



<https://doi.org/10.70728/a.series.tab.v08.i06.122>

INDOL- 3-SIRKA KISLOTASI BILAN AMINOKISLOTALAR SINTEZI.

Suyarova Dildora Amanullayevna

Phd talabasi

Guliston Davlat Universiteti,

O‘zbekiston Respublikasi, Guliston sh

E-mail: suyarovadildora90@gmail.com

Orzuqulova Ozoda Bekmurza qizi

Magistr talabasi

Guliston Davlat Universiteti,

O‘zbekiston Respublikasi, Guliston sh

E-mail: Ismoiljonovaozoda@gmail.com

Djurayev To‘lqin Arzikulovich

dots,

Guliston Davlat Universiteti,

O‘zbekiston Respublikasi, Guliston sh

E-mail: t_jurayev@mail.ru

Usmoniv Fozil

Magistr talabasi

Guliston Davlat Universiteti,

O‘zbekiston Respublikasi, Guliston sh

E-mail: fozilusmonov01@gmail.com

Annotatsiya. Mazkur tadqiqotda indol-3-sirka kislotasining (ISK) aminokislotalar bilan amid hosilalarini sintez qilish usuli ishlab chiqildi. Sintez jarayoni N,N'-ditsiklogeksilkarbodiimid va 1-gidroksibenzotriazol (DCC/HOBt) aktivlashtirish tizimi yordamida aralash erituvchi muhitida olib borildi. Taklif etilgan metod yumshoq sharoitda, qisqa vaqt ichida va yuqori samaradorlik bilan amid bog‘ hosil qilish imkonini berdi. Reaksiya jarayonida yon mahsulotlar miqdori minimallashtirildi hamda texnologik jihatdan qulay sharoit ta‘minlandi. Shuningdek, yordamchi reagentni qayta ajratib olish va undan takror foydalanish imkoniyati jarayonning iqtisodiy samaradorligini oshiradi. Olingan indolil–aminokislota hosilalari biologik faol birikmalar sifatida istiqbolli hisoblanadi.

Kalit so‘zlar: Indol-3-sirka kislotasi; aminokislotalar; alanin; prolin; argenin; lizin; metionin; valin; leysin; amid sintezi; DCC/HOBt usuli; hosilalar; biologik faol birikmalar.

Abstract. In this study, a method for the synthesis of amide derivatives of indole-3-acetic acid with amino acids was developed. The conjugates were obtained using a DCC/HOBt activation system in a mixed solvent medium. The proposed approach enables efficient amide bond formation under mild conditions within a short reaction time. The process is characterized by high selectivity and minimized side reactions. In addition, the possibility of recovering and reusing the auxiliary reagent enhances the economic efficiency of the method. The synthesized indole–amino acid conjugates are considered promising biologically active compounds.

Keywords: Indole-3-acetic acid; amino acids; alanine; proline; arginine; lysine; methionine; valine; leucine; amide synthesis; DCC/HOBt method; conjugates; biologically active compounds.

Аннотация. В данном исследовании разработан метод синтеза амидных производных индол-3-уксусной кислоты (ИУК) с аминокислотами. Процесс синтеза проводился в смешанной среде растворителей с использованием системы активации N,N'-дициклогексилкарбодиимид и 1-гидроксибензотриазол (DCC/HOBt). Предложенный метод позволил получить амидную связь в мягких условиях, за короткое время и с высокой эффективностью. Количество побочных продуктов в ходе реакции было сведено к минимуму, а условия синтеза оказались технологически благоприятными. Кроме того, возможность повторного выделения и повторного использования вспомогательного реагента повышает экономическую эффективность процесса. Полученные производные индолил-аминокислот являются перспективными биологически активными соединениями.

Ключевые слова: индол-3-уксусная кислота; аминокислоты; аланин; пролин; аргинин; лизин; метионин; валин; лейцин; синтез амидов; метод DCC/HOBt; производные; биологически активные соединения.

