Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 5, 2024 Chemistry of Goods

IZOMER PROP-2-IN-1-IL-2-(NITROFENOKSI) ATSETATLAR VA ORTO-BROMFENILAZIDNING KATALITIK HALQALANISHI

Abduxamit Gafurovich Maxsumov
Toshkent kimyo-texnologiya instituti, Kimyo fanlari doktori, “Neft va gazni qayta ishlash kimyoviy texnologiyasi” kafedrasi professori, O‘zbekistonda xizmat ko‘rsatgan ixtirochi, O‘zbekiston TABOBAT Akademiyasining haqiqiy a’zosi, “Turon” Fanlar akademiyasi akademigi
https://orcid.org/0000-0002-8535-3950

Shaxnoza Raxmataliyevna Xojimatova
Andijon mashinasozlik instituti, Tayanch doktorant
https://orcid.org/0009-0003-4049-5511
E-mail: hojimatovashaxnoza27@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss5.2024.405

Kalit so'zlar:
monoyodsirka kislotaning propargil efiri, izomer nitrofenollar, 1,2,3-triazollar, halqalanish reaksiyalari, prop-2-in-1-il-2-(2-nitrofenoksi) asetat

Annotatsiya
Monoyodsirka kislotaning propargil efiri monoyodsirka kislotani propargil spirti bilan eterefikatsiyalash orqali sintez qilingan. Olingan monoyodsirka kislota propargil efiri izomer nitrofenollarni alkillash uchun ishlatilgan. Sintez qilingan izomer nitrofenoksisirka kislota propargil efirlarining orto-bromofenil azid bilan 1,3-bipolyar siklodlanish reaksiyasi katalizator ishtirokida amalga oshirilgan. Katalizator sifatida mis (I) galogenidlari ishlatilgan. Natijada 1,2,3-triazol hosilalarining 1,4-izomerlari sintez qilingan. Olingan moddalarning tuzilishi IQ va YaMR spektroskopiya ma’lumotlari bilan tasdiqlangan.

Havola uchun
Maxsumov, A. G., & Xojimatova, S. R. IZOMER PROP-2-IN-1-IL-2-(NITROFENOKSI) ATSETATLAR VA ORTO-BROMFENILAZIDNING KATALITIK HALQALANISHI. Tovarlar Kimyosi Va Xalq Tabobati Jurnali, 3(5). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss5.2024.405

Kirish. Hozirgi vaqtda triazol hosilalari asosidagi geterosiklik birikmalar bilan olib borilayotgan tadqiqotlar juda keng tarqalgan. Bu uchta azot atomini o‘z ichiga olgan besh a’zoli triazol birikmalari orasida farmakologik va biologik faollikni ko‘rsatadigan ko‘p miqdordagi moddalar mavjudligi bilan bog'liq. Sintez qilingan moddalar yuqori biologik faolligi va kam zaharliligi bilan organik kimyogarlarni o‘ziga jalb qilmoqda. Ayniqsa, 1,2,3-triazol hosilalarini qishloq xo‘jaligi va tibbiyotda turli kasalliklarga qarshi muvaffaqiyatli qo‘llash muhim masalalardan biridir. Xususan, 1,2,3-triazollar orasida shamollash, mikroblar, saraton, yallig'lanish, leyshmaniya, sil va bezgak kasalliklariga qarshi faolligi yuqori bo‘lgan birikmalar yetakchi o‘rinni egallaydi [1-10]. 1,2,3-triazollar sohasidagi tadqiqotlar ancha oldin boshlangan va hozirgi vaqtda dunyoning ko‘pgina mamlakatlarida ushbu sinf birikmalari asosida tadqiqotlar olib borilmoqda.

Adabiyotlarda 1,2,3-triazollar turli usullar bilan sintez qilingan. Birinchi alkin asetilen 1837 yilda Edmund Devi tomonidan ochilgan bo‘lsa, 1864 yilda Griss organik azidlarni sintez qildi va ularni yangi birikmalar sinfi sifatida tavsifladi. 1,2,3-triazollarni alkinlar va azidlarni o‘zaro halqalash yo‘li bilan olish haqidagi birinchi maqola 19-asr oxirida nashr etilgan. Alkinlar va azidlardan 1,2,3-triazol hosilalari sinteziga bag'ishlangan birinchi maqolada fenil azid va asetilen dikarbon kislota dimetil efirining o‘zaro halqalanish reaksiyasi 8 soat davomida, 100 ° C haroratda, kuchli yorug'lik ampulasi [1] ta'sirida olib borilgan. Bu reaksiyada alkin simmetrik bo‘lganligi sababli bitta izomer

hosil bo‘lgan. 1950-60-yillarning boshlarida Hyusgen alkinlar va organik azidlarning 1,3-bipolyar siklobirikish reaksiyasini umumiy mexanizmini ishlab chiqdi. Keyingi yarim asrda bu reaktsiya faol o‘rganildi [12].

Ammo assimetrik yoki terminal alkinlarning azidlar bilan reaksiyaga kirishishi natijasida ikkita 1,4- va 1,5-izomer triazollar aralashmasi (ko‘pincha bir-biridan farqlash qiyin) hosil bo‘lishi bu reaksiyaning keng rivojlanishiga to‘sqinlik qildi. 21-asr boshlarida, ya’ni 2002-yilda Meldal va Sharpless boshchiligidagi bir guruh olimlar mis (I) tuzi katalizatori ishtirokida terminal alkinlar va organik azidlarning halqalanish reaksiyasi natijasida faqat bitta 1,4 izomer hosil bo‘lishini aniqladilar.

Bu reaksiyada Cu(I) tuzining funksiyasi va reaksiya mexanizmi berilgan va to‘liq asoslab berilgan. Shundan so‘ng alkinlarning azidlar bilan o‘zaro birikish reaksiyasi Hyusgen-Meldal-Sharpless reaktsiyasi deb atala boshlandi. Shundan so‘ng 1,2,3-triazollar kimyosi tez sur’atlarda rivojlandi. Ma’lum vaqtdan keyin ruteniy tuzlari katalizatori bilan reaksiyada faqat 1,5-izomerlar hosil bo‘lishi ham aniqlandi [13-14].

Hozirgi vaqtda butun dunyoda 1,2,3-triazollarning sintez reaktsiyalari va biologik faolligi jadal sur’atlarda o‘rganilmoqda. Buni so‘nggi yillarda nufuzli jurnallarda chop etilgan maqolalardan bilib olish mumkin. O‘zbekistonlik olimlar (Maxsumov A.G. va uning shogirdlari) ham 1,2,3-triazollarni sintez qilib, modifikatsiya qildilar, natijada hosil bo‘lgan ayrim moddalarning yallig‘lanishga qarshi ijobiy ta’sirini aniqladilar [15-16]. Yuqoridagi adabiyotlarni o‘rganish natijalari shuni ko‘rsatadiki, yangi 1,2,3-triazol hosilalari sintezi va biologik faolligini tekshirish bo‘yicha tadqiqotlar dolzarbdir.

Metod va materiallar. Erituvchilardan atsetonitril, etil spirti, geksan, atseton, benzol, toluol va metanol ishlatilgan. Zamonaviy IQ, 1H va 13C YaMR spektroskopiya usullaridan foydalangan holda olingan natijalar asosida birikmalarning tuzilishi ishonchli tahlil qilindi. Reaksiyalarning borishi yupqa qatlamli xromatografiya (YuQX) yordamida kuzatildi. Eluent sifatida benzol: metanol nisbati 10:1 bo‘lgan aralashma ishlatilgan. Sintez qilingan birikmalarning suyuqlanish haroratlari MEL-TEMP asbobi (AQSh) yordamida aniqlandi.

Prop-2-in-1-il-2-(2-nitrofenoksi) asetat sintezi (2)

100 ml sig‘imli bir og’izli yumaloq tubli kolbaga 1.39 g (10 mmol) orto-nitrofenol, 2.46 g (11 mmol) monoyodsirka kislotaning propargil efiri (**1**), 1 g quruq potash, 0.2 g TBAB (tetrabutilammoniy bromid) va 40 ml atsetonitril olindi. Suv hammomida 80 ° C haroratda 6 soat davomida qaynatildi. Reaksiya aralashmasi sovutildi, noorganik qoldiq filtrlanadi va filtrat 100 ml sovuq suvga quyildi. Olingan cho‘kma filtrlandi, suvda yuvildi, quritildi va 1.83 g (78%) mahsulot olindi. Suyuqlanish harorati T_{suyuq}=48-50°C . Rf 0,73 (benzol:metanol - 10:1).**^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-CCH), 4.79 (2H, d, J=2.47 COO-CH_2), 4.82 (2H, s, -OCH_2) 6.98 м.u. (1H, d, J=8.45, H- 6) 7.11 (1H, t, J=7.8, H- 5), 7.51 (1H, м, H- 4) 7.86 (1H, dd, J_1=8.12, J_2=1.75 H-3). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 53.04, 66.44, 75.95, 76.66, 115.39, 122.11, 126.05, 134.20, 140.55, 151.16, 167.16. **IQ**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3264 (C≡C-H), 3084 (Ar C-H), 2925 (CH_2), 2134 (-C≡C-), 1768 (>C=O), 1514 (Ar-NO_2), 1204 (C-O-C).

Prop-2-in-1-il 2-(3-nitrofenoksi)atsetat sintezi (3)

Yuqorida keltirilgan usul orqali 1.39 g (10 mmol) meta-nitrofenol, 2.46 g (11 mmol) monoyodsirka kislotaning propargil efiri (**1**), 1 g quruq potash, 0.2 g TBAB (tetrabutilammoniy bromid) va 40 ml atsetonitril olindi. Massasi 2.233 g (95 % unum bilan) mahsulot (**3**) olindi . Tsuyuq=88-90 ºC. Rf 0.48 (sistema benzol : metanol – 10:1). **^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-CCH), 4.76 (2H, s, -OCH_2), 4.81 (2H, d, J=2.47, COO-CH_2), 7.26 (1H, м, H- 6) 7.46 (1H, t, J=8.25, H- 5), 7.71 (1H, t, J=2.34, H- 2), 7.88 (1H, dd, J_1=8.19, J_2=2.14 H-4). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 53.05, 65.36, 76.00, 76.64, 109.24, 117.09, 121.88, 130.35, 149.26, 158.20, 167.36. **IQ**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3249 (C≡C-H), 3102 (Ar C-H), 2939 (CH_2), 2132 (-C≡C-), 1753 (>C=O), 1527(Ar-NO_2), 1206 (C-O-C).

Prop-2-in-1-il 2-(4-nitrofenoksi)atsetat sintezi (4)

Yuqorida keltirilgan usul orqali 1.39 g (10 mmol) para-nitrofenol, 2.46 g (11 mmol) monoyodsirka kislotaning propargil efiri (**1**), 1.0 g quruq potash, 0.2 g TBAB (tetrabutilammoniy bromid) va 40 ml atsetonitril olindi. Massasi 1.915 g (81.5% unum bilan) mahsulot (**4**) olindi. Tsuyuq=118-120 ºC. Rf 0.71 (sistema benzol : metanol – 10:1). **^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-CCH), 4.77 (2H, c, -OCH_2), 4.81 (2H, д, J=2.47,COO-CH_2) 6.96 м.u. (2H, d, J=9.22, H- 2, 6) 8.20 (2H, d, J=9.22, H- 3,5). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 53.10, 65.24, 76.05, 76.58, 114.81, 126.07, 142.50, 162.46, 167.09. **IQ**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3290 (C≡C-H), 3117 (Ar C-H), 2944 (CH_2), 2134 (-C≡C-), 1758 (>C=O), 1502 (Ar-NO_2), 1203 (C-O-C).

Prop-2-in-1-il 2-(2,4-dinitrofenoksi)atsetat sintezi (5)

Yuqorida keltirilgan usul orqali 1.84g (10 mmol) 2,4-dinitrofenol, 2.46 g (11 mmol) monoyodsirka kislotaning propargil efiri (**1**), 1 g quruq potash, 0.2 g TBAB (tetrabutilammoniy bromid) va 40 ml atsetonitril olindi. Massasi 2.254 g (80.5% unum bilan) mahsulot (**5**) olindi. Tsuyuq=84-86ºC. Rf 0.76 (sistema benzol : metanol – 10:1). **^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-CCH), 4.78 (2H, s, -OCH_2), 4.83 (2H, d, J=2.47,COO-CH_2) 7.18 (1H, d, J=6.81, H- 6), 7.83 (1H, d, J=8.36, H- 5), 8.24 (1H, d, J=5.44, H- 3). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 53.31, 65.73, 75.91, 76.46, 116.37, 124.47, 131.14, 134.20, 144.19, 150.32, 167.29. **IQ**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3267 (C≡C-H), 3301 (Ar C-H), 2127 (-C≡C-), 1762 (>C=O), 1524, 1538 (Ar-NO_2), 1211 (C-O-C).

(1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil 2-(2-nitrofenoksi)atsetat sintezi (6)

100 ml li tubi yumaloq kolbaga 1.0 g (0.005 mol) orto-bromfenilazid, 1.175 g (0.005 mol) prop-2-in-1-il-2-(2-nitrofenoksi)atsetat, 0.10 g (0.32 mmol) mis(I)bromid va 30 ml yangi haydalgan toluol olindi. Kolba moy hammomiga o‘rnatilib, qaytarma sovutgichga ulangan holda, toluolni qaynash haroratida (110º C) 6 soat davomida qizdirildi. Reaksiyani borishi yupqa qavatli xromatografiya orqali tekshirib turildi. Reaksiya aralashmasida vaqt o‘tishi bilan cho‘kma hosil bo‘la boshladi. 6 soatdan so‘ng reaksiya to‘xtatildi va xona haroratida bir kecha qoldirildi. Tushgan cho‘kma filtrlandi, quritildi va etanolda qayta kristallandi. Massasi 1.6887 g (78 % unum) bilan mahsulot (**6**) olindi. Tsuyuq=104-106ºC. Rf 0.68 (sistema benzol : metanol – 10:1). **^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.87 (2H, s, -OCH_2), 5.48 (2H, s, COO-CH_2), 6.61 (1H, dd, J_1=8.45, J_2=2.55 Ar-H-6), 7.36 (4H, м, Ar-H- 3’,4’,5’,6’), 7.62 (1H, t, J=8.82 Ar-H- 5), 8.13 (1H, s, triazol-H), 8.21 (1H, dd, J_1=8.81, J_2=2.32 Ar-H- 3), 8.07. **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 61.46, 64.47, 115.16, 118.20, 120.87, 122.23, 127.34, 128.93, 130.37, 131.12, 133.79, 134.68, 139.23, 140.40, 144.09, 152.78, 169.30. **IQ**-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3148 (Ar C-H), 3049 (C=C-H), 2944 (CH_2), 1756 (>C=O), 1611 (C=C), 1579(N=N), 1509 (Ar-NO_2), 1378 (C-O-), 1212 (C-N), 1173 (C-O-C), 582 (C-Br).

