



UDK:542.8:547.288

Sarvinoz SATTOROVA,
Buxoro davlat universiteti tayanch doktoranti
E-mail: s.z.sattorova@gmail.com
E'tibor XUDOYOROVA,
Buxoro davlat universiteti dotsenti, PhD
Sayfiddin ABDURAXMONOV,
Buxoro davlat universiteti dotsenti, PhD
Baqo UMAROV,
Buxoro davlat universiteti professori,

Namangan davlat universiteti dotsenti, k.f.d. A.Karimov taqrizi asosida

SYNTHESIS, STRUCTURE, AND PROPERTIES OF ACETOACETANILIDE BENZOYLHYDRAZONE

Annotation

This study investigates the synthesis, structure, and biological activity of acetoacetanilide benzoylhydrazone. The chemical structure was confirmed by X-ray diffraction analysis, tautomeric forms were examined using quantum-chemical calculations, and the crystal structure was analyzed through Hirshfeld surface analysis. Molecular docking results demonstrated effective binding with the 4FDO protein, indicating that the compound is a promising biologically active agent.

Key words: Acetoacetanilide benzoylhydrazone, TGA, Raman, RSA, molecular docking, DprE1, Mycobacterium tuberculosis, 4FDO, hydrophobia, amino acids.

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА АЦЕТОАЦЕТАНИЛИД БЕНЗОИЛГИДРАЗОНА

Аннотация

В данной работе изучены синтез, структура и биологическая активность ацетоацетанилид бензоилгидразона. Химическая структура соединения подтверждена методом РСА, таутомерные формы проанализированы с использованием квантово-химических расчётов, а кристаллическая структура исследована методом анализа поверхности Хиршфельда. Результаты молекулярного докинга показали эффективное связывание с белком 4FDO, что указывает на перспективность соединения как биологически активного вещества.

Ключевые слова: Ацетоацетанилид бензоилгидразон, TGA, Raman, PCA молекулярный докинг, DprE1, Mycobacterium tuberculosis, 4FDO, гидрофобность, аминокислоты.

ATSETOATSETANILID BENZOILGIDRAZONI SINTEZI, TUZILISHI, XOSSALARI

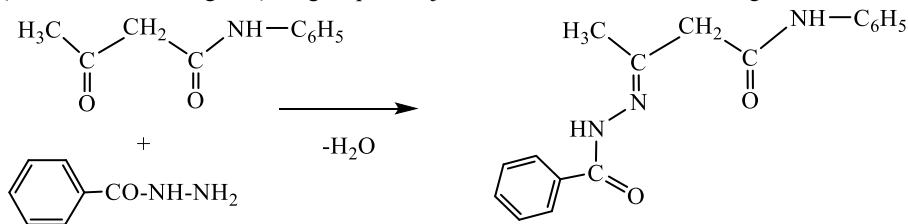
Annotatsiya

Ushbu maqolada atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining sintezi, tuzilishi va biologik faolligi o'rganildi. Moddaning kimyoviy tuzilishi RTT usuli bilan tasdiqlanib, tautomer shakllari kvant-kimyoviy hisoblashlar asosida tahlil qilindi, kristall tuzilish esa Hirshfeld sirt tahlili orqali baholandi. Molekulyar doking natijalari birikmaning 4FDO oqsili bilan samarali bog'lanishini ko'rsatib, uning istiqbolli biologik faol modda ekanini tasdiqladi.

Kalit so'zlar: Atsetoatsetanilid benzoilgidrazoni, TGA, Raman, RTT, molekulyar doking, DprE1, Mycobacterium tuberculosis, 4FDO, gidrofoblik, aminokislotalar.