Kirish. Hozirgi vaqtda biologik faol geterosiklik birikmalar sintezi bioorganik kimyoning ustuvor yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. [1] Ayniqsa, o‘simlik gormonlari asosida yangi hosilalar yaratish ilmiy va amaliy jihatdan katta qiziqish uyg‘otmoqda. [2] Indol-3-sirka kislotasi (ISK) tabiiy auksin sifatida o‘simliklarning o‘sishi va rivojlanish jarayonlarini boshqarishda muhim rol o‘ynaydi. [2,3] Ushbu modda hujayra cho‘zilishi, ildiz hosil bo‘lishi va differensiyalanish jarayonlarida faol ishtirok etadi. ISK ning strukturaviy modifikatsiyasi orqali uning biologik ta‘sirini boshqarish va barqarorligini oshirish mumkin.[4] Shu nuqtai nazardan, ISK ning aminokislotalar bilan hosilalarini sintez qilish istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi. Aminokislotalar tirik organizmlarda muhim metabolik vazifalarni bajaruvchi biomolekulalardir. Ular tarkibidagi amin va karboksil guruhlar reaktiv markaz sifatida xizmat qiladi. [5] ISK va aminokislotalar o‘rtasida amid bog‘i hosil qilish orqali yangi biologik faol birikmalar olish mumkin. Bunday hosilalarning fiziologik xususiyatlari boshlang‘ich

moddalardan farq qilishi mumkin. Amid bog‘i hosil qilish organik sintezda keng qo‘llaniladigan reaksiyalardan biridir. [6] So‘nggi yillarda karbodiimid asosidagi kondensatsiya usullari samarali metod sifatida e‘tirof etilmoqda. Xususan, DCC (N,N'-ditsiklogeksilkarbodiimid) yordamida karboksil guruhni aktivlashtirish keng qo‘llaniladi. HOBt (1-gidroksibenzotriazol) esa reaksiya selektivligini oshirishga xizmat qiladi. Ushbu tizim O-aktilurea kabi noxush yon mahsulotlar hosil bo‘lishini kamaytiradi. Natijada amid bog‘i yuqori unum bilan hosil bo‘ladi. [7] Ko‘plab an‘anaviy usullarda aminokislotalarning funksional guruhlarini oldindan himoyalash talab etiladi. Himoyalovchi guruhlardan foydalanish esa sintez jarayonini murakkablashtiradi. Bunday bosqichlar qo‘shimcha vaqt va reagent sarfini talab qiladi. Shuningdek, himoya va himoyadan chiqarish bosqichlari umumiy unumni pasaytiradi. Mazkur tadqiqotda esa aminokislotalarni oldindan himoyalash talab etilmaydi. Bu esa jarayonni soddalashtiradi va bosqichlar sonini kamaytiradi.