(1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil 2-(3-nitrofenoksi)atsetat sintezi (7)

Yuqorida keltirilgan usul orqali 1.0 g (0.005 mol) orto -bromfenilazid, 1.175 g (0.005 mol) prop-2-in-1-il-2-(3-nitrofenoksi)atsetat, 0.10 g (0.32 mmol) mis(I)bromid va 30 ml toluol olindi. Massasi 1.9052 g (88 % unum bilan) mahsulot (**7**) olindi. Tsuyuq=79-80ºC. Rf 0.67 (sistema benzol : metanol – 10:1).**^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.92 (2H, s, -OCH_2), 5.43 (2H, s, COO-CH_2) 7.11 (1H, dd, J_1=8.42, J_2=2.41, Ar-H-6), 7.38 (6H, m, Ar-H-2, 5, 3’,4’,5’,6’), 7.77 (1H, dd, J_1=8.86, J_2=2.56, Ar-H-4), 8.11 (1H, s, triazol-H). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 61.34, 64.58, 114.68, 116.72, 121.08, 122.43, 126.87, 128.67, 130.28, 131.47, 134.09, 135.07, 138.78, 141.02, 144.19, 153.06, 168.12. **IQ**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3171 (Ar C-H), 3097 (C=C-H), 1741 (>C=O), 1617 (C=C), 1590 (N=N), 1519 (Ar-NO_2), 1355 (C-O-), 1230 (C-N), 1191 (C-O-C), 578 (C-Br).

(1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil 2-(4-nitrofenoksi)atsetat sintezi (8)

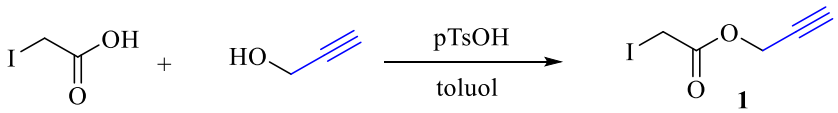
Yuqorida keltirilgan usul orqali 1.0 g (0.005 mol) orto-bromfenilazid, 1.175 g (0.005 mol) prop-2-in-1-il-2-(4-nitrofenoksi)atsetat, 0.10 g (0.32 mmol) mis(I)bromid va 30 ml toluol olindi. Massasi 1.732 g (80 % unum bilan) mahsulot (**8**) olindi. Tsuyuq=84-86ºC. Rf 0.55 (sistema benzol : metanol – 10:1). **^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.93 (2H, s, -OCH_2), 5.42 (2H, s, COO-CH_2) 7.07 (2H, d, Ar-H- 2,6), 7.51 (1H, dd, J_1=8.07, J_2=7.15, J_3=2.02, Ar-H-4’), 7.54 (1H, dd, J_1=7.84,

J_2=1.88, Ar-H-3'), 7.57 (1H, dd, J_1=87.11, J_2=1.33, Ar-H-5'), 7.84 (1H, dd, J_1=7.98, J_2=1.19, Ar-H-6'), 8.18 (2H, d, J=9.05, Ar-H-3,5), 8.32 (1H, s, triazol-H). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 57.54, 64.93, 114.75, 118.85, 125.41, 126.93, 128.22, 128.62, 131.78, 133.75, 136.35, 142.13, 163.03, 168.24. **IQ**-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3160 (Ar C-H), 3090 (C=C-H), 2936 (CH_2), 1767 (>C=O), 1610 (C=C), 1592 (N=N), 1510 (Ar-NO_2), 1338 (C-O-), 1201 (C-N), 1170 (C-O-C), 577 (C-Br).

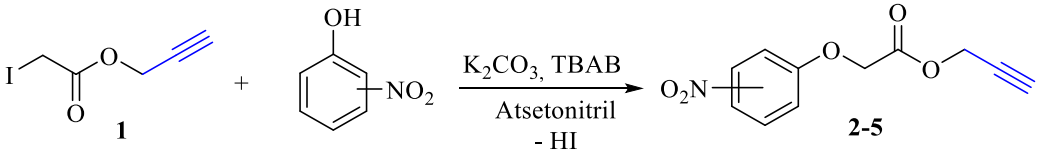
(1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil 2-(2,4-dinitrofenoksi)atsetat sintezi (9)

Yuqorida keltirilgan usul orqali 1.0 g (0.005 mol) orto-bromfenilazid, 1.4 g (0.005 mol) prop-2-in-1-il-2-(2,4-dinitrofenoksi)atsetat, 0.10 g (0.32 mmol) mis(I)bromid va 30 ml toluol olindi. Massasi 2.0554 g (86 % unum bilan) mahsulot (**9**) olindi. Tsuyuq=110-112^{o}C. Rf 0.51 (sistema benzol : metanol – 10:1). **^{1}H YaMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.92 (2H, s, -OCH_2), 5.43 (2H, s, COO-CH_2) 7.46 (5H, м, Ar-H-6,3',4',5',6'), 8.12 (1H, dd, J_1=8.36, J_2=2.04, Ar-H-5), 8.21 (1H, s, triazol-H), 8.72 (1H, d, J=8.44, Ar-H-3). **^{13}C YaMR** ($CDCl_3$): 58.24, 66.09, 109.11, 116.85, 122.09, 122.23, 122.540, 122.98, 130.67, 133.22, 136.08, 143.059, 148.78, 157.98, 168.28. **IQ**-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3146 (Ar C-H), 3088 (C=C-H), 1738 (>C=O), 1602 (C=C), 1527 (N=N), 1483 (Ar-NO_2), 1344 (C-O-), 1221 (C-N), 1157 (C-O-C), 570 (C-Br).

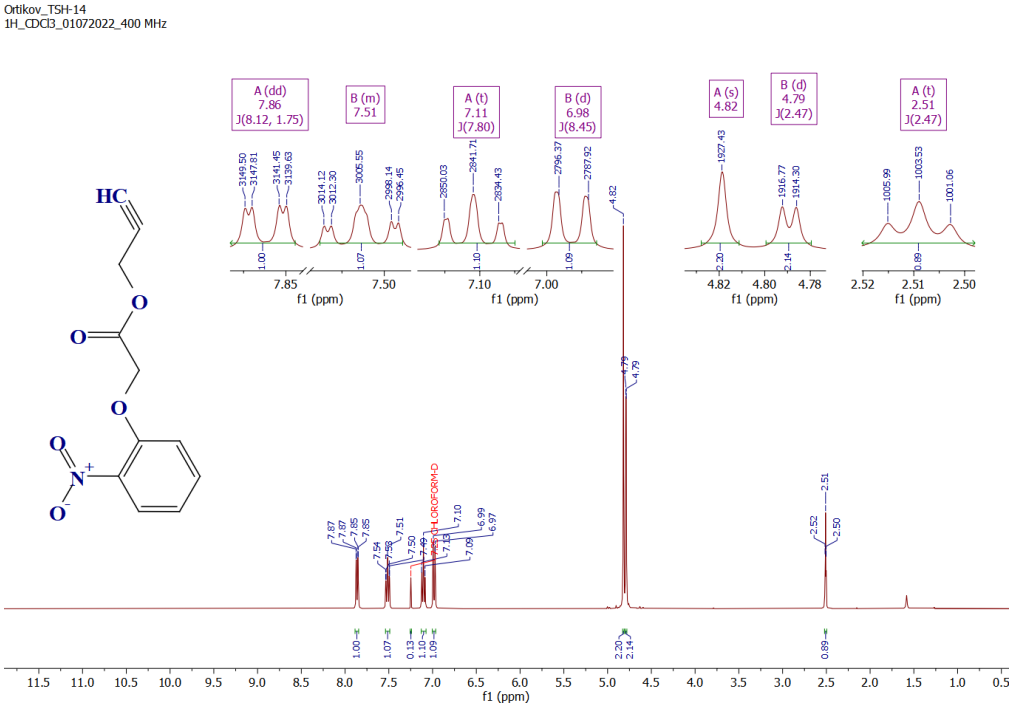
Natijalar va muhokama. Ushbu tadqiqotning asosiy maqsadi izomer nitrofenollar va monoyodsirka kislota propargil efirini o'zaro alkillash natijasida olingan izomer prop-2-in-1-il-2-fenoksi (almashingan) atsetat efirlari bilan orto-bromfenilazidning halqalanish reaksiyasini olib borish va reaksiyaning borishiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlashdan iborat edi. Buning uchun biz dastlab ishni, boshlang'ich moddalarni sintez qilishdan boshladik. Dastlab, monoyodsirka kislota propargil efir (**1**) monoyodsirka kislota va propargil spirtining eterifikasiya reaksiyasi orqali sintez qilindi. Reaksiya aralashmasidan suvni olib tashlash uchun para-toluol sulfo kislota (pTsOH) ishlatildi.



Keyin nitrofenollarning (almashingan) monoyodsirka kislotaning propargil efiri bilan alkillanish reaksiyasi amalga oshirildi. Nitrofenol izomerlaridan 2-nitro, 3-nitro, 4-nitro va -2,4-dinitrofenollar ishlatilgan. Reaksiya izomer nitrofenollar va monoyodsirka kislota aralashmasini potash va TBAB katalizatorlari ishtirokida 1:1 mol nisbatda atsetonitril eritmasida qizdirish orqali amalga oshirildi. Natijada, izomer prop-2-in-1-il-2-(nitrofenoksi)asetatlar (**2-5**) yuqori unumlarda ajratib olindi. Moddalar geksanda qayta kristallandi.



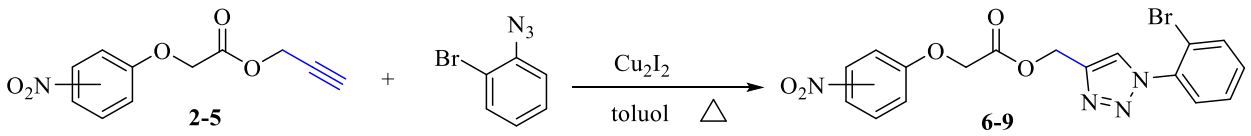
Adabiyotda sintez qilingan propargil efirlari (**2-5**) to'g'risida ma'lumot topa olmaganimiz uchun biz spektral tahlil natijalarini va eksperimental usullarni batafsil keltirishni zarur deb hisobladik. Olingan **2-5** moddalarning tuzilishi IQ va YaMR spektrlari yordamida o'rganildi. Prop-2-in-1-il-2-(2-nitrofenoksi)atsetat (2) ($CDCl_3$) ning ^{1}H YaMR spektri tahlil qilinganda, uch bog' bilan bog'langan terminal alkin protonning kimyoviy siljishi 2,51 m.u. sohada (1H, t, J=2.47) bir protonli triplet shaklida, 4.79 m.u. sohada terminal uchbog' bilan bog'langan metilen guruhi (2H, d, J=2.47) ikki protonli dublet ko'rinishida namoyon bo'ladi, karboksil guruhi va kislorod bilan bog'langan metilen guruhi signali esa 4.82 m.u. sohada (2H, s, -OCH_2) ikki protonli singlet shaklida namoyon bo'ladi (1-rasm). Benzol halqasi molekulasidagi protonlar esa 6.98 m.u. sohada (1H, d, J = 8.45, H - 6) bir protonli dublet holida, 7.11 m.u. sohada (1H, t, J=7.8, H- 5) bir protonli triplet, 7.51 m.u. (1H, m, H-4) va 7.86 m.u. sohalarda multiplet singlet holida va 7.86 m.u. sohada (1H, dd, J_1=8.12, J_2=1.75 H-3) bir protonli dublet-dublet shaklida kimyoviy siljishga ega ekanligini ko'rishimiz mumkin.



1-rasm. Prop-2-in-1-il-2-(2-nitrofenoksi)atsetatning ^{1}H YaMR spektri

2-moddaning IQ spektrida terminal alkin (C≡C-H) funksional guruhining xarakterli yutilish chastotalari 3264 sm^{-1} sohada, aromatik uglerod-vodorod (Ar C-H) bog'i 3084 sm^{-1} sohada, uch bog' saqlagan uglerod-uglerod (- C≡C -) bog'iga tegishli yutilish chastotalari esa 2134 sm^{-1} sohada, karbonil guruhi 1768 sm^{-1} (>C=O) sohada, aromatik halqadagi nitroguruh 1514 sm^{-1} sohada (Ar-NO_2), uglerod-kislorod(-C-O) yutilish sohasi 1204 sm^{-1} kimyoviy siljishga ega. Qolgan efirlarning tuzilishi (**3-5**) ham IQ va YaMR spektrlari yordamida o'rganildi va tahlil qilindi. Olingan spektrlarning natijalari ushbu moddalarning tegishli birikmalarga mos kelishini to'liq isbotlaydi.

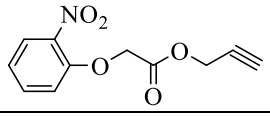
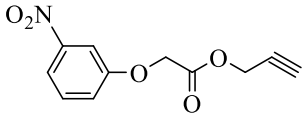
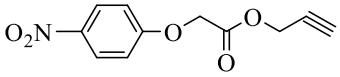
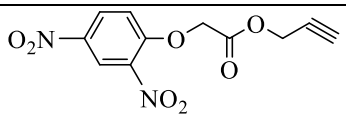
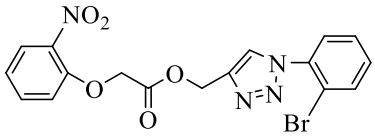
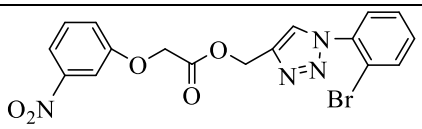
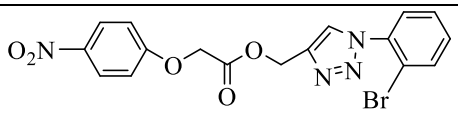
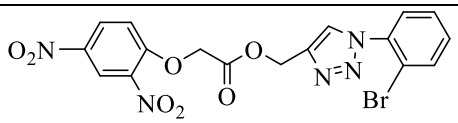
Tadqiqotlarni keyingi bosqichida biz orto-bromofenil azid (**2-5**) bilan izomer prop-2-in-1-il-2-(nitro-fenoksi) asetatlarning katalitik halqalanish reaktsiyalarini olib bordik. Reagentlar aralashmasini 1:1 nisbatda toluol eritmasida mis (I) yodid katalizatori ishtirokida 110°C haroratda (toluolning qaynash harorati) 6 soat davomida qizdirish orqali reaksiya olib borildi.