β -Diketoamidlar gidrazonlari kompleks birikmalar sintezi uchun juda muhim ahamiyatga ega. Ular polifunksional ligand sifatida oraliq metallar ionlari bilan muhim biologik xossalarga ega kompleks birikmalar hosil qiladi. Organik sintezda turli β -diketon guruhi saqlagan moddalarning karbon kislota gidrazidlari bilan hondensatlanish reaksiyalari o'tkazish, hosil bo'lgan gidrazonlarning tuzilishi va xossalari o'rganishga qaratilgan ishlar muhim o'rin egallaydi[1]. Chunki, bu moddalar asosida biologik, kimyoviy faol moddalar olish, turli sohalarda istiqbolli qo'llash mumkin. So'nggi yillarda biologik faol gidrazon va gidrazid hosilalarini molekulyar darajada baholash, ularning dori ta'sir mexanizmlarini aniqlashga qaratilgan tadqiqotlar jadal rivojlanmoqda[1-2].

Atsetoatsetanilid benzoilgidrazoni sintezi. Atsetoatsetanilid metanolda eritilib, benzoilgidrazidning metanoldagi eritmasi bilan qo'shildi va aralashma suv hammomida 3 soat qaynatilgach hamda erituvchi qisman bug'latilgandan so'ng atsetoatsetanilid benzoilgidrazoni ($C_{17}H_{17}N_3O_2$, Mr 295 g/mol) 2,8 g miqdorda ajratib olindi. $C_{17}H_{17}N_3O_2$; Mr, 295 g/mol. Olindi – 2,8 g (1-sxema)[3].

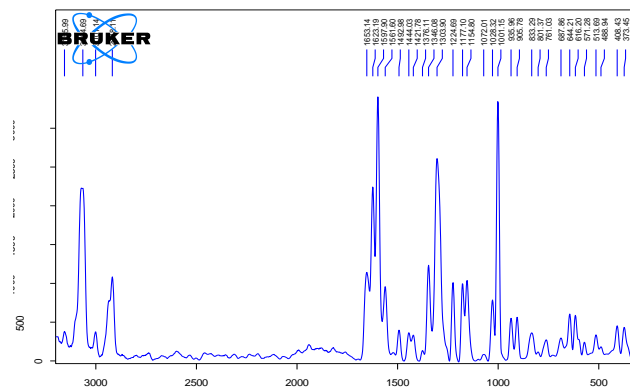
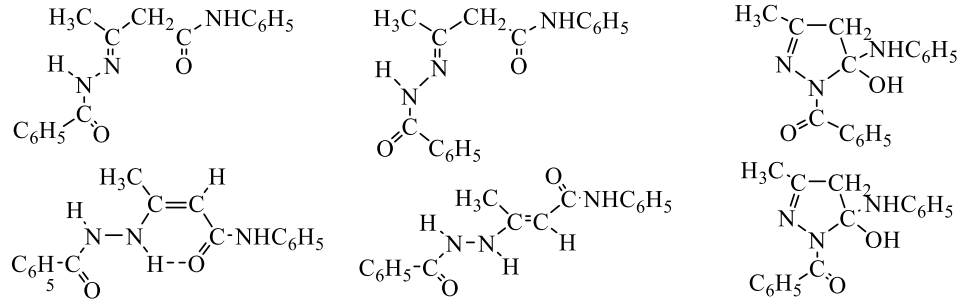


1-sxema.

Atsetoatsetanilid benzoilgidrazoni uchun Raman spektri strukturadagi turli kimyoviy bog'lanishlarning, shu jumladan amid, fenil, gidrazon guruhlarining tebranish chastotasiga mos keladigan cho'qqilarni o'z ichiga oladi. 1000 cm^{-1} dan past sohada murakkabrog' bog'lanishlarni o'z ichiga olgan C–H, C–C, C–N bog'larining deformatsion tebranishlari kuzatiladi (1-rasm).

