

June 2020

SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES BASED ON PROPARGYL ETHERS OF CARBAMATE

DJURAEV Abdukahhor

Tashkent state dental institute, dr.juraev@mail.ru

YAKUBXODJAEVA Malika

Tashkent state dental institute, dr.iakubhodjaeva@mail.ru

ATAXODJAEVA Matluba

Tashkent state dental institute, dr.atahodjaeva@mail.ru

GAIBULLAEV Oibek

Tashkent state dental institute, dr.gaibullaev@mail.ru

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/cce>

 Part of the [Catalysis and Reaction Engineering Commons](#)

Recommended Citation

Abdukahhor, DJURAEV; Malika, YAKUBXODJAEVA; Matluba, ATAXODJAEVA; and Oibek, GAIBULLAEV (2020) "SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES BASED ON PROPARGYL ETHERS OF CARBAMATE," *CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING*: Vol. 2020 : No. 2 , Article 8.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/cce/vol2020/iss2/8>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact sh.erkinov@edu.uz.

SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES BASED ON PROPARGYL ETHERS OF CARBAMATE

Abdukahhor DJURAEV (dr.juraev@mail.ru), Malika YAKUBXODJAEVA (dr.iakubhodjaeva@mail.ru),
Matluba ATAXODJAEVA (dr.atahodjaeva@mail.ru), Oibek GAIBULLAEV (dr.gaibullaev@mail.ru)
Tashkent state dental institute, Tashkent, Uzbekistan

By the interaction of propargyl esters of carbamate derivatives with phenylazide, 1,2,3- triazole derivatives were synthesized. Their anti-inflammatory activity was subsequently studied. During the study of biological activity, a relationship was established between the anti- inflammatory activity and the chemical structure in the studied series of 1,2,3-triazole derivatives.

Keywords: carbamate, propargyl ether, cyclization reaction, phenylazide, 1,2,3 - triazole, anti-inflammatory activity, inflammation regularity

СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ПРОПАРГИЛОВЫХ ЭФИРОВ КАРБАМАТА

Абдукаҳҳар Джалілович ДЖУРАЕВ (dr.juraev@mail.ru), Малика Раззаковна ЯКУБХОДЖАЕВА (dr.iakubhodjaeva@mail.ru),
Матлуба Абдураимовна АТАХОДЖАЕВА (dr.atahodjaeva@mail.ru), Ойбек ГАЙБУЛЛАЕВ (dr.gaibullaev@mail.ru)
Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Взаимодействием пропаргильовых эфиров производных карбаматов с фенилазидом были синтезированы производные 1,2,3-триазолов. В последующем была изучена их противовоспалительная активность. В ходе изучения биологической активности была установлена закономерность связи между противовоспалительной активностью и химической структурой в изученном ряду производных 1,2,3-триазолов. Выявленная закономерность может быть использована для целенаправленного синтеза более совершенных препаратов аналогичного действия.

Ключевые слова: карбамат, пропаргильовый эфир, реакция циклизации, фенилазид, 1,2,3 - триазол, противовоспалительная активность, воспаление, закономерность

KARBAMATLARNING PROPARGIL EFIRLARI ASOSIDA 1,2,3-TRIAZOLLARNI SINTEZI

Abdukahhor Djalilovich DJURAEV (dr.juraev@mail.ru), Malika Razakovna YAKUBXODJAEVA (dr.iakubhodjaeva@mail.ru),
Matluba Abduraimovna ATAXODJAEVA (dr.atahodjaeva@mail.ru), Oibek GAIBULLAEV (dr.gaibullaev@mail.ru)
Toshkent davlat stomatologiya instituti, Toshkent, O'zbekiston

Karbamatlarning propargil efirlarning hosilalarini fenilazid bilan reaksiyasi yordamida 1,2,3- triazollarning hosilalari sintezlangan. So'ngra ularning yallig'lanishga qarshi faolligi o'rganildi. Sintezlangan 1,2,3-triazollarning biologik faolligini o'rganish davomida yallig'lanish qarshi ta'siri va birikmalarining kimyoviy tuzilishi orasidagi bog'liqlik o'rganildi. Aniqlangan qonuniyat asosida yangi preparatlarni maqsadli sintezida foydalanish mumkin.

Kalit so'zlar: karbamat, propargil efir, xalqa hosil bo'lish reaksiyasi, fenilazid, 1,2,3 - triazol, yallig'lanish, bog'liqlik

Введение

Интерес к гетероциклическим соединениям и их производным, в частности к азотсодержащим гетероциклам в настоящее время сильно возрос, ибо среди них найдены вещества, обладающие высокой биологической активностью, в частности противовоспалительной, бактерицидной, антиаритмической, рентгеноконтрастной и др. активностью.