Reaksiya aralashmasi sovutildi, hosil bo'lgan cho'kma filtrlandi, quritildi va fizik konstantalar o'rganiladi (1-jadval). Natijada 1H-1,2,3-triazollarning (**5-9**) yangi 1,4-izomer hosilalari yuqori unumlar bilan olindi. Aytish mumkinki, oldingi tadqiqotlarimizda biz katalizatorlar va erituvchilarning ushbu halqalanish reaksiyalariga ta'sirini o'rgangan edik [17-18]. Muqobil sharoit sifatida toluol eritmasida mis (I) galogenid katalizatori ishtirokida amalga oshiriladigan usul tanlandi.

1-Jadval. Sintez qilingan moddalarning (2-9) ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

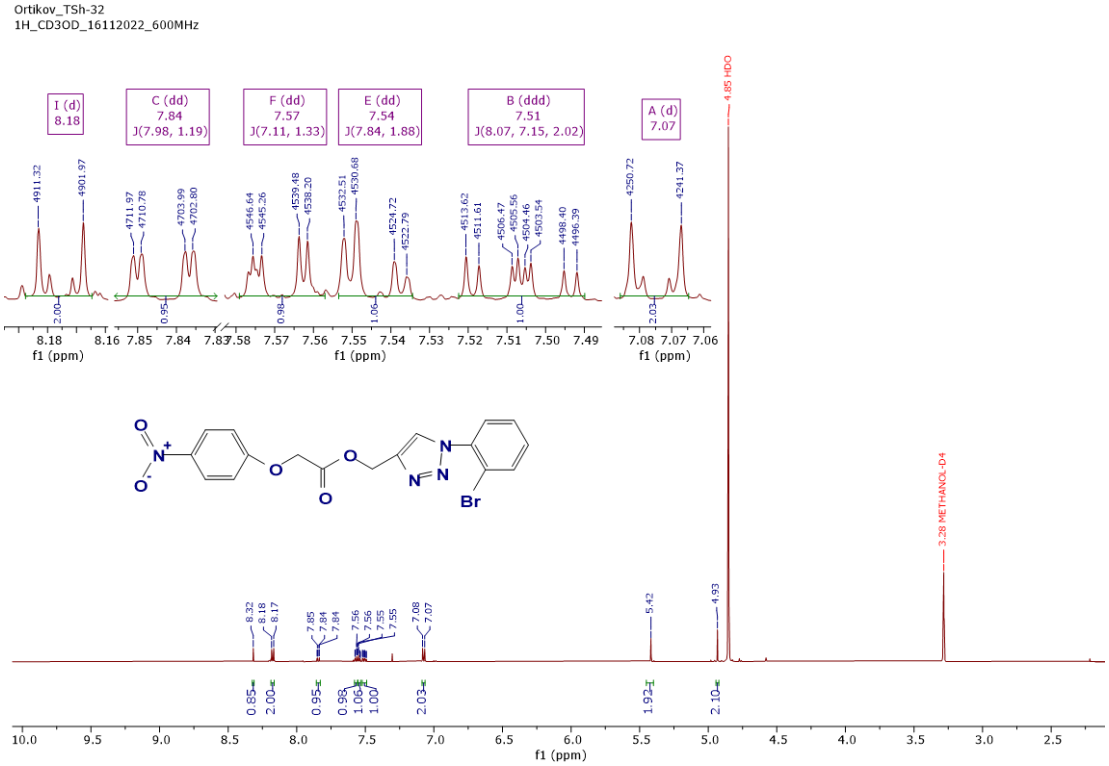
№	Struktura formulasi	Rf (benzol: metanol – 10:1	uq. har., °C	um, %

2		0.73	48-50	78
3		0.48	88-90	95
4		0.71	118-120	82
5		0.76	84-86	81
6		0.73	104-106	78
7		0.48	79-80	88
8		0.55	84-86	80
9		0.51	110-112	86

Olingan triazol hosilasi (1-(2-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil 2-(4-nitrofenoksi)atsetatning (**8**) tuzilishi ^{1}H YaMR va ^{13}C YaMR spektrlari yordamida tahlil qilindi. Uning 1H YaMR-spektrida (CDCl3) karboksil guruh va fenoksi guruh orasidagi metilen guruh 4.93 m.u. da ikki protonli singlet holida tegishli kimyoviy siljishga (2H, s, -OCH_2), triazol halqasini bog‘lab turuvchi metilen guruhi protonlari 5.42 m.u.da ikki protonli singlet holida tegishli kimyoviy siljishga (2H, s, COO-CH_2) ega bo‘lganini ko‘rishimiz mumkin (2-rasm).

Molekuladagi benzol halqasi protonlari 7.07 m.u. (2H, d, J=9.05, Ar-H-2,6) sohada ikki protonli dublet, 7.51 m.u. (1H, ddd, J_1=8.07, J_2=7.15, J_3=2.02, Ar-H-4’) sohada bir protonli dublet-dublet-dublet, 7.54 m.u. (1H, dd, J_1=7.54, J_2=1.88, Ar-H-5’) sohada bir protonli dublet-dublet, 7.57 m.u. (1H, dd, J_1=7.11, J_2=1.33, Ar-H-6’) sohada bir protonli dublet-dublet, 7.84 m.u. (1H, dd, J_1=7.98, J_2=1.19, Ar-H-3’) sohada bir protonli dublet-dublet, 8.18 m.u. (2H, d, J=9.05, Ar-H-3,5) sohada ikki protonli dublet holida kimyoviy siljishga ega. Triazol halqasidagi proton (C-H) bir protonli singlet holida (1H, s) kuchsiz 8.32 m.u. sohada kimyoviy siljishga ega ekanligini ko‘rish mumkin.

8-Moddaning IQ spektrlarini tahlil qilganda, aromatik halqadagi C-H aril bog‘ining yutilish chastotalari 3153 sm^{-1} da, triazol halqasining uglerod-vodorod bog‘i (C=C-H) 3045 sm^{-1} bo‘lgan sohada, karbonil guruhiga tegishli (>C=O) 1760 sm^{-1}da, uglerod-uglerod qo‘sh bog‘ining tebranishlari (C=C) 1610 sm^{-1}, N=N qo’sh bog‘ining tebranishlari 1591 sm^{-1} sohada, aromatik halqadagi nitroguruh (Ar-NO_2) 1201 sm^{-1} sohada signalni namoyon qiladi, 1170 sm^{-1} mintaqadagi uglerod-kislorod-uglerod (C-O-C) bog‘lariga xos yutilish sohalarida valent tebranishlari aniqlandi.



2-rasm. (1-(2-bromfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil,2-(4-nitrofenoksi) atsetatning (8) 1H YaMR spektri

Qolgan 1,2,3-triazol hosilalari (**6-9**) tuzilmalari IQ va YaMR spektroskopiyasi bilan o‘rganildi va tahlil qilindi. Olingan spektral natijalarga asoslanib, ushbu moddalarning strukturaviy muvofiqligi to‘liq isbotlandi. Sintez qilingan triazol hosilalari yangi birikmalar bo‘lib, hozirgi vaqtda bu moddalarning biologik faolligi o‘rganilmoqda.

Xulosa. Yumshoq sharoitda almashingan nitrofenollarni monoyodsirka kislotaning propargil efiri bilan alkillash natijasida izomer prop-2-in-1-il-2-(nitrofenoksi) asetatlar sintez qilingan. Olingan propargil asetat efirlarining orto-bromfenil azid bilan o‘zaro halqalanishi natijasida 1H-1,2,3-triazollarning yangi hosilalari ajratib olingan. Ushbu tadqiqotlar maqsadli sintez reaksiyalarida muvaffaqiyatli qo‘llanilishi mumkin. Ushbu usullarning soddaligi va qulayligi ularning bir qator afzalliklarga ega ekanligini anglatadi.

Adabiyotlar

1. Ferreira SB, Sodero ACR, Cardoso MFC, Lima ESL, Kaiser CR, et al. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as α-glucosidases inhibitors // J Med Chem.-2010. -Vol. 53. -P. 2364-2375.
2. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluga AF, Vesga O In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products // Int J Antimicrob Agents. -2017. -Vol. 49. -P. 189-197.
3. Choi HG, Jun HW, Kim DD, Sah H, Yoo BK, et al. Simultaneous determination of cefatrizine and clavulanic acid in dog plasma by HPLC // J Pharm Biomed Anal. -2004. -Vol. 35. -P. 221-231.
4. Kothare S, Kluger G, Sachdeo R, Williams B, Olhaye O, et al. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox-Gastuat syndrome: phase III trial results and the real world clinical data // Seizure. -2017.-Vol 47. -P. 25-33.

5. Menendez C, Gau S, Lherbet C, Rodriguez F, Inard C, et al. Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents //Eur J Med Chem. -2011. -Vol. 46. -P. 5524-5531.
6. Wang Q, Zhang J, Damu GLV, Wan K, Zhang HZ, et al. Synthesis and biological activities of thio-triazole derivatives as novel antibacterial and antifungal agents // Sci China Chem. -2012. -Vol. 55. –P. 2134-2153.
7. Nadeem H, Mohsin M, Afzaal H, Riaz S, Zahid A, et al. Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thols // Adv Microbiol. 2013. -Vol. 3. -P. 366-375.
8. Asif M. A mini review on antimalarial activities of biologically active substituted triazole derivatives // Int J Adv Res Chem Sci. -2014 Vol. 1 22-28.
9. Li L, Zhang Z. Development and applications of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CUAAC) as a bioorthogonal reaction // Molecules -2016.-Vol. 21. –P. 1-22
10. Martinelli M., Milcent T., Ongeri S., Crousse B. Synthesis of new triazole-based trifluoromethyl scaffolds // Beilstein Journal of Organic Chemistry. -2008. -Vol. 4. No. 19. –P. 1–4.
11. Wu L., Yan B., Yang G., Chen Y. Green synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles via click chemistry in water // Heterocycl. Commun. -2013. -Vol. 19 (6). -P. 397-400.
12. Willber D. Castro-Godoy., Adri´ an A. Heredia., Luciana C. Schmidt and Juan E.A. A straight forward and sustainable synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via visible-light promoted copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC). // RSC. Adv. -2017. -Vol. 7. -P. 33967–33973.
13. Thiago F. B., Rosemeire B. A., Róbson R. T., Rossimiriam P. de F., Thays G. P., Silma F.S., Aline A. S and Alberto de J.S. Synthesis and Phytotoxic Activity of 1,2,3-Triazole Derivatives // J. Braz. Chem. Soc. -2013. -Vol. 24. No. 6. -P. 953-961.
14. Faraz K.M., Garima V., Wasim A., Akranth M., Mumtaz A.M., Mymoona A., et al. Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole
Derivatives // International Journal of Drug Development and Research. -2017. -Vol. 9. -P. 22-25
15. Махсумов А.Г., Абдугафуров И.А., Мадиханов Н.1,3-Диполярное циклопри соединение фенилазида к 3-(2-R-фенокси)-1- пропинам и ИК-, ПМР- спектры изомеров 1,2,3-триазолов // Журн.орг.хим.-1987. -Т. 23,-№ 9. - С. 1986-1990.
16. Мадиханов Н., Жураев А.Дж., Абдугафуров И.А., Махсумов А.Г., Зокиров У.Б. Патент. Яллиғланишга қарши«Фентриазолин» суртма дориси. -УзР. ІАР. -№ 01960. -2000.
17. Usmonova S.G. Maxsumov A.G., Abdugafurov I.A., Ortiqov I.S. «Almashingan orto- va para-propargiloksibenzaldegid va aromatik azidlar asosida 1,2,3-triazollar sintezi”. Tovarlar kimyosi va xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi VII-Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. ADU. 2020. 18-19.09. – B. 304-306.
18. Usmonova S.G., Ortiqov I.S., Abdugafurov I.A., Maxsumov A.G. “Para-brom fenilazid asosida 1,2,3-triazollar sintezi”. Nukus davlat pedagogika instituti. Res. Ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. 2021y.24.03.– B. 176-177.

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 5, 2024 Chemistry of Goods

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ИЗОМЕРНЫХ ПРОП-2-ИН-1-ИЛ-2-(НИТРОФЕНОКСИ) АЦЕТАТОВ И ОРТО-БРОМФЕНИЛАЗИДА

Абдухамит Гафурович Махсумов

Ташкентский химико-технологический институт, доктор химических наук, профессор кафедры химической технология переработки нефти и газа, Заслуженный изобретатель Республики Узбекистан, действительный член Академии ТАБОБАТ Узбекистана, Академик АН «Турон»

https://orcid.org/0000-0002-8535-3950

Шахноза Рахматалиевна Ходжиматова

Андижанский машиностроительный институт, Базовый докторант

https://orcid.org/0009-0003-4049-5511

E-mail: hojimatovashaxnoza27@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss5.2024.405

Ключевые слова:

пропаргиловый эфир монойодуксусной кислоты, изомерные нитрофенолы, 1,2,3-триазолы, реакции циклизации, проп-2-ин-1-ил-2-(2-нитрофенокси) ацетат

Аннотация

Синтезирован пропаргиловый эфир моноиодуксусной кислоты путем этерификации моноиодуксусной кислоты с пропаргиловым спиртом. Полученный моноиодуксусный эфир использовали для алкилирования изомерных нитрофенолов. Реакцию 1,3-биполярного циклоприсоединения синтезированных изомерных нитрофеноксиацетатной кислоты пропаргиловых эфиров с орто-бромфенилазидом проводили в присутствии катализатора. В качестве катализаторов использовались галогениды меди(I). В результате были синтезированы 1,4-изомеры производных 1,2,3-триазола. Структура полученных веществ подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Как цитировать

Махсумов, А. Г., & Ходжиматова, Ш. Р. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ИЗОМЕРНЫХ ПРОП-2-ИН-1-ИЛ-2-(НИТРОФЕНОКСИ) АЦЕТАТОВ И ОРТО-БРОМФЕНИЛАЗИДА. Журнал химии товаров и народной медицины, 3(5). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss5.2024.405

В настоящее время очень распространены исследования, проводимые с гетероциклическими соединениями на основе производных триазола. Это связано с наличием большого количества веществ, проявляющих фармакологическую и биологическую активность среди пятичленных триазольных соединений, которые содержат в составе три атома азота. Синтезированные вещества до сих пор привлекали химиков-органиков своей высокой биологической активностью, низкой токсичностью. Одним из важных вопросов является особенно успешное применение производных 1,2,3-триазола в сельском хозяйстве и медицине против различных заболеваний. В частности, среди 1,2,3-триазолов лидируют соединения с высокой активностью против простуды, микробов, рака, воспаления, лейшмании, туберкулеза, малярии [1-10]. Исследования в области 1,2,3-триазолов начались гораздо раньше, и в настоящее время исследования на основе соединений этого класса проводятся во многих странах мира.