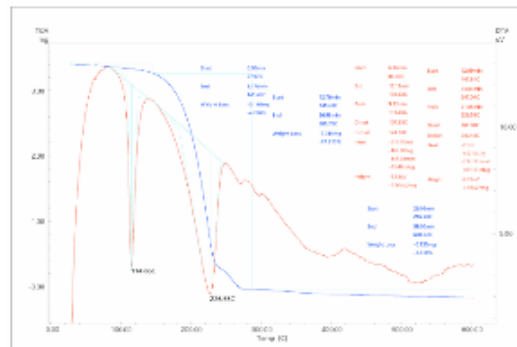
Fenil guruhidagi C–H valent tebranishlari odatda 3065 cm^{-1} va 3145 cm^{-1} sohalarda kuzatiladi, bu molekulada esa ushbu tebranish 3000-3100 cm^{-1} atrofida namoyon bo'ladi, ushbu sohada –CH₂– va –CH₃ guruhlarining ham deformatsion tebranishlari kuzatiladi. 2800-3000 cm^{-1} atrofidagi tebranish metil guruhlaridagi C–H bog'lariga tegishlidir.

Atsetoatsetanilidning benzoilgidrazid bilan kondensatlanishi atsetil guruhi kislorodi va gidrazid fragmentining vodorodlari hisobidan amalga oshadi[3]. Hosil bo'lgan gidrazon turli tautomer shakllarga ega.



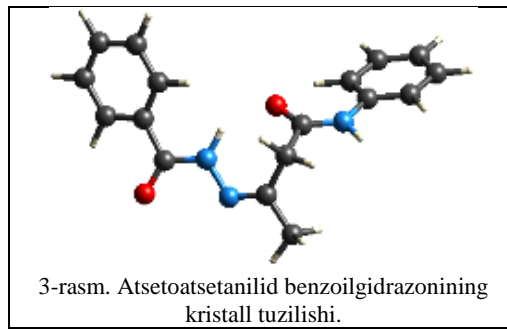
1-rasm. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining Raman spektri.

Aromatik halqadagi C=C valent tebranishlari 1450-1600 cm^{-1} oralig'ida namoyon bo'ldi. Molekuladagi –NH– bog'larining valent tebranishlari 1550-1650 cm^{-1} , amid guruhining C=O tebranishi odatda 1670-1700 cm^{-1} atrofida hamda 1620-1650 cm^{-1} atrofida past intensivlikdagi tebranishlarni kuzatishimiz mumkin. 1722 cm^{-1} soha signalning kuzatilishi molekulada amid hamda atsetil funksional guruhlarining mavjudligini tasdiqlaydi. 1783 va 1813-1898 cm^{-1} sohalarda signallarning kuzatilishi gidrazon hamda amid guruhlaridagi C=O, C=N bog'larining valent tebranishlariga mos keladi (1-rasm). Metil, metilen va aromatik guruhlarining C–H valent tebranishlari odatda 2800-3200 cm^{-1} juda yuqori chastota diapazonidagi signallar kuzatiladi. Aromatik halqadagi C–H valent tebranishlari 3065-3145 cm^{-1} atrofida kuzatildi[3].



2-rasm. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining termogrammasi

Sintez qilingan moddaning termik tadqiqoti DTG-60 (Shimadzu, Yaponiya) apparatida argon muhitda 27,97°C dan 800°C gacha bo'lgan harorat oralig'ida o'tkazildi. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining monokristalidan 3,2 mg olinib TGA, DTA, DSC analizlari o'tkazildi. TGA analizida 1 bosqichda isitish jarayoni 0.00 minda 27,97°C haroratda boshlandi va 145,49°C ga yetganda modda massasi 0.146 mgga kamaygan. 2-bosqichda 145,49 °C dan 285,7 °C gacha qizdirilganda moddada to'liq parchalanishi kuzatildi. TGA bilan bir vaqtda DTA, DSC o'tkazildi. 12,76 va 26,93 min orlig'ida endotermik effekt yuzaga keldi. Jarayon 145,49 °C da boshlanib, 285,70 °C da yakunlandi. Endotermik effekt cho'qqisi 226,55 °C ni tashkil etdi (2-rasm). Ushbu natijalar atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining termik barqarorligini, uni saqlash va ishlatish shartlarini aniqlashda muhim ahamiyatga ega [3].



Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining tuzilishi RTT usulida isbotlandi (3-rasm).

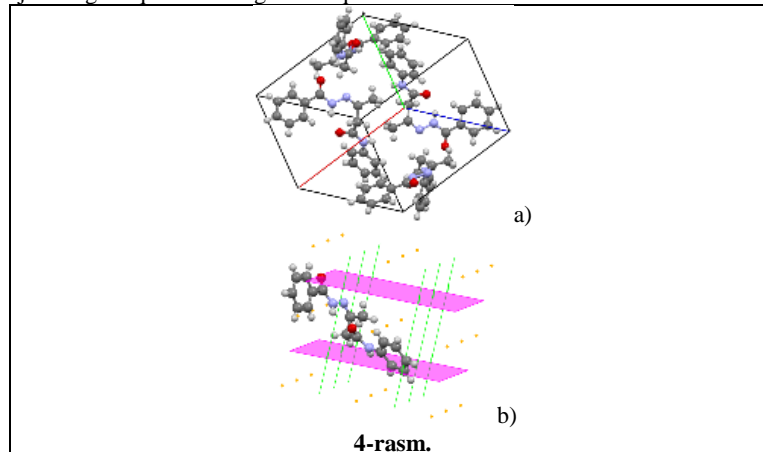
1-jadvalda moddaning kristall ma'lumotlari keltirilgan.

Sintez qilingan birikmaning fazoviy tuzilishi va molekulararo o'zaro ta'sirlarini aniqlash maqsadida eksperimental tadqiqotlar natijalari nazariy hisoblashlarva kristall strukturaviy tahlil bilan qo'shimcha ravishda o'rganildi. 4(a)-rasmida atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining kristall holatdagi fazoviy joylashuvi va molekulararo o'zaro ta'sirlari tasvirlangan, unda molekular uch o'lchamli fazoda (a, b, c) tartibli ravishda joylashgan.

1-jadval.

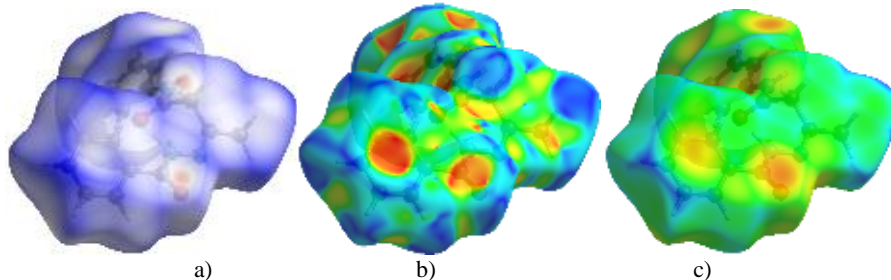
Parametr	Qiymatlar	Parametr	Qiymatlar
Formula	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	β °	108.648
Molekulyar massa	295.33	γ °	90
Singoniya	Monoklinik	V, Å ³	1519.47 (9)
a, Å	12.1444 (4)	Z	4
b, Å	11.0829 (4)	R _{int}	0.026
c, Å	11.9094 (4)	R faktor	6.33
α °	90	CCDC-raqami va ref-kod	2419108

Molekular orasidagi yaqin masofalar va ularning yo'nalganligi kristall tuzilmaning anizotrop xususiyatga ega ekanligidan dalolat beradi. Funktsional guruhlar (kislород va azot atomlari)ning fazoviy taqsimlanishi vodorod bog'lari va dipol-dipol o'zaro ta'sirlar orqali kristall panjaraning barqarorlashuviga hissa qo'shadi.