При этом следует отметить, что в патогенезе многих заболеваний и патологических процессах основная роль продолжает принадлежать воспалению. Для его профилактики и лечения используют противовоспалительные средства, в частности производные 1,2,3-триазола салициловой кислоты, индола, антраниловой, пропионовой кислот, кортикостероиды и др. Среди них широкое применение получили производные 1,2,3-триазола. Однако эти препараты, так же, как и препараты других классов аналогичного действия, не отвечают полностью предъявляемым к ним требованиям и часто вызывают побочные эффекты и осложнения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, кроветворной и других систем [1-13].

Продолжая наши исследования в области синтеза азотсодержащих гетероциклов, нами были синтезированы новые производные 1,2,3-триазолов, которые были получены реакцией взаимодействия пропаргильовых эфиров карбаматов с фенилазидом.

Методы исследования

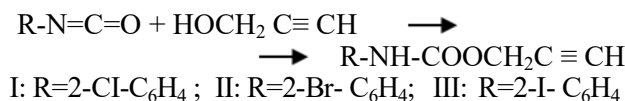
Тонкослойная хроматография использовалась для очистки полученных соединений. В качестве адсорбента использовали пластинки марки «Silufol» UV-254, завод «ANALIER», в качестве проявителя – кристаллический йод.

ИК спектры сняты на спектрометре UR-10 (Цейсс) в таблетках KBr.

Действие препаратов изучали на модели воспаления, вызываемого формалином, который вводили под апоневроз голеностопного сустава в количестве 0,2 мл 1% раствора. Испытуемые вещества вводили в виде суспензии per os с помощью металлического зонда. Каждое соединение испытывали не менее чем в 3 дозах, 2-5% растворы препаратов вводили из расчета 0,1 мл на 100 г массы в дозах от 100 и 200 мг/кг.

Результаты и обсуждение

Пропаргильовые эфиры получены взаимодействием пропаргильового спирта с карбаматом.



Синтезированные пропаргильовые эфиры карбамата I-III устойчивые в обычных условиях кристаллические вещества, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде.

Таблица 1
Физико-химические характеристики пропаргильных эфиров карбаминовой кислоты (I- III)

N п/п	Выход, %	T _{пл} , °C	Найдено Cl, %	Брутто-формула	Вычислено Cl, %
I	91,2	78-79	16,2 16,8	C ₁₀ H ₈ Cl INO ₂	16,9
II	93	101-103	31,4 31,6	C ₁₀ H ₈ Br rNO ₂	31,5
III	95,4	112-113	42,1 42,4	C ₁₀ H ₈ INO ₂	42,2

Таблица 2
Физико-химические характеристики 1,2,3-триазолы производных пропаргильных эфиров карбаминовой кислоты (IV- VI)

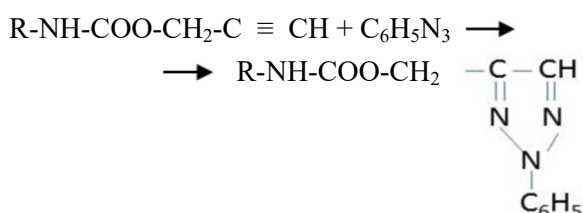
N п/п	Выход, %	T _{пл} , °C	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %
IV	96,0	92-93	16,9 17,2	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂	17,0
V	94,3	122-123	14,9 15,1	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₄ O ₂	15,0
VI	91,0	189-190	13,2 13,4	C ₁₆ H ₁₃ IN ₄ O ₂	13,3

Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 1.

Индивидуальность препаратов проверяли методом ТСХ на Al₂O₃ II степени активности в системе хлороформ:этанол (5:2).

В ИК спектре в области 2920 см⁻¹ присутствует полоса поглощения, относящаяся к валентным колебаниям С-Н₂ связи. Полоса поглощения в области 2130 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям ацетиленовой связи, полоса в области 1682 см⁻¹ характерна для сложноэфирной группы, в области 1592 см⁻¹ присутствует полоса поглощения характерная для карбаматной группы (-NH-CO-)

Синтезированные пропаргильные эфиры производных карбамата были нами использованы при получении производных 1,2,3-триазолов, которые синтезированы взаимодействием пропаргильных эфиром с фенилазидом по схеме:



IV: R=2-Cl-C₆H₄; V: R=2-Br- C₆H₄; VI: R=2-I- C₆H₄

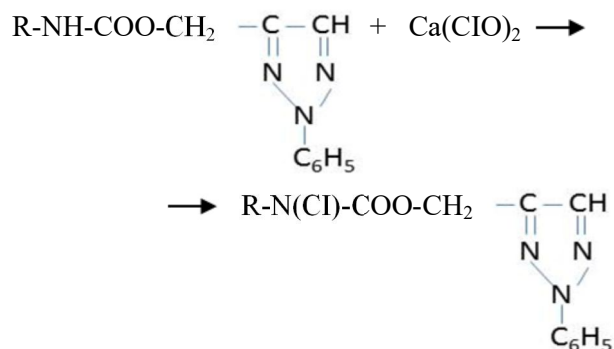
Строение полученных соединений было доказано данными элементного анализа и снятием ИК спектров.

