

Murtazayeva Zarifa Isakulovna
Sh. Rashidov nomidagi Samarqand davlat universiteti tayanch doktoranti
E-mail: zarifamurtazayeva1992@gmail.com

Tel: (97) 399 75 25

Nasrullayev Azizbek Ozodovich
Sh. Rashidov nomidagi Samarqand davlat universiteti doktoranti
Bozorov Xurshed Abdulloyevich

Sh. Rashidov nomidagi Samarqand davlat universiteti professori
UDK:547.272

TRISIKLIK TRIAZOLO PIRIMIDINONLARNING SINTEZI VA ULARNING BIOLOGIK FAOLLIGINI BAHOLASH

Ushbu tadqiqot ishida 5-Amino-1-*N*-aril-1H-1,2,3-triazol etil efirlarining piperidin-2-on bilan kondensatsiya reaksiyasi orqali trisiklik triazolopirimidinonlarning sintezi olib borildi. Reaksiya uch bosqichdan iborat bo'lib, birinchi bosqichda fenil azid hosilalari, ikkinchi bosqichda 5-amino-1-*N*-aril-1H-1,2,3-triazol etil efirlari va uchinchi bosqichda yangi trisiklik triazolo[4,5-*d*]pirimidinon hosilalari olindi. Sintez qilingan yangi birikmalarning strukturaviy tuzilishlari ^1H , ^{13}C YaMR va HRMS spektr natijalari orqali tasdiqlandi. Sintez qilingan birikmalar orasida patogen mikroblarga qarshi faollikka ega birikmalar borligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: saraton, triazol, siyanoatsetat, 5-amino-1-*N*-aril-1H-1,2,3-triazolning etil efirlari, sintez.

СИНТЕЗ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНОВ И ОЦЕНКА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

В данной исследовательской работе синтез трициклических триазолопиримидинов осуществлен реакцией конденсации 5-амино-1-*N*-арил-1H-1,2,3-триазолэтиловых эфиров с пиперидин-2-оном. Реакция состояла из трех стадий: на первой стадии получали производные фенилазида, на второй стадии получали этиловые эфиры 5-амино-1-*N*-арил-1H-1,2,3-триазола, а на третьей стадии получали новые производные трициклические триазоло[4,5-*d*]пиримидинона]. Структурное строение

синтезированных новых соединений подтверждено данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и HRMS. Было обнаружено, что некоторые из синтезированных химических веществ обладают эффективностью против вредных микроорганизмов.

Ключевые слова: рак, триазол, цианоацетат, этиловые эфиры 5-амино-1-*N*-арил-1*H*-1,2,3-триазола, синтез

SYNTHESIS OF TRICYCLIC TRIAZOLO PYRIMIDINONES AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

In this research work, the synthesis of tricyclic triazolopyrimidinones was carried out by condensation reaction of 5-amino-1-*N*-aryl-1*H*-1,2,3-triazoethyl ethers with piperidine-2-one. The reaction consisted of three steps: in the first step, phenylazide derivatives were obtained, in the second step, 5-amino-1-*N*-aryl-1*H*-1,2,3-triazole ethyl esters were obtained, and in the third step, new tricyclic triazolo[4,5-*d*]pyrimidinone derivatives were obtained]. The structural structure of the synthesized new compounds was confirmed by ^1H , ^{13}C NMR, and HRMS spectra. It was discovered that several of the synthesised chemicals have efficacy against harmful microorganisms.

Keywords: cancer, triazole, cyanoacetate, ethyl esters of 5-amino-1-*N*-aryl-1*H*-1,2,3-triazole, synthesis.

Kirish. Pirimidin geteroxalqasi saqlagan moddalar tabiatda keng tarqalgan va ular DNK, RNK hamda boshqa nukleotidlar tarkibiga kiradilar, shuningdek bu moddalar qatorida o'simliklar, hayvonlar va inson organizmiga kiruvchi muhim birikmalar topilgan. Shu bilan birgalikda pirimidin tutgan birikmalar biologik faol moddalar hisoblanib, ular orasidan saraton kasalligiga, mikroblarga qarshi muhim preparatlar, shuningdek gerbitsidlik, fungisidlik va boshqa ko'pgina muhim xossalarga ega preparatlar olingan. Kondensirlangan pirimidin-4-on hosilalari kimyoviy nuqtai-nazardan ham muhim ahamiyatga ega. Ularning molekulasida 1- va 3-holatdagi azot atomi, 4-uglerod atomidagi karbonil guruhi ($\text{C}=\text{O}$), pirimidin xalqasi bilan kondensirlangan polimetilen

zanjirida uglerod atomlari mavjudligi tufayli ular ikki yoki ko'p yoqlamali reaksiya qobiliyatiga ega. Bu sinf birikmalari qatoriga trisiklik triazolo[4,5-*d*]pirimidinlar ham kiradi. Triazol halqasi saqlagan pirimidinlar ishtirokida turli elektrofil va nukleofil almashinish reaksiyalarini olib borish mumkin. Mazkur reaksiyalarning borishiga trisiklik triazolo[4,5-*d*]pirimidinlar skeletidagi reaksiya markazlar, bu molekulalarning tabiati, ularni sintez yo'li, jumladan bir bosqichli sintezlar, reaksiyalardagi erituvchi tabiati, reaksiya harorati va davomiyligini atroflicha o'rganish, hamda sintez qilingan moddalar orasida biologik faol moddalar izlash dolzarb masaladir.