В литературе 1,2,3-триазолы синтезировались различными способами. В то время как первый алкин – ацетилен был открыт Эдмундом Деви в 1837 году, в 1864 году Грисс

синтезировал органические азиды и описал их как новый класс соединений. Первая статья о получении 1,2,3-триазолов взаимным цикло присоединением алкинов и азидов была опубликована в конце XIX века. В первой статье, посвященной синтезу производных 1.2.3-триазола из алкинов и азидов, рассматривалась реакция взаимной циклизации фенилазида и диметилового эфира ацетилен дикарбоновой кислоты в течение 8 часов, при температуре 100ºС, под воздействием сильного светового луча в металлической ампуле [11]. В этой реакции образовался единственный изомер, поскольку алкин был симметричным. В начале 1950-60-х годов Хюсген разработал общий механизм реакции 1,3-биполярного циклоприсоединения алкинов и органических азидов. В следующем полувеке активно изучалась эта реакция [12].

Но образование смеси двух 1,4 - и 1,5-изомерных триазолов (часто трудно отличимых друг от друга) в результате реакции ассимметричных или терминальных алкинов с азидами предотвратило широкое развитие этой реакции. В начале XXI века, то есть в 2002 году, группа ученых под руководством Мельдаля и Шарплесса обнаружила, что в присутствии катализатора солей меди(I), в результате реакции циклоприсоединения терминальных алкинов и органических азидов образуется только один 1,4–изомер.

В этой реакции функция соли Cu (I) и механизм реакции были приведены и полностью обоснованы. После этого реакцию взаимного присоединения алкинов с азидами стали называть реакцией Хюсгена – Мельдаля – Шарплесса. После этого химия 1,2,3-триазолов развивалась ускоренными темпами. Через определенное время также было определено, что в реакции с катализатором солей рутения образуются только 1,5-изомеры [13-14].

В настоящее время ускоренными темпами в мире изучаются реакции синтеза и биологическая активность 1,2,3-триазолов. Это можно узнать из статей, которые были опубликованы в последние годы в авторитетных журналах. Учеными Узбекистана (Максумов А.Г. и его ученики) также осуществлен синтез и модификация 1,2,3-триазолов, в результате чего выявлен положительный противовоспалительный эффект некоторых полученных веществ [15-16]. Результаты приведенного выше литературного обзора свидетельствуют о том, что исследования по синтезу и исследованию биологической активности новых производных 1,2,3-триазолов являются актуальными.

Методы и материалы. Использовались растворители: ацетонитрил, этиловый спирт, гексан, ацетон, бензол, толуол, метанол. Структура соединений была надежно проанализирована на основе результатов, полученных с помощью современных методов ИК-, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. За ходом реакций наблюдали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). В качестве элюента использовали смесь с соотношением бензол:метанол - 10:1. Температуры плавления синтезированных соединений определяли в приборе "Mel-temp" (США).

Синтез проп-2-ин-1-ил-2-(2-нитрофенокси)ацетата (2)

В одногорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл налили 1,39 г 910 ммоль) орто-нитрофенола, 2,46 г (1 ммоль) пропаргилового эфира монойодуксусной кислоты (1), 1 г сухого поташа, 0,2 г тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ) и 40 мл ацетонитрила. Кипятили в течение 6 часов при температуре 80ºС в водяной бане, обратным холодильником. Реакционную смесь остудили, отфильтровали неорганический остаток и фильтрат налили в 100 мл холодной воды. Образованный осадок отфильтрвали, промыли в воде, высушили, получили 1,83 г (78%) продукта. Температура плавления $T_{плавл}$=48-50°C . R_f 0.73 (система бензол:метанол – 10:1). ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, т, J=2.47, CH_2-CCH), 4.79 (2H, д, J=2.47COO-CH_2), 4.82 (2H, с, -OCH_2) 6.98 м.у. (1H, д, J=8.45, H- 6) 7.11 (1H, т, J=7.8, H- 5), 7.51 (1H, м, H- 4) 7.86 (1H, дд, J_1=8.12, J_2=1.75 H-3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 53.04, 66.44, 75.95, 76.66, 115.39, 122.11, 126.05, 134.20, 140.55, 151.16, 167.16. ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3264 (C≡C-H), 3084 (Ar C-H), 2925 (CH_2), 2134 (-C≡C-), 1768 (>C=O), 1514 (Ar-NO_2), 1204 (C-O-C),

Синтез проп-2-ин-1-ил-2-(3-нитрофенокси)ацетата (3)

Вышеприведенным методом взяли 1,39 г (10 ммоль) мета-нитрофенола, 2,46 г (11 ммоль) пропаргилового эфира монойодуксусной кислоты (1), 1 г сухого поташа, 0,2 г ТБАБ и 40 мл ацетонитрила. Масса полученного вещества (7) 2,23 г., выход 95%. $T_{плавл}$=88-90 °C. Rf 0.48 (система бензол:метанол – 10:1). ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, т, J=2.47, CH_2-C<u>CH</u>), 4.76 (2H, с, -OCH_2), 4.81 (2H, д, J=2.47, COO-<u>CH_2</u>), 7.26 (1H, м, H- 6) 7.46 (1H, т, J=8.25, H- 5), 7.71 (1H, т, J=2.34, H- 2) 7.88 (1H, дд, J_1=8.19, J_2=2.14 H-4). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 53.05, 65.36, 76.00, 76.64, 109.24, 117.09, 121.88, 130.35, 149.26, 158.20, 167.36. ИК-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3249 (C≡C-H), 3102 (Ar C-H), 2939 (CH_2), 2132 (-C≡C-), 1753 (>C=O), 1527(Ar-NO_2), 1206 (C-O-C),

Синтез проп-2-ин-1-ил-2-(4-нитрофенокси)ацетата (4)

Вышеприведенным методом было взято 1.39 г (10 ммол) мета-нитрофенола, 2.46 г (11 ммол) пропаргилового эфира монойодуксусной кислоты (**1**), 1 г сухой поташ, 0.2 г ТБАБ и 40 мл ацетонитрила. Получен продукт с массой 1.915 г. и выходом 81.5% (**7**). $T_{плавл}$=118-120 °C. Rf 0.71 (система бензол:метанол – 10:1). **^{1}H ЯМР** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, т, J=2.47, CH_2-C<u>CH</u>), 4.77 (2H, с, -OCH_2), 4.81 (2H, д, J=2.47,COO-<u>CH_2</u>) 6.96 м.у. (2H, д, J=9.22, H- 2, 6) 8.20 (2H, д, J=9.22, H- 3,5), **^{13}C ЯМР** ($CDCl_3$): 53.10, 65.24, 76.05, 76.58, 114.81, 126.07, 142.50, 162.46, 167.09. **ИК**-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3290 (C≡C-H), 3117 (Ar C-H), 2944 (CH_2), 2134 (-C≡C-), 1758 (>C=O), 1502 (Ar-NO_2), 1203 (C-O-C),

Синтез проп-2-ин-1-ил-2-(2,4-динитрофенокси)ацетата (5)

Вышеприведенным методом было взято 1.84 г (10 ммол) 2,4-динитрофенола, 2.46 г (11 ммол) пропаргилового эфира монойодуксусной кислоты (**1**), 1 г сухого поташа, 0.2 г ТБАБ и 40 мл ацетонитрила. Получен продукт с массой 2.254 г. и с выходом 80.5% (**7**). $T_{плавл}$=84-86°C. Rf 0.76 (система бензол:метанол – 10:1). **^{1}H ЯМР** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, т, J=2.47, CH_2-C<u>CH</u>), 4.78 (2H, с, -OCH_2), 4.83 (2H, д, J=2.47,COO-<u>CH_2</u>) 7.18 (1H, д, J=6.81, H- 6) 7.83 (1H, д, J=8.36, H- 5), 8.24 (1H, д, J=5.44, H- 3) **^{13}C ЯМР** ($CDCl_3$): 53.31, 65.73, 75.91, 76.46, 116.37, 124.47, 131.14, 134.20, 144.19, 150.32, 167.29. **ИК**-спектр (KBr, ν, см$^{-1}$): 3267 (C≡C-H), 3301 (Ar C-H), 2127 (-C≡C-), 1762 (>C=O), 1524, 1538 (Ar-NO_2), 1211 (C-O-C),

Синтез (1-(2-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил 2-(2-нитрофенокси) ацетата (6)

В 100 мл круглодонную колбу налили 1.00 г (0.005 мол) пара-бромфенилазида, 1.175 г (0.005 мол) проп-2-ин-1-ил-2-(2-нитрофенокси) ацетата (**2**), 0.10 г (0,32 ммол) бромида меди (I) и 30.0 мл толуола. Колбу установили в масляную баню, соединили с обратным холодильником, кипятили в течение 6 часов при температуре кипения толуола (110° C). Ход реакции проверяли методом тонкослойной хроматографии. В реакционной смеси со временем образовался осадок желтого цвета. После 6 часов реакцию остановили и оставили на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали в этаноле. Получили продукт с массой 1,688 г, с выходом 78% (**6**). $T_{плавл}$=104-106°C. Rf 0.68 (система бензол: метанол – 10:1). **^{1}H ЯМР** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.87 (2H, с, -OCH_2), 5.48 (2H, с, COO-<u>CH_2</u>) 6.61 (1H, дд, J_1=8.45, J_2=2.55 Ar-H- 6), 7.36 (4H, м, Ar-H- 3',4',5',6') 7.62 (1H, т, J=8.82 Ar-H- 5), 8.13 (1H, с, триазол-H), 8.21 (1H, дд, J_1=8.81, J_2=2.32 Ar-H- 3), 8.07. **^{13}C ЯМР** ($CDCl_3$): 61.46, 64.47, 115.16, 118.20, 120.87, 122.23, 127.34, 128.93, 130.37, 131.12, 133.79, 134.68, 139.23, 140.40, 144.09, 152.78, 169.30**ИК**-спектр (KBr, ν, sm^{-1}): 3148 (Ar C-H), 3049 (C=C-H), 2944 (CH_2), 1756 (>C=O), 1611 (C=C), 1579(N=N), 1509 (Ar-NO_2), 1378 (C-O-), 1212 (C-N), 1173 (C-O-C), 582 (C-Br).

Синтез (1-(2-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил 2-(3-нитрофенокси) ацетата (7)

По вышеприведенному методу было взято 1.00 г (0.005 мол) пара-бромфенилазида, 1.175 г (0.005 мол) проп-2-ин-1-ил-2-(3-нитрофенокси) ацетата (**3**), 0.10 г (0,32 ммол) бромид

меди (I) и 30.0 мл толуола. Получен 1.905 г. продукта с выходом 88% (**7**). $T_{плавл}$=79-80 ºC. Rf 0.67 (система бензол: метанол – 10:1). **^{1}H ЯМР** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.92 (2H, c, -OCH_2), 5.43 (2H, c, COO-$\underline{CH_2}$) 7.11 (1H, дд, J_1=8.42, J_2=2.41, Ar-H-6), 7.38 (6H, m, Ar-H-2, 5, 3',4',5',6'), 7.77 (1H, dd, J_1=8.86, J_2=2.56, Ar-H-4), 8.11 (1H, s, триазол-H). **^{13}C ЯМР** ($CDCl_3$): 61.34, 64.58, 114.68, 116.72, 121.08, 122.43, 126.87, 128.67, 130.28, 131.47, 134.09, 135.07, 138.78, 141.02, 144.19, 153.06, 168.12. **ИК**-спектр (KBr, ν, $см^{-1}$): 3171 (Ar C-H), 3097 (C=C-H), 1741 (>C=O), 1617 (C=C), 1590 (N=N), 1519 (Ar-NO_2), 1355 (C-O-), 1230 (C-N), 1191 (C-O-C), 578 (C-Br).

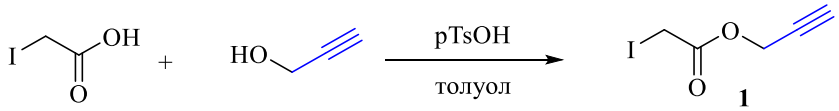
Синтез (1-(2-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил 2-(4-нитрофенокси) ацетата (8)

По вышеприведенному методу было взято 1.00 г (0.005 мол) пара-бромфенилазида, 1.175 г (0.005 мол) проп-2-ин-1-ил-2-(4-нитрофенокси) ацетата (**4**), 0.10 г (0,32 ммол) бромида меди (I) и 30.0 мл толуола. Масса полученного продукта 1.732 г., выход 80 % (**8**). $T_{плавл}$=84-86ºC. Rf 0.55 (система бензол: метанол – 10:1). **^{1}H ЯМР** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.93 (2H, c, -OCH_2), 5.42 (2H, c, COO-$\underline{CH_2}$) 7.07 (2H, д, Ar-H- 2,6), 7.51 (1H, ддд, J_1=8.07, J_2=7.15, J_3=2.02, Ar-H-4'), 7.54 (1H, дд, J_1=7.84, J_2=1.88, Ar-H-3'), 7.57 (1H, дд, J_1=87.11, J_2=1.33, Ar-H-5'), 7.84 (1H, дд, J_1=7.98, J_2=1.19, Ar-H-6'), 8.18 (2H, д, J=9.05, Ar-H-3,5), 8.32 (1H, c, триазол-H). **^{13}C ЯМР** ($CDCl_3$): 57.54, 64.93, 114.75, 118.85, 125.41, 126.93, 128.22, 128.62, 131.78, 133.75, 136.35, 142.13, 163.03, 168.24. **ИК**-спектр (KBr, ν, sm^{-1}): 3160 (Ar C-H), 3090 (C=C-H), 2936 (CH_2), 1767 (>C=O), 1610 (C=C), 1592 (N=N), 1510 (Ar-NO_2), 1338 (C-O-), 1201 (C-N), 1170 (C-O-C), 577 (C-Br).