В ИК спектре полученных соединений в области 1520 см⁻¹ присутствует полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям триазольного кольца. Полоса в области 3020 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям аце-

тиленовой связи, отсутствует, что говорит о том, что реакция прошла именно по тройной связи, в области 3270 см⁻¹ появляется полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям триазольного кольца, а колебания в области 2930 см⁻¹ характерны для СН₂ связи.

Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в таблице 2.

С целью изучения свойств полученных соединений нами была проведена реакция галогенирования полученных производных 1,2,3-триазолов.



Строение N¹-хлор-4-(метилден-2-лорфенилкарбамат)-1,2,3-триазола было доказано данными элементного анализа и снятием ИК спектров.

Синтез пропаргильного эфира 2-хлорфенилкарбамата. В коническую колбу ёмкостью 500 мл помещают 2,5 г 2-хлорфенилкарбамат и 0,56 г пропаргильного спирта, растворенных в безводном бензоле. Затем при охлаждении ледяной водой и перемешивании прибавляли 1-2 капли триэтиламина и смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Очистку продукта реакции проводили методом ТСХ на Al₂O₃ II степени активности. T_{пл} = 78-79 °C. Выход - 91,2% от теоретического.

Синтез 4-(метилден-2-хлорфенилкарбамат)-1,2,3-триазола. В круглодонную колбу со шлифом помещают 2,2 г исходного пропаргильного эфира 2-хлорфенилкарбамата растворенного в 20 мл сухого толуола. Затем добавляют 1,509 г свежеприготовленного фенилазида. Соединив колбу с обратным водяным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой нагревают при температуре кипения реакционной смеси в течение 6 ч. Ход реакции контролируют тонкослойной хроматографией. После окончания реакции растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают в гептане, продукт очищают методом ТСХ на Al₂O₃. Полученное соединение IV представляет собой кристаллы белого цвета. Выход - 87,3%, T_{пл} = 95-96 °C.

Синтез N¹-хлор-4-(метилден-2-хлорфенилкарбамат)-1,2,3-триазола. В коническую

колбу помещают 4,7 г исходного соединения (IV) 60 мл CCl_4 , 25 г влажного глинозема и по каплям прибавляют 4,5 г гипохлорита кальция при температуре $40^\circ C$ в течение 1 часа. Реакционную массу оставляют на 20 часов. Отфильтровывают, промывают эфиром, спиртом, сушат и получают N^1 – хлор-4-(метилден-2-хлорфенилкарбамат)-1,2,3-триазол с выходом 95,2% от теоретического, $T_{пл} = 110-111^\circ C$.

Синтезированные производные 1,2,3-триазола исследованы на токсичность и противовоспалительные свойства.

Объем лапок подопытных животных измеряли онкометрически до и через 3, 6, 24, 48 и 72 ч после введения формалина. Испытуемые вещества и амидопирин вводили по определенной схеме 3 раза до появления воспаления, т.е. за 48, 24 ч и 30 мин до введения формалина. Контрольные животные получали в эквивалентном объеме дистиллированную воду и суспензию аравийской камеди по той же схеме. Для сравнения был взят известный противовоспалительный препарат - амидопирин, являющийся в химическом отношении близким к испытуемым соединениям. Его вводили в дозе 100 мг/кг, так как, по литературным данным, в этой дозе он оказывает выраженный противовоспалительный эффект.

Установлено, что все соединения в той или иной степени обладают противовоспалительной активностью, которая особенно заметна через 3 ч после введения формалина. Выражен-

ное противовоспалительное действие оказывает IV соединение, которое в дозе 100 мг/кг подавляет развитие отека на 72% и по своей активности оно в 4,5 раза превосходит амидопирин. Остальные соединения проявили менее выраженный эффект (22 и 37% соответственно).

Вместе с тем при сравнительном изучении противовоспалительной активности производных 1,2,3-триазола в зависимости от их химической структуры выявлена определенная закономерность связи. Так, например, наиболее высокой активностью обладает соединение, в котором содержится хлор, сравнительно низкой активностью обладает соединение, содержащее бром, низкой йод содержащее соединение.