4(b)-rasmida tasvirda molekularning ma'lum kristallografik tekisliklar bo'ylab joylashuvi va ularning parallel yo'nalishda tartiblanishi aks ettirilgan. Belgilangan tekisliklar orasidagi masofa molekulararo qatlamlanish (stacking) mavjudligini ko'rsatadi, bu esa π-π o'zaro ta'sirlar yoki Van-der-Vaals kuchlari bilan bog'liq. Moddaning bunday fazoviy tuzilishi kristallning mexanik, optik va elektron xossalari sezilarli ta'sir ko'rsatadi hamda moddaning fizik-kimyoviy barqarorligini belgilovchi muhim omil hisoblanadi [4-5].

Hirshfeld yuzasi tahlilida molekularni tashkil etuvchi atomlar orasidagi o'zaro ta'sirlar ularning Van-der-Vaals radiuslari yig'indisiga nisbatan baholanadi va uch xil holatda aks ettiriladi.



Agar atomlar orasidagi masofa Van-der-Vaals masofasidan katta bo'lsa, sirt ko'k yoki yashil ranglarda ifodalanadi, teng holatda oq rang kuzatiladi, undan qisqa masofalarda esa qizil rangli sohalar paydo bo'ladi. d_{norm} xaritasida qizil rang bilan belgilangan hududlar molekulararo yaqin bog'lanishlar, xususan, vodorod bog'lari bilan bog'liq atomlar ishtirokini ko'rsatadi (5-

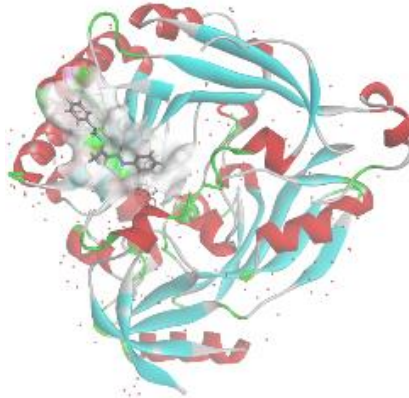
rasmi). Sirtida bir-biriga mos keluvchi ko'k va qizil uchburchak yoki burchaksimon shakllarning paydo bo'lishi molekula tarkibida π - π o'zaro ta'sirlashuv mavjudligini bildiradi [4].

So'nggi yillarda *Mycobacterium tuberculosis* hujayra devori biosintezida ishtirok etuvchi fermentlar keng o'rganilmoqda. Ana shunday muhim fermentlardan biri — decaprenyl-phosphoryl- β -D-ribose oxidase I (DprE1) bo'lib, u arabinogalaktan va lipoarabinomannan biosintezining muhim bosqichlarini katalizlaydi. Ushbu ferment faolligining bloklanishi bakteriya hujayra devori shakllanishining buzilishiga va natijada patogenning hayot faoliyatining to'xtashiga olib keladi [5].

4FDO strukturasi mavjudligi ligand-oqsil o'zaro ta'sirlarini molekulyar darajada o'rganish, doking va in silico modellashtirish ishlari uchun mustahkam nazariy asos yaratadi [5-6]. DprE1 fermenti silga qarshi dorilar ishlab chiqishda muhim ob'ekt sifatida qaralib, ayniqsa benzotiazinonlar va ularning hosilalari ushbu fermentning kuchli ingibitorlari ekanligi ilmiy tadqiqotlar bilan tasdiqlangan [7]. Shu bois, yangi sintetik yoki tabiiy birikmalarning DprE1 bilan o'zaro ta'sirini o'rganish ularning biologik faolligini baholashda muhim ahamiyatga ega. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining biologik faolligini o'rganish maqsadida uning *Mycobacterium tuberculosis* hujayra devori biosintezida muhim rol o'ynovchi DprE1 fermenti bilan ta'sirini molekulyar doking usuli yordamida o'rgandik.