Adabiyotlar sharxi. Triazolo[4,5-*d*]pirimidinlar odatda 2 xil usulda sintez qilinadi: a) pirimidin xalqasi orqali va b) triazol xalqasi orqali. Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatdiki bisiklik (ikki halqali) triazolo[4,5-*d*]pirimidinlar sintezi, modifikatsiyasi va ularning turli xil biologik faolligi trisiklik (uch halqali) yoki polisiklik (ko'p halqali) hosilalariga qaraganda ko'proq o'rganilgan. Triazolo[4,5-*d*]pirimidinlarning pirimidin xalqasi orqali sintezida almashingan pirimidinlar xomashyo sifatida (dastlabki birikmalar) olinadi va tegishli reagentlar ishtirokida halqalanishidan kerakli triazolo[4,5-*d*]pirimidinlar olinadi. Li va boshqalar pirimidin halqasi orqali triazolopirimidin hosilalari sintezini amalga oshirishgan va sintez qilingan birikmalarning biologik faolligini *in vitro* o'rganishgan [1].

Triazolo[4,5-*d*]pirimidinlarning triazol xalqasi orqali sintezi ham, odatda triazol birikmalarining boshqa reagentlar bilan halqalanishi orqali amalga oshiriladi. Al-Azmi va Vinodh bir nechta triazolopirimidin hosilalari sintezini triazol halqasi orqali yaxshi unumlarda olib borishgan, hamda ularni tuzilishini rentgen difraksiyasi usulida aniqlangan. Sintez uchun triazol hosilasiga *orto*-efirlarni ta'sir ettirish orqali, siklizatsiya reaksiyasi o'tkazib, triazolopirimidin hosilalarini sintez qilgan [2].

Manashu tadqiqotlarning davomi sifatida bizning guruhimiz 1,2,3-triazol halqasini o'z ichiga olgan yangi trisiklik hosilalar seriyasini taqdim etadi.

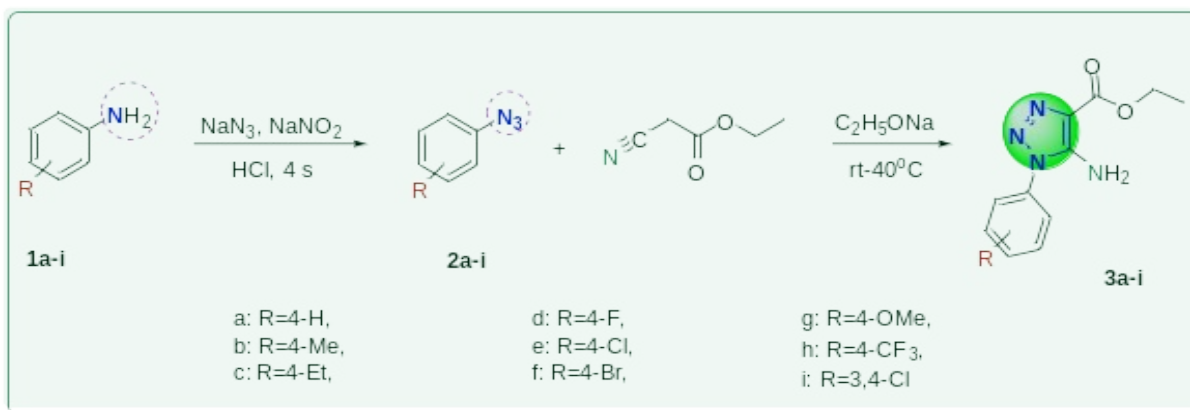
Metodik qism.