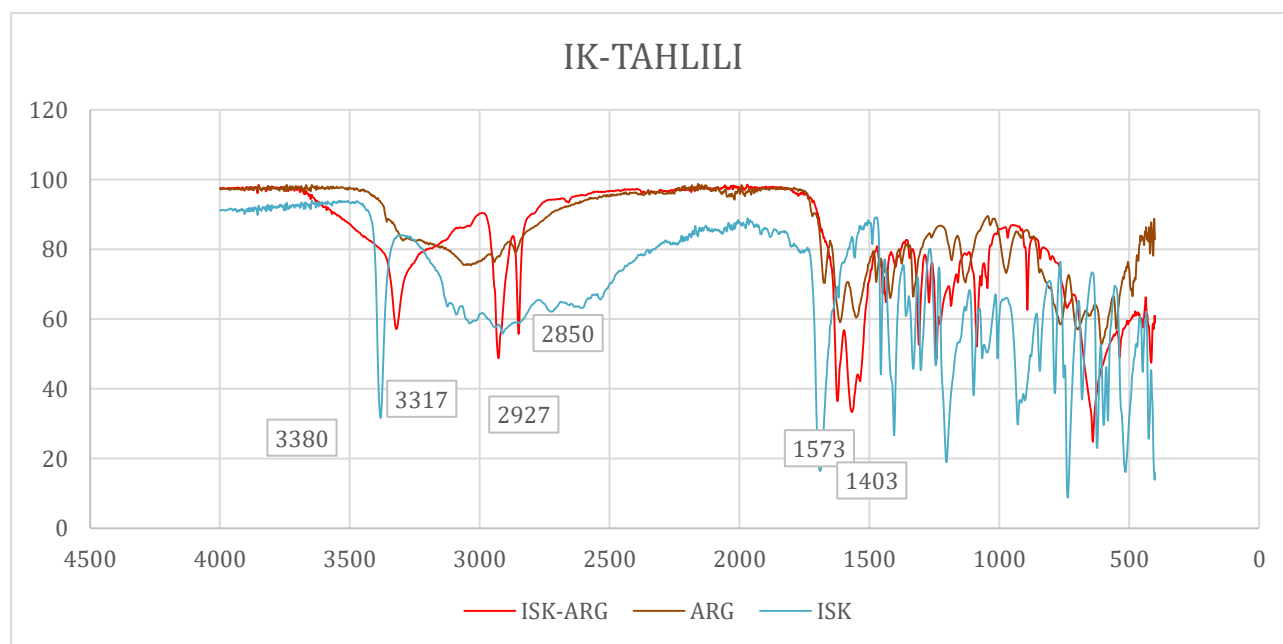
Natijada sintez qisqa vaqt ichida amalga oshiriladi. Taklif etilgan metod yumshoq sharoitda olib boriladi. Reaksiya aralash erituvchi muhitda samarali kechadi. Usulning yana bir afzalligi — selektivlikning yuqoriligidir. Jarayon iqtisodiy jihatdan ham maqsadga muvofiq hisoblanadi. Mazkur ishda ISK ning alanin, prolin, argenin, lizin, metionin, valin va leysin bilan amid hosilalari sintez qilindi. Olingan birikmalar yangi biologik faol moddalarning potensial vakillari sifatida qoraladi. Ushbu tadqiqot natijalari fitogormon–aminokislota hosilalari sintezi sohasini rivojlantirishga xizmat qiladi.

Tajriba qismi

IK-spektrlar “IRAffinity-1S” (Shimadzu, Yaponiya) asbobida olindi. Yupqa qatlamli xromatografiya (YQX) tahlili “Silica gel” F254 (Sigma-Aldrich, Germaniya) plastinkalarida amalga oshirildi. Rf qiymatlari erituvchi tizimi sifatida xloroform:metanol = 8:1 (1-sistema) va 12:1 (2-sistema) nisbatlarida aniqlandi. Xromatogrammalarda reaksiya mahsulotlarini aniqlash uchun CAMAG UV-254/366 ultrabinafsha lampasi, ningidrin reaktividan foydalanildi. Sintez qilingan barcha birikmalarning suyuqlanish harorati “BUCHI Melting Point M-560” asbobi yordamida o‘lchandi.

Indol-3-sirka kislotasi (ISK), N,N'-ditsiklogeksilkarbodiimid (DCC), 1-gidroksibenzotriazol (HOBt), L-alanin, L-prolin, L-arginin, L-lizin, L-metionin, L-valin va L-leysin analitik darajadagi reagentlar sifatida ishlatildi. Tetrahidrofuran (THF), xloroform va metanol erituvchilari analitik tozalikka ega bo‘lib, qo‘shimcha tozalashsiz qo‘llanildi. Natriy gidroksidning 1 M eritmasi distillangan suv asosida tayyorlandi. Indol-3-sirka kislotasining aminokislotalar bilan amid hosilalari DCC/HOBt aktivlashtirish tizimi yordamida sintez qilindi. Dastlab, 3 mmol indol-3-sirka kislotasi 15–20 ml tetrahidrofuran (THF) da eritildi. Hosil bo‘lgan eritmaga 3 mmol DCC qo‘shildi va aralashma muzli vannada 10 daqiqa davomida magnit aralashtirgichda aralashtirildi. So‘ngra 3 mmol HOBt qo‘shilib, reaksiya aralashmasi yana 30 daqiqa davomida sovuq sharoitda aralashtirildi. Alohida idishda 3 mmol mos aminokislota 3–5 ml distillangan suvda eritildi va muhitni qisman asoslash maqsadida 1–2 tomchi 1M NaOH