Синтез (1-(2-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил 2-(2,4-динитро фенокси)ацетата (9)

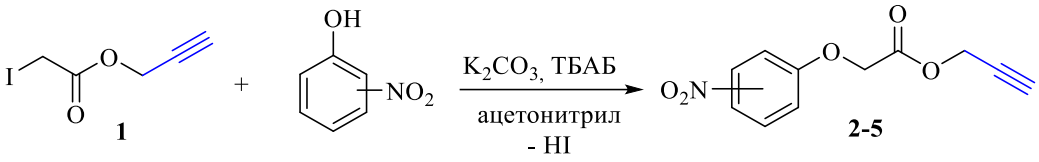
По вышеприведенному методу было взято 1.00 г (0.005 мол) пара-бромфенилазида, 1.40 г (0.005 мол) проп-2-ин-1-ил-2-(2,4-динитрофенокси) ацетата (**3**), 0.10 г (0,32 ммол) бромида меди (I) и 30.0 мл толуола. Получен продукт массой 2.055 г. и с выходом 86 % (**9**). $T_{плавл}$=110-112ºC. Rf 0.51 (система бензол: метанол – 10:1). ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): 4.92 (2H, c, -OCH_2), 5.43 (2H, c, COO-$\underline{CH_2}$) 7.46 (5H, м, Ar-H-6,3',4',5',6'), 8.12 (1H, дд, J_1=8.36, J_2=2.04, Ar-H-5), 8.21 (1H, c, триазол-H), 8.72 (1H, д, J=8.44, Ar-H-3). **^{13}C ЯМР** ($CDCl_3$): 58.24, 66.09, 109.11, 116.85, 122.09, 122.23, 122.540, 122.98, 130.67, 133.22, 136.08, 143.059, 148.78, 157.98, 168.28. **ИК**-спектр (KBr, ν, sm^{-1}): 3146 (Ar C-H), 3088 (C=C-H), 1738 (>C=O), 1602 (C=C), 1527 (N=N), 1483 (Ar-NO_2), 1344 (C-O-), 1221 (C-N), 1157 (C-O-C), 570 (C-Br).

Результаты и их обсуждение. Основной целью данного исследования было проведение реакции циклоприсоединения орто-бромфенилазида с изомерными проп-2-ин-1-ил-2-фенокси (замещенных) ацетатными эфирами, полученным на основе взаимодействия изомерных нитрофенолов с пропаргиловым эфиром йодоуксусной кислоты, и выявление факторов влияющий на ход реакции. Для этого мы начали работу с синтеза исходных веществ. Первоначально реакцией этерификации монойодуксусной кислоты и пропаргилового спирта был синтезирован монойод-пропаргилацетатный эфир (1). Для удаления воды из реакционной смеси использовали пара-толуол сульфокислоту (pTsOH)



1

Затем была проведена реакция алкилирования нитрофенолов (замещенных) пропаргиловым эфиром монойодоуксусной кислоты. Из изомеров нитрофенолов использовали 2-нитро, 3-нитро, 4-нитро, -2,4-динитрофенолы. Реакцию проводили путем нагревания смеси изомерных нитрофенолов и монойодоуксусной кислоты в соотношении 1:1 моль в растворе ацетонитрила, в присутствии катализаторов поташа и ТБАБ. В результате изомерные проп-2-ин-1-ил-2-(нитрофенокси) ацетаты (2-5) были выделены с высоким выходом. Вещества перекристаллизовали в гексане.



В связи с тем, что мы не смогли найти данные о синтезированных пропаргиловых эфиров (**2-5**) в литературе, мы сочли необходимым подробно изложить результаты спектрального анализа и методы экспериментов. Структура полученных веществ **2-5** была изучена с помощью ИК- и ЯМР-спектров. В спектре ^{1}H ЯМР проп-2-ин-1-ил-2- (2-нитрофенокси) ацетата (**2**) ($CDCl_3$) можно наблюдать химический сдвиг концевого подвижного протона, связанного с тройной связью в области 2.51 м.у. (1H, т, J=2.47), который проявляет сигнал в виде однопротонного триплета, метиленовая группа связанная с концевой тройной связью в области 4,79 м.д. (2H, д, J=2.47) проявляет сигнал в виде двухпротонного дублета, метиленовая группа связанная с карбоксильной группой и кислородом в области 4,82 м.д. (2H, с, -OCH_2) проявляет сигнал в виде двухпротонного синглета (рис.1). Протоны в молекуле бензольного кольца имеют химический сдвиг в области 6,98 м.д. (1H, д, J =8,45, H - 6) в виде однопротонного дублета, в области 7,11 м.д. (1H, т, J=7.8, H- 5) однопротонного триплета, в области 7,51 м.д. (1H, м, H- 4) в виде однопротнного мультиплета, в области 7,86 м.д. (1H, дд, J_1=8.12, J_2=1.75 H-3) в виде однопротонного дублет-дублета.

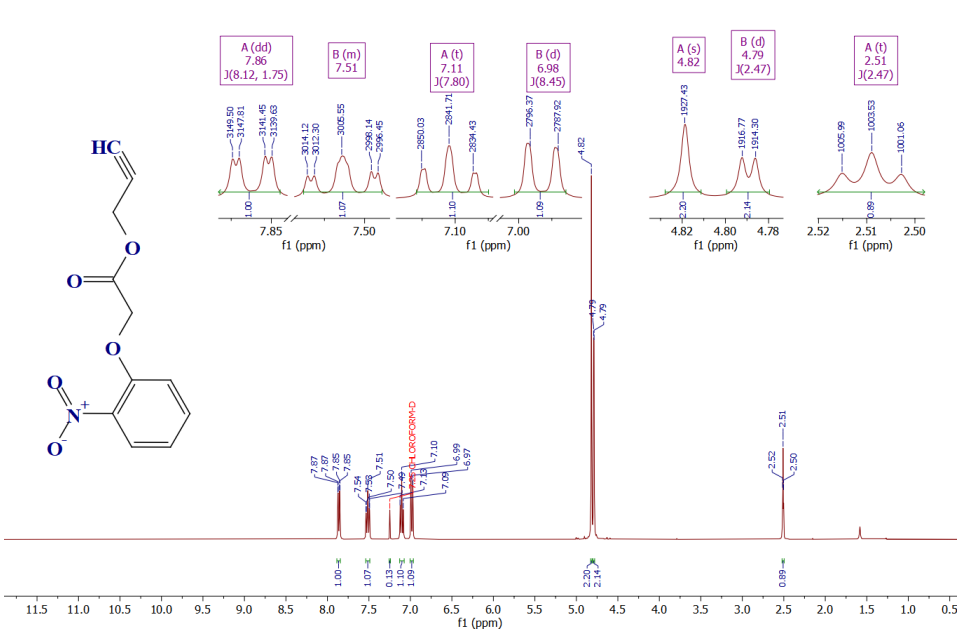
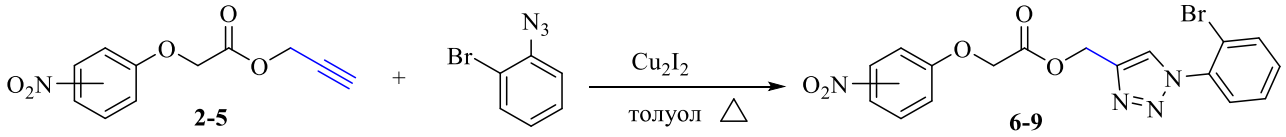


Рисунок 1. Спектр ^{1}H ЯМР проп-2-ин-1-ил 2-(2-нитрофенокси)ацетата (2)

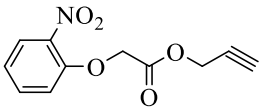
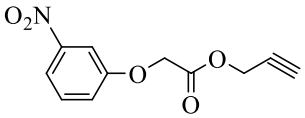
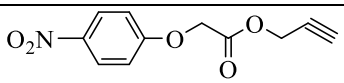
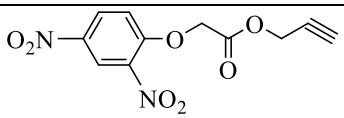
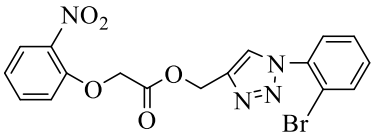
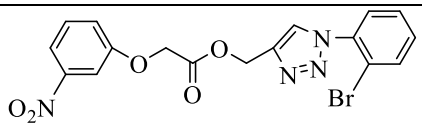
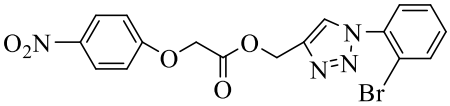
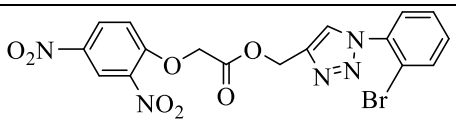
В ИК-спектре вещества 2 можно наблюдать характерные частоты поглощения функциональной группы концевого алкина (C≡C- H) в области 3264 см-1, в области 3084 см-1 ароматической углерод-водородной (Ar C-H) связи, в области 2925см-1 метиленовой (CH2) группы, углерод-углеродной тройной связи (- C≡C -) в области 2134 см-1, в области 1768 см-1 колебания карбонильной группы (>C=O), в области 1514 см-1 нитрогруппы у ароматического кольца (Ar-NO2), в области 1204 см-1 полосы поглощения углерод-кислород-углеродной (C-O-C) связи. Структура остальных эфиров (3-5) также была изучена и проанализирована с помощью ИК-, ЯМР-спектров. Результаты полученного спектра полностью доказывают, что эти вещества соответствуют соответствующим структурам. На

следующем этапе мы провели реакции каталитической циклизации изомерных проп-2-ин-1-ил-2-(нитро-фенокси)ацетатов с орто-бромфенилазидом (2-5). Реакцию проводили путем нагревания смеси реагентов в соотношении 1:1 в растворе толуола в присутствии катализатора иодида меди(I) при температуре 110оС (температура кипения толуола) в течение 6 часов.



Реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровали, высушили и изучали физические константы (таблица 1). В результате были получены новые 1,4–изомерные производные 1H-1,2,3-триазолов (**5-9**) с более высоким выходом. Можно сказать, что в наших предыдущих исследованиях мы изучали влияние катализаторов и растворителей на эти реакции циклизации [17-18]. В качестве альтернативных условий был выбран метод, который проводится в присутствии катализатора галогенида меди(I) в растворе толуола.

Таблица 1. Вход синтезированных веществ, некоторые их физические величины

№	Структурная формула	Rf (бензол: метанол – 10:1	Темп.плавл., °C	Выход, %
2		0.73	48-50	78
3		0.48	88-90	95
4		0.71	118-120	82
5		0.76	84-86	81
6		0.73	104-106	78
7		0.48	79-80	88
8		0.55	84-86	80
9		0.51	110-112	86

Структуру полученного производного триазола (1-(2-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил) метил-2-(4-нитрофенокси) ацетата (**8**) анализировали с помощью ^{1}H ЯМР- и ^{13}C ЯМР-спектров. В его ^{1}H–ЯМР спектре ($CDCl_3$) мы можем видеть химический сдвиг в области 4.93 и 5.42 м.д в виде двухпротонного синглета (4.93 2H, с, -O$\underline{CH_2}$; 5.42 2H, с, -COO-$\underline{CH_2}$),

относящиеся фенильной группе и протонам метиленовой группы, связывающий триазольное кольцо (рис.2). Протоны бензольных колец в молекуле в области 7,07 м.д. (2H, д, J=9.05, Ar-H- 2, 6), 7.51 м.д. (1H, ддд, J_1=8.07, J_2=7.15, J_3=2.02, Ar-H- 4') 7.54 м.д. (1H, дд, J_1=7.54, J_2=1.88, Ar-H- 5'), 7.57 м.д. (1H, дд, J_1=7.11, J_2=1.33, Ar-H- 6'), 7.84 м.д. (1H, дд, J_1=7.98, J_2=1.19, Ar-H- 3'), 8.18 м.д. (2H, д, J=9.05, Ar-H- 3, 5) имеют химический сдвиг в виде одно, двухпротонного дублет и дублет-дублета. Протон триазольного кольца (C-H) проявляет слабый сигнал в виде однопротонного синглета в области 8,32 м.д.

При анализе ИК-спектров вещества **8**, колебания ароматической углерод-водородной связи (Ar C-H) проявляют частоты в области 3153 $см^{-1}$, колебания углерод-водородной связи триазольного кольца (C=C-H) в области 3045 $см^{-1}$, колебания карбонильной группы (>C=O) проявляют частоты поглощения в области 1760 $см^{-1}$, колебания двойной связи углерод-углерод (C=C) в области 1610 $см^{-1}$, колебания связи (N=N) проявляют частоты поглощения в области 1591 $см^{-1}$, нитрогруппа при ароматическом кольце (Ar-NO_2) в области 1510 $см^{-1}$, колебания связи углерод-азот (C-N) проявляют сигнал в области 1201 $см^{-1}$, колебания связи углерод-кислород-углерод (C-O-C) в области 1170 $см^{-1}$ обладают частотами поглощения.

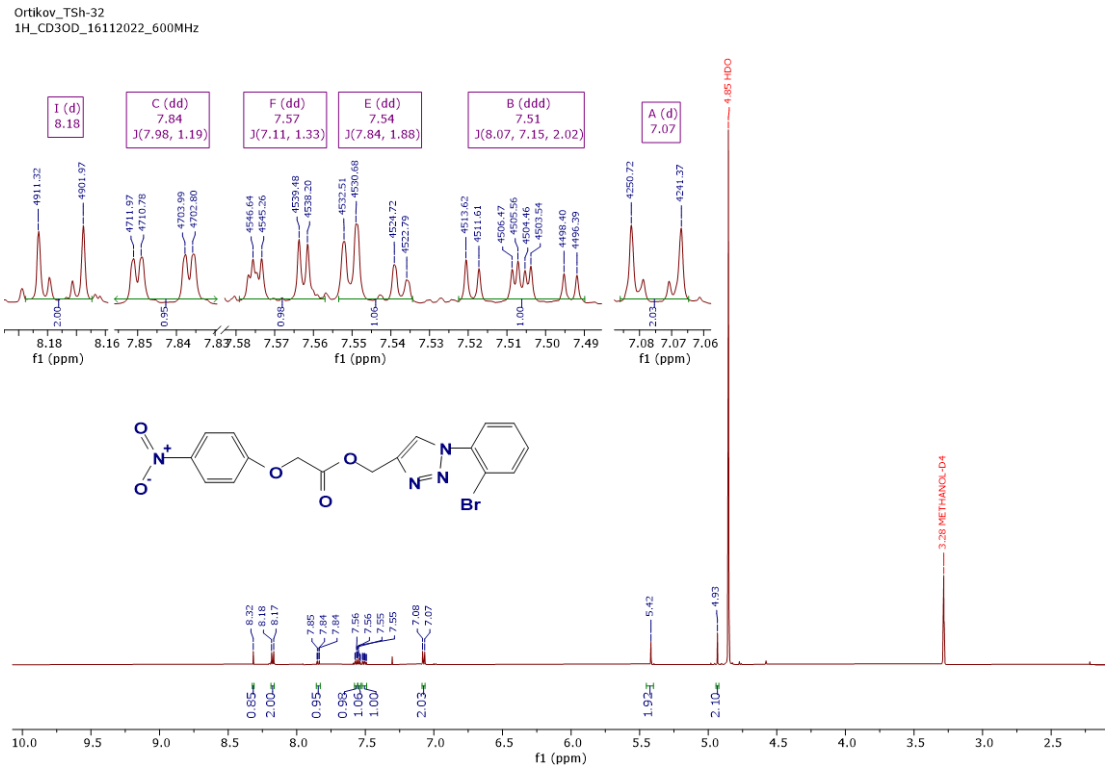


Рисунок 2. Спектр ^{1}H ЯМР (1-(2-бромфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил2-(4-нитрофенокси)ацетата (8)

При анализе ИК-спектров вещества **8**, колебания ароматической водород-водородной связи (Ar C-H) проявляют частоты в области 3153 $см^{-1}$, колебания углерод-водородной связи триазольного кольца (C=C-H) в области 3045 $см^{-1}$, колебания карбонильной группы (>C=O) проявляют частоты поглощения в области 1760 $см^{-1}$, колебания двойной связи углерод-углерод (C=C) в области 1610 $см^{-1}$, колебания связи (N=N) проявляют частоты поглощения в области 1591 $см^{-1}$, нитрогруппа при ароматическом кольце (Ar-NO_2) в области 1510 $см^{-1}$, колебания связи углерод-азот (C-N) проявляют сигнал в области 1201 $см^{-1}$, колебания связи углерод-кислород-углерод (C-O-C) в области 1170 $см^{-1}$ обладают частотами поглощения.

