning konsentratsiyasidan kelib chiqib, 1 ml eritmada 5, 10, 25, 30 mkg modda saqlagan DMSO dagi eritmalari qo‘llanildi. O‘tkazilgan mikrobiologik tajribalarda quyidagi bakteriya va zamburug‘lardan va ozuqa muhit sifatida triptik soya agaridan foydalanildi.

Bakteriyalar:

1. Escherichia coli ATCC 8739;
2. Staphylococcus aureus ATCC 6538;
3. Bacillus subtilis ATCC 6633;
4. Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027;
5. Salmonella enterica ATCC 14028.

Zamburug‘lar:

1. Candida Albicans ATCC 10231;
2. Aspergillus brasiliensis (Niger) ATCC 16404.

Bakteriyalar 32,5 ºC, zamburug‘lar esa 22,5 ºC da inkubatsiya qilindi. Sinov moddalarining 25 mkg/ml dozada bakteriyalar va zamburug‘larga qarshi ta’siri, ya’ni mikroorganizmlarning nobud bo‘lish zonasi mm da 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval. 1-(4-Nitrofenil)-4-(X-fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazollarning bakteriya va zamburug‘larga qarshi faolliklari

Mikroorganizmlar	Tekshirilgan moddalar									Nazorat
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	
Bakteriyalar										
Escherichia coli	16	18	14	7	14	17	14	18	14	AK^{30} 22 мм
Staphylococcus aureus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AMX^{25}
Bacillus subtilis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NX^{10}
Pseudomonas aeruginosa	20	-	14	16	-	-	-	11	18	RIF ^{5} 25 мм
Salmonella enterica	18	-	10	15	-	-	-	-	-	AMX^{25}
Zamburug‘lar										
Candida Albicans ATCC 10231	9	-	10	12	-	-	10	11	18	OX^{5} 16 мм
Aspergillus brasiliensis (Niger) ATCC 16404	-	12	9	7	12	16	-	-	-	OX^{5} 18 мм

Olingan natijalar asosida barcha sinov uchun olingan moddalarning *Escherichia coli* bakteriyasiga qarshi, **1**, **3**, **4, 8**, **9** moddalari *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyasiga qarshi, **1**, **3**, **4** birikmalari *Salmonella enterica* bakteriyasiga qarshi, **1, 3, 4, 7, 8, 9** moddalari *Candida Albicans ATCC 10231* zamburug‘iga qarshi, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** moddalari *Aspergillus brasiliensis (Niger) ATSS 16404* zamburug‘iga qarshi faol ekanligi aniqlandi.

Shuningdek Sintez qilingan moddalar yuqorida ko‘rsatilgan konsentratsiyalarda *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* kabi bakteriyalarga qarshi ta’siri aniqlanmadi.

Xulosa. 1H-1,2,3-triazol halqasini saqlagan birikmalarning aksariyati yuqori biologik faolliklarni namoyon etishi, nufuzli ilmiy jurnallarda chop etilayotgan maqolalardan ma’lum. Biz tomonimizdan almashingan arilpropargil efirlari va p-nitrofenilazidning o‘zaro katalitik halqalanish reaksiyalari amalga oshirildi. Ushbu moddalarning tuzilishi zamonaviy fizik kimyoviy tadqiqot usullari bilan tasdiqlandi va ularning ayrim bakteriya va zamburug‘larga qarshi faolligi o‘rganildi.

Adabiyotlar

1. Christian T., Roger C.L. Molecular basis of antibiotic resistance and L-lactamase inhibition by mechanism-based inactivators: perspectives and future directions // FEMS Microbiology Reviews.-2000.-V.24. –P. 251-262.

2. Velarquez S., Alvarez R., Perez C., Gago F., De C., Balzarini J., Camarasa M. Regiospecific synthesis and anti-human immuno-deficiency virus activity of novel 5-substituted N-alkylcarbamoyl and N,N-dialkyl carbamoyl 1,2,3-triazole-TSAO analogues // Antiviral Chemistry & Chemotherapy. -1998. -V.9. -P. 481-489.

3. Abdel-Wahab B.F., Abdel-Latif E., Mohamed H.A. Design and synthesis of new 4–Pyrazolin-3-yl-1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazol-4-yl–Pyrazolin-1-ylthiazoles as potential antimicrobial agents // Eur. J. Med. Chem. -2012. –V.52. –P.263–268.

4. Stefely J.A., Palchaudhuri R., Miller P.A. N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)arylamide as a new scaffold that provides rapid access to antimicrotubule agents: synthesis and evaluation of antiproliferative activity against select cancer cell lines // J. Med. Chem. -2010. –V.53. –P.3389–3395.

5. Campo V.L., Sesti-Costa R., Carneiro Z.A. Design, synthesis and the effect of 1,2,3-triazole sialylmimetic neoglycoconjugates on Trypanosoma cruzi and its cell surface transsialidase // Bioorg. Med. Chem. -2012. –V.20. –P.145–156.

6. Boechat N., Ferreira V.F., Ferreira S.B. Novel 1,2,3-triazole derivatives for use against Mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) strain // J. Med. Chem. -2011. –V.54. –P.5988–5999.

7. Gallardo H., Conte G., Bryk F. Synthesis and evaluation of 1-Alkyl-4–Phenyl-[1,2,3]triazole derivatives as antimycobacterial agent // J. Braz. Chem. -2007. –V.18. –P.1285–1291.

8. Lima C.H., Henriques M.G., Cande´a A.L. Synthesis and antimycobacterial evaluation of N-(E)-heteroaromaticpyrazine-2-carbohydrazide derivatives // J. Med. Chem. -2011. –V.7. –P.245–249.

9. Ferreira M.L., Goncalves R.S., Cardoso L.N. Synthesis and antitubercular activity of heteroaromatic isonicotinoyl and 7-chloro-4-quinolinyl hydrazone derivatives // Scientific World J. -2010. –V.10. –P.1347–1355.

10. Мамажонов Ж.Ш., Абдугафуров И.А.,Ортиков И.С. Каталитический синтез 1-(4-нитрофенил)-4-(Р-феноксиметил)-1Н-1,2,3-триазолов // UNIVERSUM: химия и биология. -2021. Москва. Част 2. Выпуск: 5(83) -С. 31-35.

11. Mamajonov J.Sh., Abdugafurov I. A., Ortikov I. S., Madixonov N. 1-(4-Nitrofenil)-4-(X-fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazollarning sintezi // NamDU Ilmiy axborotnoma. Namangan, 2022. –№5. –B.187-192.