eritmasi qo‘shildi. Tayyorlangan aminokislota eritmasi tomchilab aktivlangan ISK eritmasiga qo‘shildi. Reaksiya aralashmasi xona haroratida 60 daqiqa davomida magnit aralashtirgich yordamida aralashtirildi. Mazkur usulda aminokislotalarni oldindan himoyalash talab qilinmadi, bu esa sintez bosqichlarini soddalashtirdi va jarayonni tezlashtirdi. Reaksiya yakunlangach, hosil bo‘lgan N,N'-ditsiklogeksilmochevina (DCU) cho‘kmasi filtratsiya yo‘li bilan ajratildi. Filtrat past bosimda bug‘latilib, xom mahsulot olindi. Xom mahsulot suv bilan yuvildi va organik faza xloroform yordamida ajratildi. Organik qatlam suvsiz natriy sulfat ustida quritildi va filtratsiyadan so‘ng erituvchi bug‘latildi. Zarur hollarda mahsulot qayta kristallanish yo‘li bilan (xloroform:metanol tizimida) tozalandi. Reaksiya borishi yupqa qatlamli xromatografiya (YQX) usuli bilan nazorat qilindi. Rf qiymatlari “Silica gel” F254 plastinkalarida, xloroform:metanol (8:1 va 12:1) erituvchi tizimlarida aniqlandi. Xromatogrammalar CAMAG UV-254/366 ultrabinafsha lampasi, ningidrin reaktivi yordamida vizuallashtirildi. IK-spektrlar “IRAffinity-1S” (Shimadzu, Yaponiya) asbobida olindi. Suyuqlanish harorati “BUCHI Melting Point M-560” qurilmasida aniqlanib, tozalik mezoni sifatida baholandi. Sintez natijasida amid hosilalari 68–75 % oralig‘ida unum bilan olindi (aminokislota turiga bog‘liq ravishda). Eng yuqori unum prolin va valin kon’yugatlari uchun kuzatildi, poliar xususiyatga ega aminokislotalarda esa nisbatan pastroq unum qayd etildi.



Indol-3-sirka kislotasi–alanin amidi (ISK–Ala), $C_{13}H_{14}N_2O_3$.Rf = 0,62 (xloroform:metanol = 8:1).IK-spektr (ν , cm^{-1})3325–3290 (NH, amid),3050 (Ar–CH, indol halqa),2930–2870 (alifatik CH),1665–1650 (C=O, amid I),1545–1530 (N–H deformatsiya, amid II),1450–1410 (C–N).

Indol-3-sirka kislotasi–valin amidi (ISK–Val), $C_{15}H_{18}N_2O_3$ Rf = 0,68 (8:1 sistema).

IK-spektr (ν , cm^{-1}): 3318 (NH), 3052 (Ar-CH), 2960–2875 (CH_3 , CH_2), 1658 (C=O, amid), 1538 (amid II), 1465 (C–N).

Indol-3-sirka kislotali–metionin amidi (ISK–Met), $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

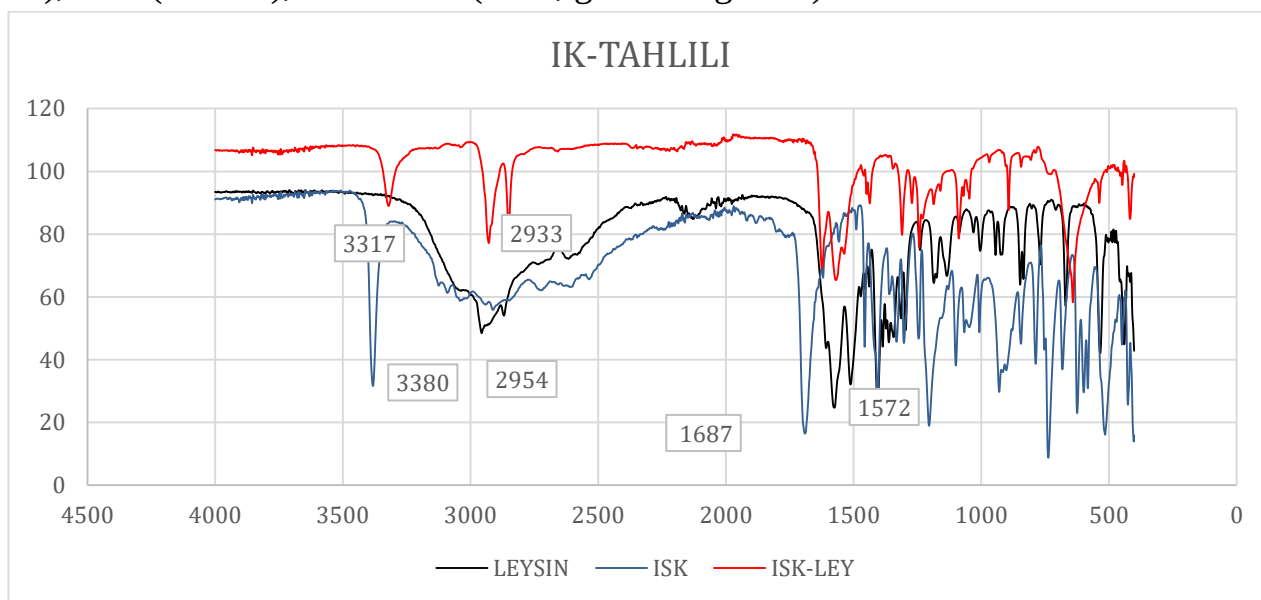
$R_f = 0,58$ (8:1 sistema). IK-spektr (ν , cm^{-1}): 3320 (NH), 3050 (Ar-CH), 2925 (alifatik CH), 1655 (C=O, amid), 1535 (amid II), 1030–1045 (C–S).