Строения остальных производных 1,2,3-триазола (**6-9**) изучены и проанализированы методами ИК, и ЯМР-спектроскопии. По полученным результатам спектров, было полностью доказано структурное соответствие этих веществ. Синтезированные производные триазола являются новыми соединениями, и биологическая активность этих веществ в настоящее время изучается.

Выводы. Алкилированием в мягких условиях замещенных нитрофенолов с пропаргиловым эфиром монойодуксусной кислоты (**1**) были синтезированы изомеры проп-2-ин-1-ил-2-(нитрофенокси) ацетатов. В результате взаимного циклирования полученных эфиров пропаргилацетата с орто-бромфенилазидом были выделены новые производные 1H-1,2,3-триазолов (**6-9**). Эти исследования могут быть успешно применены в реакциях целенаправленного синтеза. Простота и удобство этих методов означает, что они обладают рядом преимуществ.

Литература

1. Ferreira SB, Sodero ACR, Cardoso MFC, Lima ESL, Kaiser CR, et al. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as α-glucosidases inhibitors // J Med Chem.-2010. -Vol. 53. -P. 2364-2375.
2. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluga AF, Vesga O In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products // Int J Antimicrob Agents. -2017. -Vol. 49. -P. 189-197.
3. Choi HG, Jun HW, Kim DD, Sah H, Yoo BK, et al. Simultaneous determination of cefatrizine and clavulanic acid in dog plasma by HPLC // J Pharm Biomed Anal. -2004. -Vol. 35. -P. 221-231.
4. Kothare S, Kluger G, Sachdeo R, Williams B, Olhaye O, et al. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox-Gastuat syndrome: phase III trial results and the real world clinical data // Seizure. -2017.-Vol 47. -P. 25-33.
5. Menendez C, Gau S, Lherbet C, Rodriguez F, Inard C, et al. Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents //Eur J Med Chem. -2011. -Vol. 46. -P. 5524-5531.
6. Wang Q, Zhang J, Damu GLV, Wan K, Zhang HZ, et al. Synthesis and biological activities of thio-triazole derivatives as novel antibacterial and antifungal agents // Sci China Chem. -2012. -Vol. 55. –P. 2134-2153.
7. Nadeem H, Mohsin M, Afzaal H, Riaz S, Zahid A, et al. Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thols // Adv Microbiol. 2013. -Vol. 3. -P. 366-375.
8. Asif M. A mini review on antimalarial activities of biologically active substituted triazole derivatives // Int J Adv Res Chem Sci. -2014 Vol. 1 22-28.
9. Li L, Zhang Z. Development and applications of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CUAAC) as a bioorthogonal reaction // Molecules -2016.-Vol. 21. –P. 1-22
10. Martinelli M., Milcent T., Ongeri S., Crousse B. Synthesis of new triazole-based trifluoromethyl scaffolds // Beilstein Journal of Organic Chemistry. -2008. -Vol. 4. No. 19. –P. 1–4.
11. Wu L., Yan B., Yang G., Chen Y. Green synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles via click chemistry in water // Heterocycl. Commun. -2013. -Vol. 19 (6). -P. 397-400.
12. Willber D. Castro-Godoy., Adri´ an A. Heredia., Luciana C. Schmidt and Juan E.A. A straight forward and sustainable synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via visible-light promoted copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC). // RSC. Adv. -2017. -Vol. 7. -P. 33967–33973.
13. Thiago F. B., Rosemeire B. A., Róbson R. T., Rossimiriam P. de F., Thays G. P., Silma F.S., Aline A. S and Alberto de J.S. Synthesis and Phytotoxic Activity of 1,2,3-Triazole Derivatives // J. Braz. Chem. Soc. -2013. -Vol. 24. No. 6. -P. 953-961.
14. Faraz K.M., Garima V., Wasim A., Akranth M., Mumtaz A.M., Mymoona A., et al. Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole

Derivatives // International Journal of Drug Development and Research. -2017. -Vol. 9. -P. 22-25
15. Махсумов А.Г., Абдугафуров И.А., Мадиханов Н.1,3-Диполярное циклопри соединение фенилазида к 3-(2-R-фенокси)-1- пропинам и ИК-, ПМР- спектры изомеров 1,2,3-триазолов // Журн.орг.хим.-1987. -Т. 23,-№ 9. - С. 1986-1990.
16. Мадиханов Н., Жураев А.Дж., Абдугафуров И.А., Махсумов А.Г., Зокиров У.Б. Патент. Яллиғланишга қарши«Фентриазолин» суртма дориси. -УзР. ІАР. -№ 01960. -2000.
17. Usmonova S.G. Maxsumov A.G., Abdugafurov I.A., Ortiqov I.S. «Almashingan orto- va para-propargiloksibenzaldegid va aromatik azidlar asosida 1,2,3-triazollar sintezi". Tovarlar kimyosi va xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi VII-Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. ADU. 2020. 18-19.09. – B. 304-306.
18. Usmonova S.G., Ortiqov I.S., Abdugafurov I.A., Maxsumov A.G. "Para-brom fenilazid asosida 1,2,3-triazollar sintezi". Nukus davlat pedagogika instituti. Res. Ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. 2021y.24.03.– B. 176-177.

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 5, 2024 Chemistry of Goods

CATALYTIC CYCLIZATION OF ISOMERIC PROP-2-YN-1-IL-2-(NITROPHENOXY) ACETATES AND ORTHO-BROMOPHENYLAZIDE

Abdukhamit G. Makhsumov

Tashkent chemical-technological Institute, Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemical Technology of Oil and Gas Processing, Honored Inventor of the Republic of Uzbekistan, active member of the Academy "TABOBAT" Uzbekistan, Academician AS "Turon"
https://orcid.org/0000-0002-8535-3950

Shakhnoza R. Khojimatova

Andijan Institute of Mechanical Engineering, Basic doctoral student
https://orcid.org/0009-0003-4049-5511

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss5.2024.405

Keywords:

propargyl ester of monoiodoacetic acid, isomeric nitrophenols, 1,2,3-triazoles, cyclization reactions, prop-2-yn-1-yl-2-(2-nitrophenoxy) acetate

Annotation

Propargyl ester of monoiodoacetic acid was synthesized by esterification of monoiodoacetic acid with propargyl alcohol. The resulting monoiodoacetic ester was used for alkylation of isomeric nitrophenols. The 1,3-bipolar cycloaddition reaction of the synthesized isomeric nitrophenoxypropargyl esters with ortho-bromophenyl azide was carried out in the presence of a catalyst. Copper(I) halides were used as catalysts. As a result, 1,4-isomers of 1,2,3-triazole derivatives were synthesized. The structure of the obtained substances was confirmed by IR and NMR spectroscopy.

How to Cite

Makhsumov, A. G., & Khojimatova, S. R. CATALYTIC CYCLIZATION OF ISOMERIC PROP-2-YN-1-IL-2-(NITROPHENOXY) ACETATES AND ORTHO-BROMOPHENYLAZIDE. Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 3(5). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss5.2024.405

Currently, studies conducted with heterocyclic compounds based on triazole derivatives are very common. This is due to the presence of a large number of substances exhibiting pharmacological and biological activity among five-membered triazole compounds, which contain three nitrogen atoms. Synthesized substances have so far attracted organic chemists with their high biological activity and low toxicity. One of the important issues is the particularly successful use of 1,2,3-triazole derivatives in agriculture and medicine against various diseases. In particular, among 1,2,3-triazoles, the leading compounds are those with high activity against colds, microbes, cancer, inflammation, leishmania, tuberculosis, and malaria [1-10]. Research in the field of 1,2,3-triazoles began much earlier, and currently, studies based on compounds of this class are carried out in many countries around the world. In the literature, 1,2,3-triazoles were synthesized in various ways. While the first alkyne, acetylene, was discovered by Edmund Davy in 1837, in 1864 Griess synthesized organic azides and described them as a new class of compounds. The first article on the preparation of 1,2,3-triazoles by mutual cycloaddition of alkynes and azides was published at the end of the 19th century. The first article devoted to the synthesis of 1.2,3-triazole derivatives from alkynes and azides considered the reaction of mutual cyclization of phenyl azide and dimethyl ester of acetylene dicarboxylic acid for 8 hours at a temperature of 100 °C under the influence of a strong light beam in a metal ampoule [11]. In this reaction, a single isomer was formed, since the alkyne was symmetrical. In the early 1950-60 s, Huisgen developed a general mechanism for the reaction of 1,3-bipolar

cycloaddition of alkynes and organic azides. In the next half-century, this reaction was actively studied [12].

However, the formation of a mixture of two 1,4- and 1,5-isomeric triazoles (often difficult to distinguish from each other) as a result of the reaction of asymmetric or terminal alkynes with azides prevented the wide development of this reaction. At the beginning of the 21st century, i.e. in 2002, a group of scientists led by Meldahl and Sharpless discovered that in the presence of a copper(I) salt catalyst, only one 1,4-isomer is formed as a result of the cycloaddition reaction of terminal alkynes and organic azides.

In this reaction, the function of the Cu(I) salt and the reaction mechanism were presented and fully substantiated. After this, the reaction of the mutual addition of alkynes with azides was called the Huisgen-Meldahl-Sharpless reaction. After this, the chemistry of 1,2,3-triazoles developed at an accelerated pace. After a certain time, it was also determined that only 1,5-isomers are formed in the reaction with the catalyst of ruthenium salts [13-14].

Currently, the reactions of synthesis and biological activity of 1,2,3-triazoles are being studied at an accelerated pace in the world. This can be found in the articles that have been published in recent years in reputable journals. Scientists from Uzbekistan (Maksumov A.G. and his students) also synthesized and modified 1,2,3-triazoles, as a result of which a positive anti-inflammatory effect of some of the obtained substances was revealed [15-16]. The results of the above literature review indicate that studies on the synthesis and study of the biological activity of new derivatives of 1,2,3-triazoles are relevant.

Methods and materials. The following solvents were used: acetonitrile, ethyl alcohol, hexane, acetone, benzene, toluene, and methanol. The structure of the compounds was reliably analyzed based on the results obtained using modern IR, ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy. The course of the reactions was monitored by thin-layer chromatography (TLC). A mixture with a benzene: methanol ratio of 10:1 was used as an eluent. The melting points of the synthesized compounds were determined in a Mel-temp device (USA).

Synthesis of prop-2-yn-1-yl-2-(2-nitrophenoxy)acetate (2)

Into a 100 ml single-neck, round-bottomed flask was poured 1.39 g (910 mmol) of ortho-nitrophenol, 2.46 g (1 mmol) of propargyl ester of monoiodoacetic acid (1), 1 g of dry potash, 0.2 g of tetrabutylammonium bromide (TBAB) and 40 ml of acetonitrile. The mixture was boiled for 6 hours at 80 °C in a water bath, with a reflux condenser. The reaction mixture was cooled, the inorganic residue was filtered off and the filtrate was poured into 100 ml of cold water. The formed precipitate was filtered off, washed with water, and dried, and 1.83 g (78%) of the product was obtained. Melting point Tmelt=48-50°C. Rf 0.73 (benzene:methanol system – 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-CCH), 4.79 (2H, d, J=2.47 COO-CH_2), 4.82 (2H, s, -OCH_2) 6.98 м.u. (1H, d, J=8.45, H- 6) 7.11 (1H, t, J=7.8, H- 5), 7.51 (1H, м, H- 4) 7.86 (1H, dd, J_1=8.12, J_2=1.75 H-3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 53.04, 66.44, 75.95, 76.66, 115.39, 122.11, 126.05, 134.20, 140.55, 151.16, 167.16. **IR**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3264 (C≡C-H), 3084 (Ar C-H), 2925 (CH_2), 2134 (-C≡C-), 1768 (>C=O), 1514 (Ar-NO_2), 1204 (C-O-C).

Synthesis of prop-2-yn-1-yl-2-(3-nitrophenoxy)acetate (3)

1.39 g (10 mmol) of meta-nitrophenol, 2.46 g (11 mmol) of propargyl ester of monoiodoacetic acid (**1**), 1 g of dry potash, 0.2 g of TBAB and 40 ml of acetonitrile were taken by the above method. The mass of the obtained substance (**3**) was 2.23 g, yielding 95%. Tm = 88-90 oC. Rf 0.48 (benzene:methanol system – 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-CCH), 4.76 (2H, s, -OCH_2), 4.81 (2H, d, J=2.47, COO-CH_2), 7.26 (1H, м, H- 6) 7.46 (1H, t, J=8.25, H- 5), 7.71 (1H, t, J=2.34, H- 2), 7.88 (1H, dd, J_1=8.19, J_2=2.14 H-4). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 53.05, 65.36, 76.00, 76.64, 109.24, 117.09, 121.88, 130.35, 149.26, 158.20, 167.36. **IR**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3249 (C≡C-H), 3102 (Ar C-H), 2939 (CH_2), 2132 (-C≡C-), 1753 (>C=O), 1527(Ar-NO_2), 1206 (C-O-C).