Заклучение

Взаимодействием производных карбаматов с пропаргиловым спиртом были получены их пропаргиловые эфиры, на основании которых взаимодействием с фенилазидом были синтезированы новые производные 1,2,3-триазолов.

Исследования на противовоспалительную активность показали, что среди синтезированных соединений наибольшей активностью обладает хлорсодержащее производное 1,2,3-триазола.

При изучении на токсичность синтезированных соединений установлено, что исследуемые вещества малотоксичны: даже в дозах 1500 мг/кг они не вызывали гибели животных.

REFERENCES

- Velikorodov A.V., Shustova Ye.A. Sintez i nekotoryye prevrashcheniya [4-(oksoatsetil) fenil] karbomaty [Synthesis and some transformations of 4-(oxoacetyl)phenyl carbamates]. *Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, no.1, pp. 86-89.
- Stepina N.N., Nosachev S.V. Sintez i gerbitsidnaya aktivnost' zameshchennykh 4-dinitrometil-1,2,3-triazolov [Synthesis and herbicidal activity substituted 4-dinitromethyl-1,2,3-triazoles]. *Uspekhi sovremennoy nauki*, 2016, no. 3, pp. 44-49.
- Dzhurayev A.D., Baltabayev Yu.A., Aripov S.A. Sintez i elektronnyaya striktura azotsoderzhashchikh 5-chlennykh heteroaromaticeskikh sistem [Synthesis and electronic structure of nitrogen-containing 5-membered heteroaromatic systems]. *Chemistry and chemical Engineering*, 2016, no. 4, pp. 24—27.
- Dzhurayev A.D., Madiksanov N., Makhsumov A.G. Khimiya diatsetilena. Nekotoryye sposoby polucheniya proizvodnykh pirazola [Chemistry of diacetylene. Some methods for the preparation of pyrazole derivatives]. *Nauchnoye uvedomleniye*, AGU, 2012, no. 3, pp. 32-34.
- Sangole M.T., Deshmukh S.P. Synthesis and antimicrobial activity of novel N-maltosylated thiocarbamides, benzothiazolyl thiocarbamides and thiocarbamates. *Journal of the Indian Chemical Society*, 2012, vol. 89, no. 5, pp. 689-694.
- Nishikawa T., Urabe D.I., Tomita M.I., Tsujimoto T., Iwabuchi T., Isobe M. One-Pot Transformation of Trichloroacetamide into Readily Protectable Carbamates. *Org. Lett.*, 2006, vol. 8, no. 15, pp. 3263-3265.
- Vikishuk. N.N., Popov L.I. Sintez novykh slozhnykh efirov triazolokarbonovykh kislot i ikh aminoliz [The synthesis of new esters of triazolecarboxylic acids and their aminolysis]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 287-293.
- Pokhodilo N.T., Tulichak M.A. Nekotoryye aspekty reaktsii 1,3-dipolyarnogo tsikloprisoyedineniya azidov k alkinam [Some aspects of the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azides to alkynes]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2019, vol. 55, no. 9, pp. 1393-1405.
- Vasin V.S., Koldieva T.Yu. Synthesis and chemical transformations of derivatives of 6-amino-2-(hydroxyphenyl) -7-chloro-2n-benzotriazole-4-carboxylic acid. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, No. 10, pp. 1620-1628.
- Anisimova N.A., Slobodchikova Ye.K., Kuyayeva A.A. 1-Brom-1-nitro-3,3,3-triflorpropen: sintez i vzaimodeystviye s fenilazidom [1-bromo-1-nitro-3,3,3-trifluorpropene: synthesis and interaction with phenylazide]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2016, vol. 52, no. 10, pp. 1391-1396.
- Bukhvalova S.YU., Ivanov M.A., Malysheva YU.B. Sintez polimetoksisameshchennykh triazolsoderzhashchikh benzoksazepinov [Synthesis of polymethoxysubstituted triazole-containing benzoxazepines]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2019, vol. 52, no. 10, pp. 1489-1496.
- Golovanov A.A., Odin I.S. Sintez 4,5-digidro-1-pirazol-5-ilzameshchennykh 1,2,3-triazolov [Synthesis of 4,5-dihydro-1-pyrazol-5-yl substituted 1,2,3-triazoles]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2015, vol. 51, no. 3, pp. 460-461.
- Golobkova T.V., Vereshchagin L.I., Proydakov A.G., Kizhnyayev V.N. Epikhlorgidrin kak predshestvennik funktsional'no-zameshchennykh 1,2,3-triazolov i tetrazolov [Epichlorohydrin as a precursor to functionally substituted 1,2,3-triazoles and tetrazoles]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 234-241.