Indol-3-sirka kislotali–leysin amidi (ISK–Leu), $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $R_f = 0,71$ (12:1 sistema). IK-spektr (ν , cm^{-1}): 3315 (NH), 3051 (Ar-CH), 2955–2865 (CH_3 , CH_2), 1657 (C=O, amid), 1540 (amid II), 1455 (C–N).

Indol-3-sirka kislotali–lizin amidi (ISK–Lys), $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ $R_f = 0,42$ (8:1 sistema) IK-spektr (ν , cm^{-1}): 3330–3280 (NH, ikki signal), 3050 (Ar-CH), 2930 (CH_2), 1652 (C=O, amid), 1542 (amid II), 1460 (C–N).

Indol-3-sirka kislotali–prolin amidi (ISK–Pro), $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ $R_f = 0,65$ (12:1 sistema). IK-spektr (ν , cm^{-1}): 3305 (NH, indol), 3053 (Ar-CH), 2940 (CH_2), 1662 (C=O, amid), 1538 (amid II), 1450 (C–N).

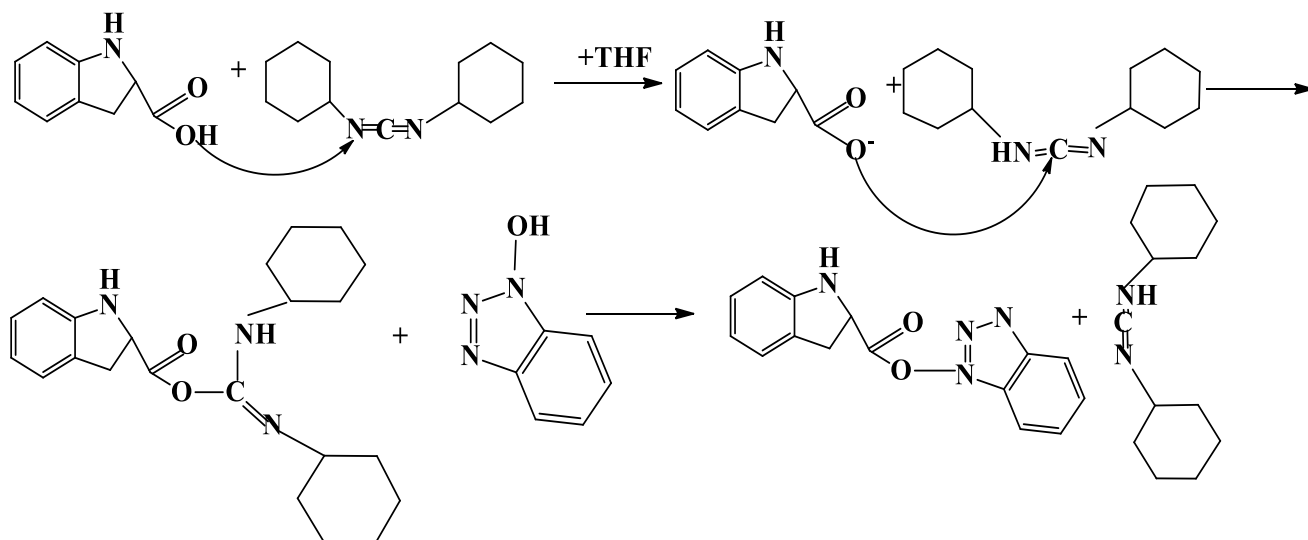
Indol-3-sirka kislotali–arginin amidi (ISK–Arg), $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ $R_f = 0,35$ (8:1 sistema). IK-spektr (ν , cm^{-1}): 3340–3290 (NH, keng intensiv), 3050 (Ar-CH), 2930 (CH_2), 1650 (C=O, amid), 1545 (amid II), 1635–1615 (C=N, guanidin guruhi).



