

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Т.08.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

**ЎЗБЕКИСТОН КИМЁ-ФАРМАЦЕВТИКА
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

ИСМАТОВ ДИЛМУРАТ НУРУЛЛАЕВИЧ

**АРОМАТИК КЕТО - ВА КАРБОН КИСЛОТАЛАР АСОСИДА
БИОЛОГИК ФАОЛ БИРИКМАЛАР СИНТЕЗИ, УЛАРНИ ОЛИШ
ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**02.00.14 – Органик моддалар технологияси ва улар асосидаги материаллар
(техника фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2014

УДК 542.943+547.536.22+547 537.

445+547.589.5+615.281+547.581.2

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации

Content of the abstract of doctoral dissertation

Исмаев Дилмурат Нуруллаевич	3
Ароматик кето- ва карбон кислоталар асосида биологик фаол бирикмалар синтети, уларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш	
Исмаев Дилмурат Нуруллаевич	29
Синтез, разработка технологии биологически активных соединений на основе ароматических кето- и карбоновых кислот	
Ismatov Dilmurat	53
Synthesis, development of technology for obtaining of biologically active compounds on the basis of aromatic keto- and carboxylic acids	
Эълон қилинган ишлар рўйхати	76
Список опубликованных работ	
List of published works	

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Т.08.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

**ЎЗБЕКИСТОН КИМЁ-ФАРМАЦЕВТИКА
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

ИСМАТОВ ДИЛМУРАТ НУРУЛЛАЕВИЧ

**АРОМАТИК КЕТО - ВА КАРБОН КИСЛОТАЛАР АСОСИДА
БИОЛОГИК ФАОЛ БИРИКМАЛАР СИНТЕЗИ, УЛАРНИ ОЛИШ
ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**02.00.14 – Органик моддалар технологияси ва улар асосидаги материаллар
(техника фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2014

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/В2014.5.Т282 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент кимё-технология институти ва А.Султанов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институтида бажарилган

Докторлик диссертациясининг тўлиқ матни Тошкент кимё-технология институти ҳузуридаги 16.07.2013.Т.08.01 рақамли илмий кенгаш веб-саҳифасида www.tkti.uz манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифага www.tkti.uz манзилига ҳамда ZIYONET ахборот-таълим порталида www.ziyonet.uz манзилига жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Азизов Умархон Мухтарович
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Сагдуллаев Шомансур Шохсаидович
техника фанлари доктори, профессор

Юнусов Мирахмад Пўлатович
техника фанлари доктори, профессор

Икрамов Абдувахаб
техника фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкилот:**

Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Тошкент кимё-технология институти ҳузуридаги 16.07.2013.Т.08.01 рақамли Илмий кенгашнинг «__»_____2014 й. соат____ даги мажлисида бўлади. (100011, Тошкент ш., Шайхонтохур тумани, А.Навоий кўчаси, 32-уй. Тел.: (99871) 244-79-21; факс: (99871) 244-79-17; e-mail:tkti_info@mail.ru.)

Докторлик диссертацияси Тошкент кимё-технология институтининг Ахборот-ресурс марказида ____рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (100011, Тошкент ш., А.Навоий кўчаси, 32-уй. Тел.: (99871) 244-79-21).

Диссертация автореферати 2014 йил «__»_____ тарқатилди.
(_____2014 й.даги № _____ рақамли реестр баённомаси)

С.М.Туробжонов

Докторлик илмий даражасини бериш бўйича
илмий кенгаш раиси т.ф.д., профессор

А.С.Ибодуллаев

Докторлик илмий даражасини бериш бўйича
илмий кенгаш илмий котиби т.ф.д., профессор

Ғ.Р.Рахмонбердиев

Докторлик илмий даражасини бериш бўйича
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар раиси
к.ф.д., профессор

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Республика-мизда 2011-2015 йилларда саноатни устувор даражада ривожлантириш дастури ва ишлаб чиқаришни модернизация қилиш, техник ва технологик жиҳатдан янгилашга доир тармоқ дастурларининг изчил амалга оширилиши натижасида саноат таркибида юқори кўшимча қийматга эга бўлган, рақобатбардош маҳсулотлар тайёрлаётган қайта ишлаш тармоқларининг ўрни тобора ортиб бормоқда.

Бу борада асосий диққат-эътиборни локализация муаммосига, халқ хўжалигининг турли соҳаларида ишлатиладиган янги биологик фаол бирикмаларнинг турларини яратиш ва ишлаб чиқаришга жорий қилиш, импорт ўрнини босувчи ва валюта воситасининг тежалишига омил бўлган технологияларни амалиётга киритиш муҳим ўрин эгаллаб турибди.