2.1. Azidobenzol hosilalari (3a-i) sintezi:

Muzli hammom sharoitida 250 ml li kolbaga 30 mmol anilin **1a** solindi va unga 50 ml xlorid kislota qo'shildi hamda 10 daqiqa davomida aralashtirildi. So'ngra 25 ml natriy nitrit suvli eritmasi sekinlik bilan tomchilatib qo'shildi va 30 daqiqa aralashtirildi. Keyin reaksiya aralashmaga 50 ml natriy azid suvli eritmasi asta-sekin qo'shildi va reagentlar to'liq erigunicha aralashtirish davom ettirildi. Reaksiya aralashmasi etil asetat bilan ekstraksiya qilindi, organik fazalar qo'shildi. Ekstrakt ajratib olindi va suvsiz natriy sulfat bilan quritildi. Quritilgan mahsulot vakuumda konsentrlandi va **3a**-birikma olindi. Sintez qilingan mahsulotdan keyingi bosqich uchun to'g'ridan-to'g'ri qo'shimcha tozalashlarsiz foydalanildi.

2.2. 5-Amino-1*N*-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbon kislota etil efiri (3a-i) sintezi:

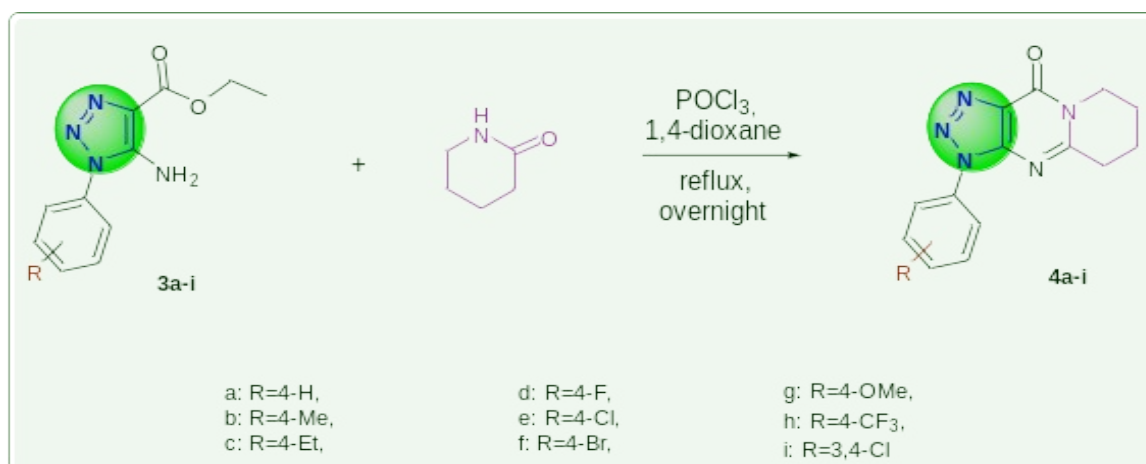
Dastlab natriy etoksidning yangi eritmasi tayyorlab olindi. Buning uchun petroley efirida saqlangan natriydan 0,26 g (0,1 mol) kesib olindi va filtr qog'ozi bilan quritildi. Ehtiyotkorlik bilan, sekin 15 ml suvsiz etanolga solindi va hammasi erishi uchun bir chetga qoldirildi. Reaksiya kolbasiga etil sianokatsetat **4** (1,17 ml, 0,11 mol), **3a**-birikma (0,1 mol) ketma-ket qo'shildi va yangi tayyorlangan natriy etoksid eritmasi tomchilatib, aralashtirib qo'shildi, jarayonda asta-sekin qattiq cho'kma hosil bo'la boshladi. YuQX yordamida reaksiyaning borishi nazorat qilindi. Qoldiq etanol past bosim ostida ajratib olindi. Keyin to'yingan suvli NH₄Cl eritmasi reaksiya aralashmaga qo'shildi. So'ngra 100 ml dioxlometan bilan ekstraksiya qilindi va organik qatlam uch marta 100 ml to'yingan natriy xlorid eritmasi bilan yuvildi hamda suvsiz natriy sulfat bilan quritildi. Qoldiq bosim ostida konsentrlandi, 20 ml etanolda qayta kristallandi va sarg'ish qattiq mahsulot **5a**-birikma sintez qilindi [3].



1-Sxema. 5-amino-1-N-aril-1H-1,2,3-triazollar etil efir hosilalari sintezining umumiy sxemasi.