Barcha birikmalarda 1650–1665 cm^{-1} oralig‘idagi intensiv tasma amid karbonil guruhiga (C=O) mos keladi va boshlang‘ich ISK dagi karboksil guruhi signalining yo‘qolishi amid hosil bo‘lganini tasdiqlaydi. 1530–1550 cm^{-1} diapazondagi tasma amid II signaliga mos keladi. 3300 cm^{-1} atrofidagi keng tasma NH guruhlarining mavjudligini ko‘rsatadi.

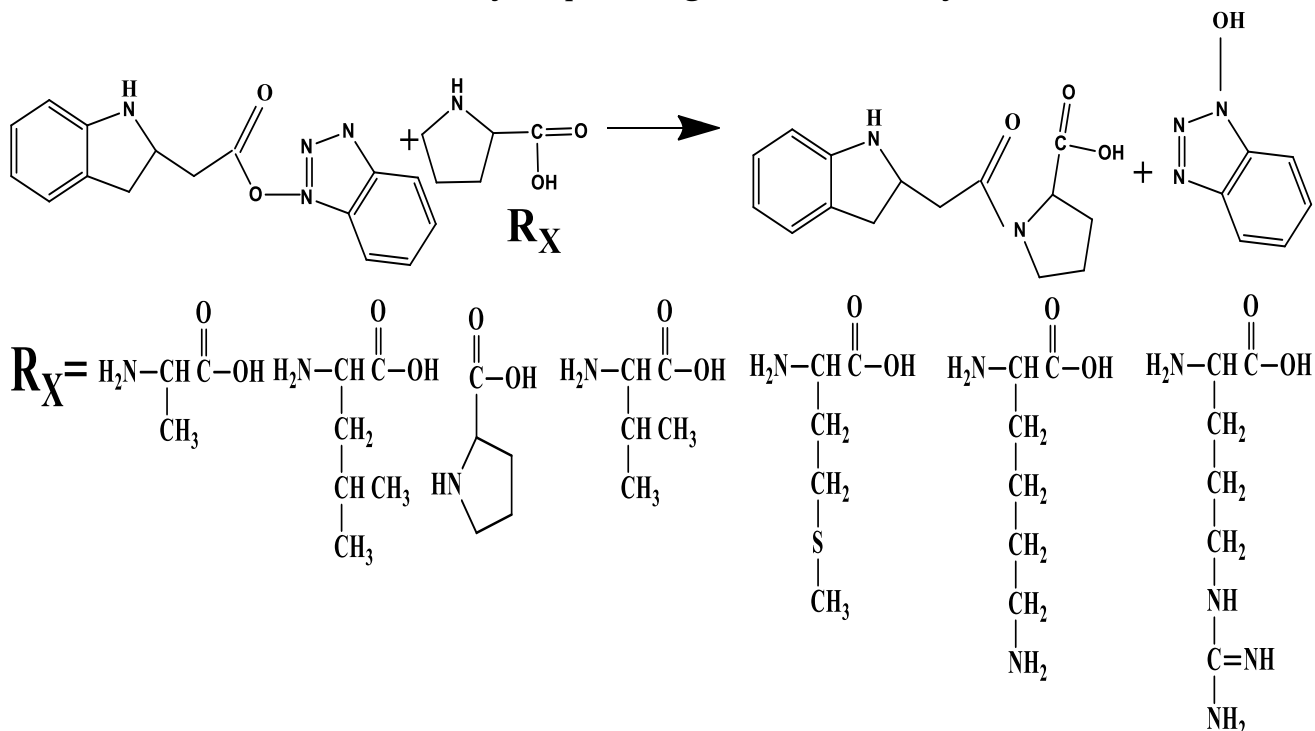
Natijalar va ularning muhokamasi

Indol-3-sirka kislotalining (1) aminokislotalar bilan amid kon‘yugatlari (2a–2g) DCC/HOBt aktivlashtirish tizimi yordamida muvaffaqiyatli sintez qilindi. Reaksiya THF/ H_2O aralash muhitida, yumshoq sharoitda va nisbatan qisqa vaqt ichida olib borildi.



Reaksiya mexanizmi DCC yordamida karboksil guruhning aktivlanishi va HOBT ishtirokida faol ester oraliq kompleks hosil bo‘lishi orqali kechadi. Keyinchalik aminokislota nukleofil hujum qilib, amid bog‘i shakllanadi va yon mahsulot sifatida N,N'-ditsiklogeksilmochevina (DCU) hosil bo‘ladi. HOBT qo‘llanilishi O-aktilurea hosil bo‘lishini kamaytirib, reaksiya selektivligini oshirdi.

Mazkur metodning muhim afzalligi shundaki, aminokislotalarni oldindan himoyalash talab etilmadi. Bu esa sintez bosqichlarini soddalashtirdi, qo‘shimcha himoya va dehimoya jarayonlarini bartaraf etdi hamda umumiy vaqt va reagent sarfini kamaytirdi.



ISK bilan aminokislotalarning o‘zaro amidlarining ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

	Moddalar	Mr,g/mol	T.s. °C	Brutto formulasi	Rf	Eruvchanligi
I	ISK–Ala	246	¹ 68±1	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	0.62	DMSO, DMF, TGF, xloroform, etil atsetat
II	ISK–Arg	314	¹ 75±1	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₃	0.35	DMSO, DMF, TGF, xloroform, etil atsetat
III	ISK–Pro	272	¹ 78±1	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃	0.65	DMSO, DMF, TGF, xloroform, etil atsetat