Synthesis of prop-2-yn-1-yl-2-(4-nitrophenoxy)acetate (4)

The above method was used to take 1.39 g (10 mmol) of meta-nitrophenol, 2.46 g (11 mmol) of propargyl ester of monoiodoacetic acid (1), 1 g of dry potash, 0.2 g of TBAB and 40 ml of acetonitrile. The product was obtained with a mass of 1.915 g and a yield of 81.5% (7). Tm = 118-120 oC. Rf 0.71 (benzene:methanol system – 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-C<u>CH</u>), 4.77 (2H, c, -OCH_2), 4.81 (2H, д, J=2.47,COO-<u>CH_2</u>) 6.96 м.u. (2H, d, J=9.22, H- 2, 6) 8.20 (2H, d, J=9.22, H- 3,5). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 53.10, 65.24, 76.05, 76.58, 114.81, 126.07, 142.50, 162.46, 167.09. **IR**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3290 (C≡C-H), 3117 (Ar C-H), 2944 (CH_2), 2134 (-C≡C-), 1758 (>C=O), 1502 (Ar-NO_2), 1203 (C-O-C).

Synthesis of prop-2-yn-1-yl-2-(2,4-dinitrophenoxy)acetate (5)

The above method was used to take 1.84 g (10 mmol) of 2,4-dinitrophenol, 2.46 g (11 mmol) of propargyl ester of monoiodoacetic acid (1), 1 g of dry potash, 0.2 g of TBAB and 40 ml of acetonitrile. The product was obtained with a mass of 2.254 g and a yield of 80.5% (7). Tm = 84-86 °C. Rf 0.76 (benzene:methanol system – 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 2.53 (1H, t, J=2.47, CH_2-C<u>CH</u>), 4.78 (2H, s, -OCH_2), 4.83 (2H, d, J=2.47,COO-<u>CH_2</u>) 7.18 (1H, d, J=6.81, H- 6), 7.83 (1H, d, J=8.36, H- 5), 8.24 (1H, d, J=5.44, H- 3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 53.31, 65.73, 75.91, 76.46, 116.37, 124.47, 131.14, 134.20, 144.19, 150.32, 167.29. **IR**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3267 (C≡C-H), 3301 (Ar C-H), 2127 (-C≡C-), 1762 (>C=O), 1524, 1538 (Ar-NO_2), 1211 (C-O-C).

Synthesis of (1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(2-nitrophenoxy)acetate (6)

A 100 ml round-bottomed flask was charged with 1.00 g (0.005 mol) of para-bromophenyl azide, 1.175 g (0.005 mol) of prop-2-yn-1-yl-2-(2-nitrophenoxy)acetate (2), 0.10 g (0.32 mmol) of copper (I) bromide and 30.0 ml of toluene. The flask was placed in an oil bath, connected to a reflux condenser, and boiled for 6 hours at the boiling point of toluene (110 ° C). The reaction progress was monitored by thin-layer chromatography. A yellow precipitate formed in the reaction mixture over time. After 6 hours, the reaction was stopped and left overnight at room temperature. The precipitate was filtered, dried and recrystallized in ethanol. The product was obtained with a mass of 1.688 g, with a yield of 78% (6). Tmelt = 104-106 °C. Rf 0.68 (benzene: methanol system - 10: 1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.87 (2H, s, -OCH_2), 5.48 (2H, s, COO-<u>CH_2</u>), 6.61 (1H, dd, J_1=8.45, J_2=2.55 Ar-H- 6), 7.36 (4H, м, Ar-H- 3',4',5',6'), 7.62 (1H, t, J=8.82 Ar-H- 5), 8.13 (1H, s, triazol-H), 8.21 (1H, dd, J_1=8.81, J_2=2.32 Ar-H- 3), 8.07. **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 61.46, 64.47, 115.16, 118.20, 120.87, 122.23, 127.34, 128.93, 130.37, 131.12, 133.79, 134.68, 139.23, 140.40, 144.09, 152.78, 169.30. **IR**-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3148 (Ar C-H), 3049 (C=C-H), 2944 (CH_2), 1756 (>C=O), 1611 (C=C), 1579(N=N), 1509 (Ar-NO_2), 1378 (C-O-), 1212 (C-N), 1173 (C-O-C), 582 (C-Br).

Synthesis of (1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(3-nitrophenoxy)acetate (7)

According to the above method, 1.00 g (0.005 mol) of para-bromophenyl azide, 1.175 g (0.005 mol) of prop-2-yn-1-yl-2-(3-nitrophenoxy)acetate (3), 0.10 g (0.32 mmol) of copper (I) bromide and 30.0 ml of toluene were taken. 1.905 g of the product was obtained with a yield of 88% (7). Tm = 79-80 °C. Rf 0.67 (benzene:methanol system – 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.92 (2H, s, -OCH_2), 5.43 (2H, s, COO-<u>CH_2</u>) 7.11 (1H, dd, J_1=8.42, J_2=2.41, Ar-H-6), 7.38 (6H, m, Ar-H-2, 5, 3',4',5',6'), 7.77 (1H, dd, J_1=8.86, J_2=2.56, Ar-H-4), 8.11 (1H, s, triazol-H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 61.34, 64.58, 114.68, 116.72, 121.08, 122.43, 126.87, 128.67, 130.28, 131.47, 134.09, 135.07, 138.78, 141.02, 144.19, 153.06, 168.12. **IR**-spektr (KBr, ν, $см^{-1}$): 3171 (Ar C-H), 3097 (C=C-H), 1741 (>C=O), 1617 (C=C), 1590 (N=N), 1519 (Ar-NO_2), 1355 (C-O-), 1230 (C-N), 1191 (C-O-C), 578 (C-Br).

Synthesis of (1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(4-nitrophenoxy)acetate (8)

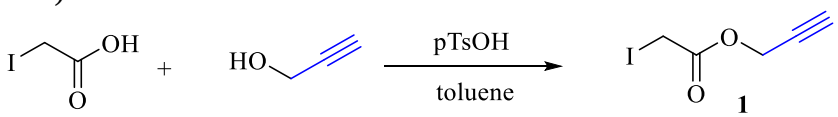
According to the above method, 1.00 g (0.005 mol) of para-bromophenyl azide, 1.175 g (0.005 mol) of prop-2-yn-1-yl-2-(4-nitrophenoxy)acetate (4), 0.10 g (0.32 mmol) of copper (I) bromide and 30.0 ml of toluene were taken. The mass of the obtained product was 1.732 g, and the yield was 80%

(8). Tm = 84-86 °C. Rf 0.55 (benzene:methanol system - 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.93 (2H, s, -OCH_2), 5.42 (2H, s, COO-$\underline{CH_2}$) 7.07 (2H, d, Ar-H- 2,6), 7.51 (1H, dd, J_1=8.07, J_2=7.15, J_3=2.02, Ar-H-4'), 7.54 (1H, dd, J_1=7.84, J_2=1.88, Ar-H-3'), 7.57 (1H, dd, J_1=87.11, J_2=1.33, Ar-H-5'), 7.84 (1H, dd, J_1=7.98, J_2=1.19, Ar-H-6'), 8.18 (2H, d, J=9.05, Ar-H-3,5), 8.32 (1H, s, triazol-H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 57.54, 64.93, 114.75, 118.85, 125.41, 126.93, 128.22, 128.62, 131.78, 133.75, 136.35, 142.13, 163.03, 168.24. **IR**-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3160 (Ar C-H), 3090 (C=C-H), 2936 (CH_2), 1767 (>C=O), 1610 (C=C), 1592 (N=N), 1510 (Ar-NO_2), 1338 (C-O-), 1201 (C-N), 1170 (C-O-C), 577 (C-Br).

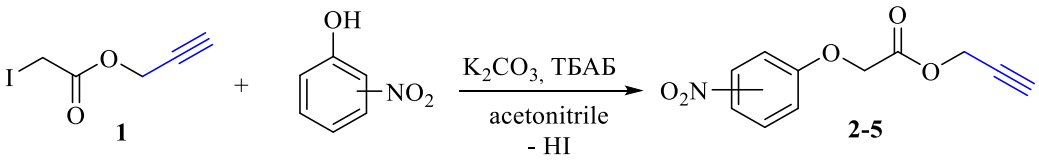
Synthesis of (1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(2,4-dinitrophenoxy)acetate (9)

According to the above method, 1.00 g (0.005 mol) of para-bromophenyl azide, 1.40 g (0.005 mol) of prop-2-yn-1-yl-2-(2,4-dinitrophenoxy) acetate (**3**), 0.10 g (0.32 mmol) of copper (I) bromide and 30.0 ml of toluene were taken. The product weighing 2.055 g and yield of 86% (9) was obtained. Tmp=110-112°C. Rf 0.51 (benzene:methanol system – 10:1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 4.92 (2H, s, -OCH_2), 5.43 (2H, s, COO-$\underline{CH_2}$) 7.46 (5H, м, Ar-H-6,3',4',5',6'), 8.12 (1H, dd, J_1=8.36, J_2=2.04, Ar-H-5), 8.21 (1H, s, triazol-H), 8.72 (1H, d, J=8.44, Ar-H-3). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): 58.24, 66.09, 109.11, 116.85, 122.09, 122.23, 122.540, 122.98, 130.67, 133.22, 136.08, 143.059, 148.78, 157.98, 168.28. **IR**-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3146 (Ar C-H), 3088 (C=C-H), 1738 (>C=O), 1602 (C=C), 1527 (N=N), 1483 (Ar-NO_2), 1344 (C-O-), 1221 (C-N), 1157 (C-O-C), 570 (C-Br).

Results and discussion. The main objective of this study was to carry out the cycloaddition reaction of ortho-bromophenyl azide with isomeric prop-2-yn-1-yl-2-phenoxy (substituted) acetate esters obtained from the interaction of isomeric nitrophenols with propargyl ester of iodoacetic acid and to identify the factors influencing the course of the reaction. For this purpose, we began our work with the synthesis of the starting materials. Initially, monoiodo-propargyl acetate ester (**1**) was synthesized by the esterification reaction of monoiodoacetic acid and propargyl alcohol. Para-toluene sulfonic acid (pTsOH) was used to remove water from the reaction mixture.



Then the alkylation reaction of nitrophenols (substituted) with propargyl ester of monoiodoacetic acid was carried out. Of the nitrophenol isomers, 2-nitro, 3-nitro, 4-nitro, -2,4-dinitrophenols were used. The reaction was carried out by heating a mixture of isomeric nitrophenols and monoiodoacetic acid in a ratio of 1:1 mol in a solution of acetonitrile, in the presence of catalysts of potash and TBAB. As a result, isomeric prop-2-yn-1-yl-2-(nitrophenoxy) acetates (**2-5**) were isolated with a high yield. The substances were recrystallized in hexane.



Since we could not find data on the synthesized propargyl esters (**2-5**) in the literature, we considered it necessary to present in detail the results of the spectral analysis and the experimental methods. The structure of the obtained substances **2-5** was studied using IR and NMR spectra. In the 1H NMR spectrum of prop-2-yn-1-yl-2-(2-nitrophenoxy) acetate (2) (CDCl3), a chemical shift of the terminal mobile proton associated with the triple bond can be observed in the region of 2.51 ppm (1H, t, J=2.47), which exhibits a signal in the form of a one-proton triplet, the methylene group associated with the terminal triple bond in the region of 4.79 ppm. (2H, d, J=2.47) shows a signal in the form of a two-proton doublet, the methylene group bound to the carboxyl group and oxygen in the region of

4.82 ppm (2H, s, -OCH_2) shows a signal in the form of a two-proton singlet (Fig. 1). Protons in the benzene ring molecule have a chemical shift in the region of 6.98 ppm (1H, d, J =8.45, H - 6) in the form of a one-proton doublet, in the region of 7.11 ppm (1H, t, J=7.8, H- 5) a one-proton triplet, in the region of 7.51 ppm (1H, m, H- 4) as a one-proton multiplet, in the region of 7.86 ppm. (1H, dd, J_1=8.12, J_2=1.75 H-3) in the form of a one-proton doublet doublet.

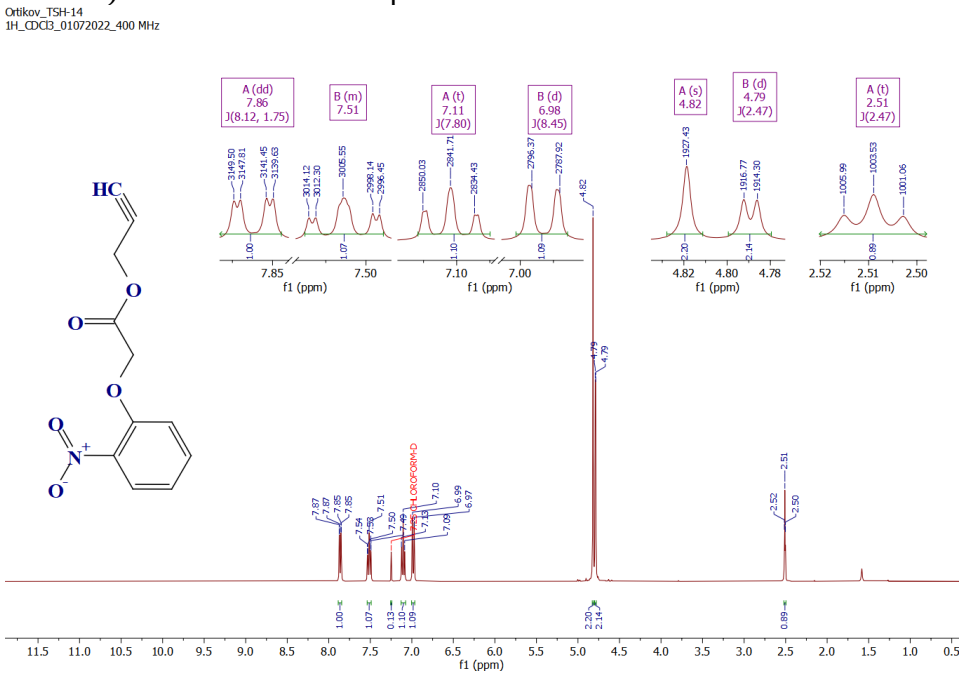
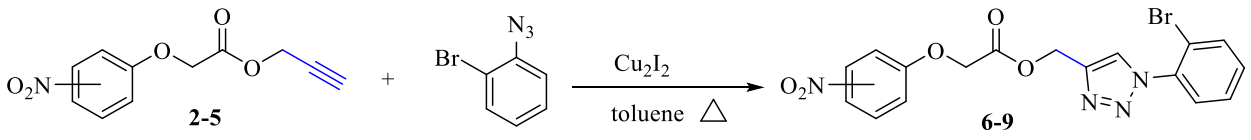