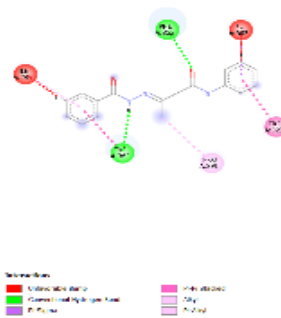
Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining tarkibida mavjud bo'lgan karbonil va amid funksional guruhlar fermentning faol markazidagi aminokislota qoldiqlari bilan vodorod bog'lari hamda gidrofob o'zaro ta'sirlar hosil qilish imkoniyatiga ega bo'lib, bu holat uning potensial ingibitorlik xususiyatlarini nazariy jihatdan asoslashga xizmat qiladi. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazoni molekulyar doking usulida o'rganish DprE1 ning qanday faol markazida joylashish xususiyatlari, asosiy bog'lanish nuqtalari va energetik jihatdan qulay konformatsiyalarni namoyon qilishini oldindan bashorat qilish imkonini berdi.

Ligand-oqsil o'zaro ta'sirlari 2D-interaksiya diagrammalari asosida tahlil qilindi va olingan natijalarga ko'ra, ligand molekulasida DprE1 fermentining faol markazida bir nechta muhim vodorod bog'lari hosil qilishi aniqlandi. Xususan, ligand tarkibidagi $-NH$, $=O$ geteroatomlar (azot va kislorod) oqsilning polyar aminokislota qoldiqlari bilan klassik vodorod bog'lari hosil qilishda ishtirok etadi. Bu o'zaro ta'sirlar asosan aspartat va glutamat qoldiqlarining karboksilat guruhlar ($-COO^-$), serin, treonin va tirozin qoldiqlarining gidroksil guruhlar ($-OH$), shuningdek, gistidinning imidazol halqasi orqali amalga oshadi (6-rasm).



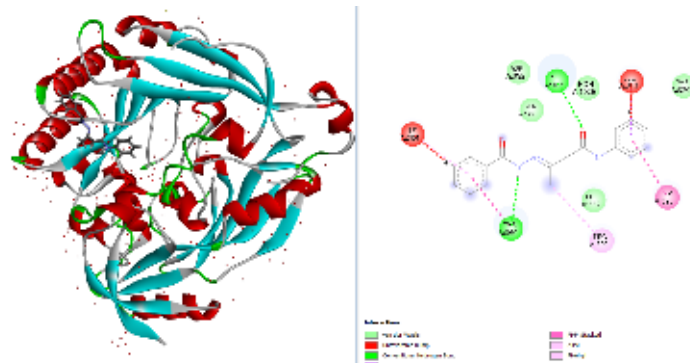
6-rasm. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazoni va oqsil tarkibidagi vodorod bog'lar

Mazkur vodorod bog'lari ligandning faol markazda aniq va qulay orientatsiyasini ta'minlab, oqsil-ligand kompleksining selektivligini sezilarli darajada oshiradi, hamda bu bog'lanishlar kompleksning termodinamik barqarorligini mustahkamlaydi. Vodorod bog'larining mavjudligi ligandning biologik faolligini belgilovchi asosiy omillardan biri bo'lib, uning potensial ingibitorlik xususiyatlarini nazariy jihatdan asoslashga xizmat qildi (7-rasm). Ligandning aromatik, uglevodorod va karbonil fragmentlari oqsilning gidrofob qoldiqlari bilan o'zaro ta'sirlashadi. Ayniqsa, leysin (Leu), izoleysin (Ile), valin (Val), alanin (Ala) va fenilalanin (Phe) qoldiqlari ligandning gidrofob qismlari bilan birikadi (7-rasm). Gidrofoblik xaritasiga ko'ra, ligand joylashgan hudud asosan



7-rasm.