IV	ISK–Met	307	¹ 70±1	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	0.58	DMSO, DMF, TGF, xloroform, etil atsetat
V	ISK–Val	274	¹ 68±1	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	0.68	DMSO, DMF, TGF, xloroform, etil atsetat
VI	ISK–Leu	288	¹ 80±1	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	0.71	DMSO,DMF,TGF, xloroform, etil atsetat
VII	ISK–Lys	289	¹ 85±1	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₃	0.42	DMSO,DMF,TGF, xloroform, etil atsetat

Sintez natijasida olingan amid hosilalar 68–75 % oralig‘ida unum bilan ajratib olindi. Eng yuqori chiqim gidrofob yon zanjirga ega aminokislotalar (valin, leysin) uchun kuzatildi, poliar tuzilishga ega lizin va argenin hosilalarida esa nisbatan pastroq chiqim qayd etildi. Bu holat ularning eruvchanlik xususiyatlari va fazalararo taqsimlanishi bilan izohlanadi.

Xulosa

Mazkur tadqiqot ishida indol-3-sirka kislotasining alanin, valin, metionin, leysin, lizin, prolin va argenin bilan yangi amid kon’yugatlari bir bosqichli DCC/HOBt kondensatsiya reaksiyasi orqali muvaffaqiyatli sintez qilindi. Taklif etilgan usulning asosiy ilmiy yangiligi aminokislotalarni oldindan himoyalash bosqichisiz bevosita amid bog‘ hosil qilish imkoniyatini berishi bilan izohlanadi. Bu esa klassik ko‘p bosqichli peptid sintezi jarayonlariga nisbatan sezilarli soddalashtirish va jarayonni optimallashtirishni ta‘minlaydi. Sintez sharoitlarining yumshoqligi (0 °C dan xona haroratigacha) va qisqa reaksiya vaqti usulning texnologik jihatdan qulay ekanligini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, HOBt reagentini ajratib olib qayta qo‘llash imkoniyati jarayonning iqtisodiy samaradorligini oshiradi va yashil kimyo tamoyillariga mosligini ko‘rsatadi.