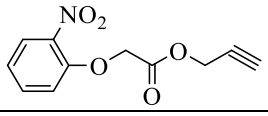
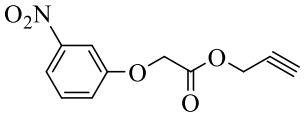
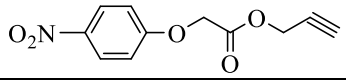
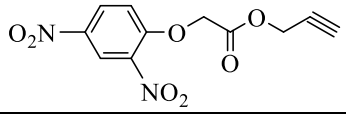
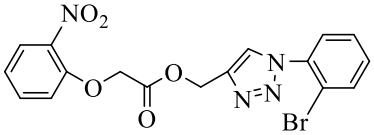
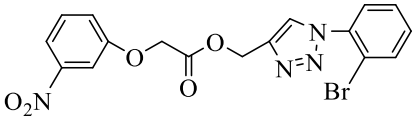
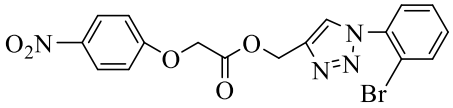
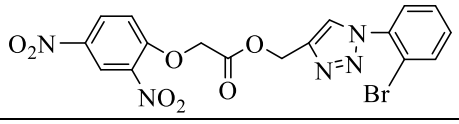
Figure 1. 1H NMR spectrum of prop-2-yn-1-yl 2-(2-nitrophenoxy)acetate (2)

In the IR spectrum of substance **2**, characteristic absorption frequencies of the functional group of the terminal alkyne (C≡C- H) can be observed in the region of 3264 cm^{-1}, in the region of 3084 cm^{-1} of the aromatic carbon-hydrogen (Ar C-H) bond, in the region of 2925 cm^{-1} of the methylene (CH_2) group, carbon-carbon triple bond (- C≡C -) in the region of 2134 cm^{-1}, in the region of 1768 cm^{-1} vibrations of the carbonyl group (>C=O), in the region of 1514 cm^{-1} of the nitro group at the aromatic ring (Ar-NO_2), in the region of 1204 cm^{-1} absorption band of the carbon-oxygen-carbon (C-O-C) bond. The structure of the remaining esters (3-5) was also studied and analyzed using IR and NMR spectra. The results of the obtained spectrum fully prove that these substances correspond to the corresponding structures. In the next step, we carried out reactions of catalytic cyclization of isomeric prop-2-yn-1-yl-2-(nitro-phenoxy)acetates with ortho-bromophenylazide (**2-5**). The reaction was carried out by heating the mixture of reagents in a 1:1 ratio in a toluene solution in the presence of copper(I) iodide catalyst at a temperature of 110 °C (the boiling point of toluene) for 6 hours.



The reaction mixture was cooled, the precipitate was filtered, dried and the physical constants were studied (Table 1). As a result, new 1,4-isomeric derivatives of 1H-1,2,3-triazoles (**5-9**) were obtained with a higher yield. It can be said that in our previous studies, we studied the effect of catalysts and solvents on these cyclization reactions [17-18]. As an alternative, a method was chosen that is carried out in the presence of a copper(I) halide catalyst in a toluene solution.

Table 1. Input of synthesized substances, some of their physical quantities

№	Структурная формула	Rf (бензол: метанол – 10:1	Темп.плавл., °C	Выход, %
2		0.73	48-50	78
3		0.48	88-90	95
4		0.71	118-120	82
5		0.76	84-86	81
6		0.73	104-106	78
7		0.48	79-80	88
8		0.55	84-86	80
9		0.51	110-112	86

The structure of the obtained triazole derivative (1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 2-(4-nitrophenoxy)acetate (**8**) was analyzed using ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra. In its ^{1}H NMR spectrum ($CDCl_3$) we can see a chemical shift in the region of 4.93 and 5.42 ppm in the form of a two-proton singlet (4.93 2H, s, -OCH_2; 5.42 2H, s, -COO-CH_2), belonging to the phenyl group and the protons of the methylene group linking the triazole ring (Fig. 2). The protons of the benzene rings in the molecule in the region of 7.07 ppm. (2H, d, J=9.05, Ar-H- 2, 6), 7.51 ppm. (1H, ddd, J_1=8.07, J_2=7.15, J_3=2.02, Ar-H- 4') 7.54 ppm (1H, dd, J_1=7.54, J_2=1.88, Ar-H- 5'), 7.57 ppm. (1H, dd, J_1=7.11, J_2=1.33, Ar-H- 6'), 7.84 ppm. (1H, dd, J_1=7.98, J_2=1.19, Ar-H- 3'), 8.18 ppm. (2H, d, J=9.05, Ar-H- 3, 5) have a chemical shift in the form of a one-, two-proton doublet and a doublet-doublet. The proton of the triazole ring (C-H) shows a weak signal in the form of a one-proton singlet in the region of 8.32 ppm. When analyzing the IR spectra of substance **8**, vibrations of the aromatic carbon-hydrogen bond (Ar C-H) exhibit frequencies in the region of 3153 cm^{-1}, vibrations of the carbon-hydrogen bond of the triazole ring (C=C-H) in the region of 3045 cm^{-1}, vibrations of the carbonyl group (>C=O) exhibit absorption frequencies in the region of 1760 cm^{-1}, vibrations of the carbon-carbon double bond (C=C) in the region of 1610 cm^{-1}, vibrations of the (N=N) bond exhibit absorption frequencies in the region of 1591 cm^{-1}, the nitro group at the aromatic ring (Ar-NO_2) in the region of 1510 cm^{-1}, vibrations of the carbon-nitrogen (C-N) bond exhibit a signal in the region of 1201 cm^{-1}, vibrations of the carbon-oxygen-carbon (C-O-C) bond in the region of 1170 cm^{-1} have absorption frequencies.

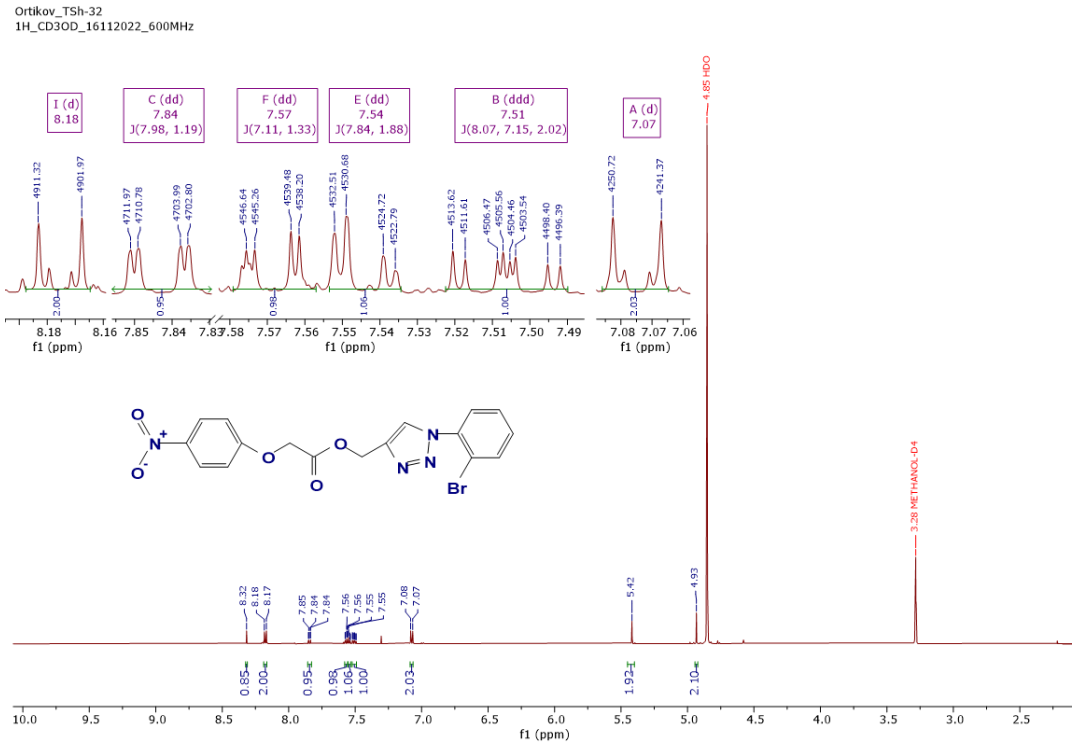


Figure 2. 1H NMR spectrum of (1-(2-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-yl)methyl 2-(4-nitrophenoxy)acetate (8)

When analyzing the IR spectra of substance **8**, vibrations of the aromatic hydrogen-hydrogen bond (Ar C-H) exhibit frequencies in the region of 3153 cm^{-1}, vibrations of the carbon-hydrogen bond of the triazole ring (C=C-H) in the region of 3045 cm^{-1}, vibrations of the carbonyl group (>C=O) exhibit absorption frequencies in the region of 1760 cm^{-1}, vibrations of the carbon-carbon double bond (C=C) in the region of 1610 cm^{-1}, vibrations of the (N=N) bond exhibit absorption frequencies in the region of 1591 cm^{-1}, the nitro group at the aromatic ring (Ar-NO_2) in the region of 1510 cm^{-1}, vibrations of the carbon-nitrogen bond (C-N) exhibit a signal in region of 1201 cm^{-1}, vibrations of the carbon-oxygen-carbon (C-O-C) bond in the region of 1170 cm^{-1} have absorption frequencies.

The structures of the remaining 1,2,3-triazole derivatives (**6-9**) were studied and analyzed by IR and NMR spectroscopy. According to the obtained spectral results, the structural correspondence of these substances was completely proven. The synthesized triazole derivatives are new compounds, and the biological activity of these substances is currently being studied.

Conclusions. Isomers of prop-2-yn-1-yl-2-(nitrophenoxy) acetates were synthesized by alkylation under mild conditions of substituted nitrophenols with propargyl ester of monoiodoacetic acid (1). As a result of the mutual cycling of the obtained propargyl acetate esters with ortho-bromophenylazide, new derivatives of 1H-1,2,3-triazoles (**6-9**) were isolated. These studies can be successfully applied in reactions of targeted synthesis. The simplicity and convenience of these methods mean that they have several advantages.

References

1. Ferreira SB, Sodero ACR, Cardoso MFC, Lima ESL, Kaiser CR, et al. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as α-glucosidases inhibitors // J Med Chem.-2010. -Vol. 53. -P. 2364-2375.

2. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluga AF, Vesga O In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products // Int J Antimicrob Agents. -2017. -Vol. 49. -P. 189-197.

3. Choi HG, Jun HW, Kim DD, Sah H, Yoo BK, et al. Simultaneous determination of cefatrizine and clavulanic acid in dog plasma by HPLC // J Pharm Biomed Anal. -2004. -Vol. 35. -P. 221-231.

4. Kothare S, Kluger G, Sachdeo R, Williams B, Olhaye O, et al. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox-Gastuat syndrome: phase III trial results and the real world clinical data // Seizure. -2017.-Vol 47. -P. 25-33.
5. Menendez C, Gau S, Lherbet C, Rodriguez F, Inard C, et al. Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents //Eur J Med Chem. -2011. -Vol. 46. -P. 5524-5531.
6. Wang Q, Zhang J, Damu GLV, Wan K, Zhang HZ, et al. Synthesis and biological activities of thio-triazole derivatives as novel antibacterial and antifungal agents // Sci China Chem. -2012. -Vol. 55. –P. 2134-2153.
7. Nadeem H, Mohsin M, Afzaal H, Riaz S, Zahid A, et al. Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thols // Adv Microbiol. 2013. -Vol. 3. -P. 366-375.
8. Asif M. A mini review on antimalarial activities of biologically active substituted triazole derivatives // Int J Adv Res Chem Sci. -2014 Vol. 1 22-28.
9. Li L, Zhang Z. Development and applications of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CUAAC) as a bioorthogonal reaction // Molecules -2016.-Vol. 21. –P. 1-22
10. Martinelli M., Milcent T., Ongeri S., Crousse B. Synthesis of new triazole-based trifluoromethyl scaffolds // Beilstein Journal of Organic Chemistry. -2008. -Vol. 4. No. 19. –P. 1–4.
11. Wu L., Yan B., Yang G., Chen Y. Green synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles via click chemistry in water // Heterocycl. Commun. -2013. -Vol. 19 (6). -P. 397-400.
12. Willber D. Castro-Godoy., Adri´ an A. Heredia., Luciana C. Schmidt and Juan E.A. A straight forward and sustainable synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via visible-light promoted copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC). // RSC. Adv. -2017. -Vol. 7. -P. 33967–33973.
13. Thiago F. B., Rosemeire B. A., Róbson R. T., Rossimiriam P. de F., Thays G. P., Silma F.S., Aline A. S and Alberto de J.S. Synthesis and Phytotoxic Activity of 1,2,3-Triazole Derivatives // J. Braz. Chem. Soc. -2013. -Vol. 24. No. 6. -P. 953-961.
14. Faraz K.M., Garima V., Wasim A., Akranth M., Mumtaz A.M., Mymoona A., et al. Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole
Derivatives // International Journal of Drug Development and Research. -2017. -Vol. 9. -P. 22-25
15. Махсумов А.Г., Абдугафуров И.А., Мадиханов Н.1,3-Диполярное циклопри соединение фенилазида к 3-(2-R-фенокси)-1- пропинам и ИК-, ПМР- спектры изомеров 1,2,3-триазолов // Журн.орг.хим.-1987. -Т. 23,-№ 9. - С. 1986-1990.
16. Мадиханов Н., Жураев А.Дж., Абдугафуров И.А., Махсумов А.Г., Зокиров У.Б. Патент. Яллиғланишга қарши«Фентриазолин» суртма дориси. -УзР. ІАР. -№ 01960. -2000.
17. Usmonova S.G. Maxsumov A.G., Abdugafurov I.A., Ortiqov I.S. «Almashingan orto- va para-propargiloksibenzaldegid va aromatik azidlar asosida 1,2,3-triazollar sintezi”. Tovarlar kimyosi va xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusidagi VII-Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. ADU. 2020. 18-19.09. – B. 304-306.
18. Usmonova S.G., Ortiqov I.S., Abdugafurov I.A., Maxsumov A.G. “Para-brom fenilazid asosida 1,2,3-triazollar sintezi”. Nukus davlat pedagogika instituti. Res. Ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. 2021y.24.03.– B. 176-177.