gidrofob xususiyatga ega ekanligi ko'k-jigar ranglar orqali aniq namoyon bo'ladi. Ushbu gidrofob o'zaro ta'sirlar ligandning DprE1 fermentining faol markazlariga chuqur kirib, "mustahkam birikishini" ta'minlaydi. Natijada, oqsil-ligand kompleksi energetik jihatdan barqaror bo'lib, ligandning fermentga yuqori affinitetini kafolatlaydi. 4FDO oqsilining umumiy tuzilish tahlili shuni ko'rsatadiki u asosan α -spiral va β -qatlamlar ikkilamchi strukturaviy elementlardan tashkil topgan globulyar oqsil hisoblanadi. Strukturada α -spirallar ustun bo'lib, ular oqsil skeletining barqarorligini ta'minlaydi, β -qatlamlar esa strukturaviy mustahkamlik va funksional moslashuvchanlikni kuchaytiradi. Ushbu ikkilamchi tuzilma elementlarining uyg'un joylashuvi oqsilning ixcham va zich fazoviy konformatsiyasini yuzaga keltiradi.



8-rasm. Atsetoatsetanilid benzoilgidrazonining 4FDO oqsili tarkibidagi aminokislotalar bilan bog'lanishi.

Molekulyar doking natijalari ligandning oqsilning markaziy qismiga, ya'ni biologik va fermentativ faol hududda joylashganini ko'rsatdi. Bu markaz oqsil funksiyasini amalga oshirishda muhim ahamiyatga ega bo'lib, ligandning aynan ushbu hududga bog'lanishi potensial biologik faollikni tasdiqlaydi. Shuningdek, oqsil yuzasining zichligi va ligandning faol markazi ichiga chuqur kirib bog'lanishi barqaror oqsil-ligand kompleksining hosil bo'lishidan dalolat beradi. Bunday bog'lanish konfiguratsiyasi ligandning yuqori affinitetga ega ekanligini hamda oqsil faoliyatini samarali modulyatsiya qilish imkoniyatini ko'rsatadi. Ushbu strukturaviy xususiyatlar 4FDO oqsilini potensial farmakologik ob'ekt sifatida baholash uchun muhim asos bo'lib xizmat qiladi. Olingan natijalar mazkur birikmaning DprE1 fermentiga nisbatan affinitetini aniqlash hamda uni istiqbolli antimikobakterial modda sifatida ko'rib chiqish imkonini berdi [8].

ADABIYOTLAR

1. Zhu H. et al. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of Manganese (II), Nickel (II), Copper (II) and Zinc (II) Complexes of the Hydrazone Compounds Derived from 1-Phenyl-3-methyl-4-acyl-pyrazole and Benzoyl Hydrazine //Asian J. Chem. – 2013. – T. 25. – C. 8444-8446.
2. Mali S. N. et al. Mini-review of the importance of hydrazides and their derivatives - Synthesis and biological activity //Engineering proceedings. – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 21.
3. S.Z.Sattorova, E.A.Xudoyorova, S.F.Abduraxmonov, B.B.Umarov. (Z)-3-(2- enzoilgidraziliden)-n-fenilbutanamid sintezi, tuzilishi va spektroskopik tahlili // Development of science. 2025/ Volume 5.63-69 b.
4. S.Z.Sattorova, E.A.Xudoyorova, S.F.Abduraxmonov, B.B.Umarov, (E)-3-(2-benzoilgidraziliden)-N fenilbutanamidning Hirshfeld sirt tahlili// Development of science. 2025/6, Volume 1.386-392 b.
5. Sh G. B. et al. Online molecular docking and analysis of biological activity of cyanuric acid derivatives //Universum: химия и биология. – 2022. – №. 6-4 (96). – C. 12-16.
6. Сатторова С. З. и др. Синтез и рамановский спектр (Z)-3-(2-бензоилгидразилиден)-N-фенилбутанамида //Journal of Advances in Engineering Technology. – 2025. – №. 3. – C. 30-33.
7. Сатторова С. З. К. и др. Термический анализ ацетоацетанилидных ароилгидразонов //Universum: химия и биология. – 2025. – Т. 3. – №. 11 (137). – C. 21-25.
8. Martins M. B., Carvalho I. Diketopiperazines: biological activity and synthesis //Tetrahedron. – 2007. – Т. 63. – №. 40. – C. 9923-9932.