Olingan hosilalarlarning tuzilishi TLC va IK-spektroskopiya yordamida tasdiqlandi. IK spektrlarda 1650–1680 sm⁻¹ sohada amid karbonil tebranishlarining paydo bo‘lishi va N–H bog‘lariga xos yutilishlar yangi amid bog‘ shakllanganini aniq ko‘rsatdi. Fizik-kimyoviy ko‘rsatkichlar, jumladan erish nuqtasi qiymatlarining molekulyar tuzilishga bog‘liq ravishda o‘zgarishi, sintez qilingan birikmalarning individual struktur xususiyatlarga ega ekanligini tasdiqladi.

Ilmiy nuqtai nazardan, indol-3-sirka kislotasining aminokislotalar bilan kon’yugatsiyasi molekulaning qutblilik darajasi, eruvchanligi va potensial biologik faolligini modulyatsiya qilishi

mumkin. Ayniqsa, ko‘p funksional guruhlarga ega lizin va argenin hosilalarining yuqori vodorod bog‘ hosil qilish qobiliyati ularning biologik tizimlarda o‘ziga xos xatti-harakat ko‘rsatishini taxmin qilish imkonini beradi. Mazkur ish indol hosilalarini biologik faol modifikatsiyalashning samarali yo‘nalishlaridan birini taklif etadi hamda o‘simlik fiziologiyasida stressga chidamlilikni oshiruvchi yangi hosilalarini yaratish uchun nazariy va eksperimental asos yaratadi. Kelgusida ushbu birikmalarning in vivo sharoitdagi biologik faolligi, antioksidant xususiyatlari va stress sharoitidagi ta’sir mexanizmini o‘rganish muhim ilmiy ahamiyat kasb etadi. Shunday qilib, ishlab chiqilgan sintez metodikasi nafaqat organik sintez nuqtai nazaridan samarali, balki qishloq xo‘jaligi biotexnologiyasi va fitogormon kimyosi sohasida istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi

Adabiyotlar ro‘yxati:

1. Ostrowski M., Jakubowska A. Purification and biochemical characterization of indole-3-acetic acid amidosynthetase from immature seeds of pea (*Pisum sativum*). // *Journal of Plant Growth Regulation*. – 2011. – Vol. 30. – P. 30–40.
2. Ciarkowska A., Ostrowski M., Jakubowska A. A serine carboxypeptidase-like acyltransferase catalyzes synthesis of indole-3-acetic acid ester conjugate in rice (*Oryza sativa*). // *Plant Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 125. – P. 126–135.
3. Chen D., Chen Y., Liu Y. One-pot synthesis of indole-3-acetic acid derivatives through cascade reactions. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – No. 12. – P. 6805–6814.
4. Valeur E., Bradley M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. // *Chemical Society Reviews*. – 2009. – Vol. 38. – P. 606–631.
5. De Figueiredo R. M., Suppo J. S., Campagne J. M. Nonclassical routes for amide bond formation. // *Chemical Reviews*. – 2016. – Vol. 116. – No. 19. – P. 12029–12122.
6. Khatun A., Hasan M., Rahman M. Recent advances in indole-based bioactive compounds and their biological activity. // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 95. – 103521.
7. Singh R., Geetanjali. Recent progress in indole derivatives as biologically active compounds. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 151. – P. 161–186.
8. Kucukdisli M., Opatz T. Indole derivatives in natural product synthesis and medicinal chemistry. // *Synthesis*. – 2015. – Vol. 47. – P. 1199–1225.
9. Gao Y., Li B., Wang J. Design and synthesis of indole-based amide derivatives with biological activity. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Vol. 29. – P. 126654.
10. Li X., Zhang Y., Wang Q. Synthesis and biological evaluation of indole carboxamide derivatives. // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – 1356
11. De Figueiredo R.M., Suppo J.S., Campagne J.M. Nonclassical routes for amide bond formation // *Chemical reviews*. – 2016. – T. 116. – №. 19. – C. 12029-12122.