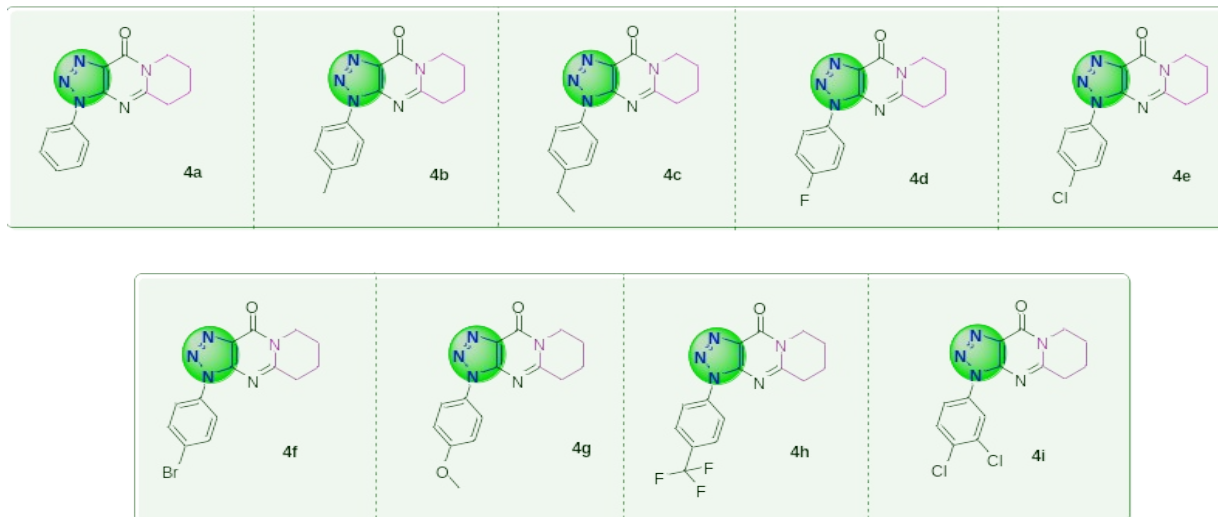
2.3. Trisiklik triazolo[4,5-d]pirimidinon hosilalari sintezi:

Oraliq mahsulotlar 3a-3i (0,4 mmol) 2 ml suvsiz 1,4-dioksanda eritildi, suvsiz fosforli oksixlorid (0,8 mmol, 73 mkl) qo'shildi, xona haroratida 10 daqiqa davomida aralashtiriladi; piperidin-2-on (0,44) mmol, moddaning 1,1 baravar miqdori) qo'shildi, qayta oqimda qizdirildi va reaksiyaning to'liqligi YuQX usulida nazorat qilindi. Aralashma xona haroratiga sovutildi, erituvchi past bosim ostida ajratildi, mahsulot 100 ml suvda eritildi va 50 ml etil asetat bilan ekstraksiya qilindi, organik qatlam 50 ml to'yingan ishqor bilan yuvildi, suvsiz natriy sulfat bilan quritildi, past bosim ostida konsentrlangan va maqsadli birikmalarni (4a-4i) olish uchun kolonkali xromatografiya orqali tozalangan [(petroleiy efiri : etil asetat) = 3:1-1:1] (**2-sxema**).



2-sxema: Triazolo[4,5-d]pirimidinonning trisiklik hosilalarini sintez qilishning umumiy sxemasi

1-jadval. Sintez qilingan trisiklik triazolo[4,5-d]pirimidinon hosilalarining ^1H va ^{13}C YaMR tahlillari spektral baholashlar natijasida aniqlangan struktur formulasi (4a-i).



Xulosa.

Trisiklik triazolo[4,5-d]pirimidinlarning triazol xalqasi orqali sintezi amalga oshirilgan. 5-amino-1-*N*-aril-1H-1,2,3-triazollarning etil efirlari va piperidin-2-onning kondensatsiyalanish reaksiyasi orqali triazolo[4,5-d]pirimidinlarning yangi hosillari sintez qilingan. Yangi pirimidinonlarning tuzilmalari zamonaviy fizik-kimyoviy usullar: ^1H -, ^{13}C YaMR va HRMS bilan aniqlangan.

Tadqiqot ishi Sharof Rashidov nomidagi Samarqand davlat universitetida “Saratonga qarshi dori vositalari yaratish laboratoriyasini tashkil etish” mavzusidagi ALM-202310062530-sonli amaliy loyiha asosida moliyalashtirildi.

Adabiyotlar:

1. Li, Z.; Yuan, Y.; Wang, P.; Zhang, Z.; Ma, H.; Sun, Y.; Zhang, X.; Li, X.; Qiao, Y.; Zhang, F.; Su, Y.; Song, J.; Xie, Z.; Li, L.; Ma, L.; Ma, J.; Zhang, Z., Design, synthesis and in vitro/in vivo anticancer activity of tranylcypromine-based triazolopyrimidine analogs as novel LSD1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2023**, 253, 115321.
2. Amal Al-Azmi, M. V., Efficient synthesis of Triazolo[4,5-d]pyrimidine-7-carbonitriles and imidazole-4,5-dicarbonitriles using Triethylorthoalkylates and their structural haracterisation by Single-crystal x-ray diffraction. *Kuwait Journal of Science* **2021**, 48, 1-16.

3. Rossi, S.; Puglisi, A.; Intrieri, D.; Gallo, E., From Anilines to Aziridines: A Two-Step Synthesis under Continuous-Flow Conditions. *Journal of Flow Chemistry* **2016**, 6, (3), 234-239.