Кимёвий маҳсулотларнинг ишлаб чиқариш қувватини оширишдек муҳим масала билан бир қаторга, уларнинг турларини кўпайтириш ва сифатини ошириш ҳам долзарбдир. Бу борада янги юқори қийматга эга бўлган маҳсулотларни кашф этиш, синтез қилиш ва ажратиш олиш, уларнинг ишлаб чиқариш технологияларини яратиш ва мавжудларини тубдан такомиллаштиришлар зарур.

Янги технологияларни ишлаб чиқиш жараён механизми ва физик-кимёвий қонуниятларни эътиборга олган ҳолда илмий асослаш орқали амалга оширилади.

Арзон маҳаллий хом ашёни қўллаб, кимёвий реагентлар кам сарфланадиган жараёнларни яратиш тенденцияси ҳам талаб этилади.

Ишлаб турган технологияларни такомиллаштириш, технологик жараёнларнинг қулай шароитларини танлаш, технологик тизимни ва ускуналарни модернизациялаш, иккиламчи маҳсулотлар ва саноат чиқиндиларидан унумли фойдаланиш каби ишлаб чиқариш самарадорлигини оширувчи катта захира мавжуд.

Республика-мизда олиб борилаётган иқтисодий ислохотлар даврида юқорида кўрсатилган жиҳатларни умумлаштирган ҳолда қўллаш органик синтез саноатини янада ривожланиши учун асос ҳисобланади.

Ароматик кето- ва карбон кислоталар таркибида реакцияга киришувчи карбонил ($C=O$) ва карбоксил ($COOH$) каби юқори фаолликга эга гуруҳларнинг мавжуд бўлиши, улар асосида биологик доривор препаратлар, ўсимликларнинг ўсиш жараёнини тезлаштирувчи биостимуляторлар, пластификаторлар, синтетик сурков мойлари ва бўёқларни синтез қилишда иқтисодиётимизни ривожлантирувчи омиллардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Қишлоқ хўжалиги ўсимликларини химоя қилиш, кимёвий препаратлар билан таъминлаш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари» тўғрисида 2006 йил 31 январдаги ПҚ-272-сонли ва «Фармацевтика саноати корхоналарини 2011 йилга қадар модернизация қилиш, техник ва технологик янгилашга доир ривожлантириш дастури» тўғрисида 2007 йил 19 ноябрдаги ПҚ-731-сонли

ҳамда «Ўзбекистон Республикаси саноатининг 2011-2015 йилларда ривожланиш истиқболлари» тўғрисида 2010 йил 15 декабрдаги ПҚ-1442-сонли қарорлари биологик фаол моддалар яратиш ва уларни саноатга жорий этишга қаратилган.

Ароматик кето- ва карбон кислоталарни синтез қилиш орқали улар асосида турли биологик хусусиятларни намоён этувчи функционал гуруҳга эга бўлган ҳосилаларни олиш имконияти яратилади.

Шу сабабли ароматик углеводородларни оксидлаш усули билан ароматик кето- ва карбон кислоталар олишнинг назарий ва амалий асосларини яратиш, улар асосида янги турдаги биологик фаол моддалар синтез қилиш ва уларни ишлатиш билан боғлиқ амалий муаммолар ечимини топиш долзарб масала ҳисобланади.

Сўнгги йиллардаги ароматик кето- ва карбон кислоталар қаторидан заҳарлилиги кам ва юқори самарадор бўлган ўсимликларни ҳосилдорлигини оширувчи биостимуляторлар ҳамда жонли танадаги яллиғланиш касалини тўхтатувчи фаол бирикмаларнинг аниқланиши танланган мавзунинг замон талаби асосида тузилганлигини изоҳлайди.

Тадқиқотлар асосида синтез қилиб олинган янги ароматик кето- ва карбон кислоталар, уларнинг ҳосилалари, физик-кимёвий ва биологик хусусиятлари ҳамда янги яратилган биологик препаратларни саноатга жорий этиш юзасидан жамланган маълумотлар ушбу йўналиш бўйича олиб бориладиган илмий изланишларда самарали ишлатилиши мумкин.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг ОТ-ФЗ – «Кимё, биология ва медицина» ва ИДТ-6 - «Республиканинг минерал хом ашё ресурсларини, кимё, озиқ-овқат, енгил саноат ва қишлоқ хўжалиги маҳсулотлари ҳамда чиқиндиларини ишлаб чиқариш, қайта ишлаш, сақлаш ва улардан фойдаланишнинг ресурстежамкор, экологик хавфсиз инновацион технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишларига мос равишда бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи. Кето- ва карбон кислоталар синтези ва хоссалари, уларнинг ҳосилалари ҳамда биологик хусусиятлари ва саноатга жорий этиш бўйича Чикаго университетининг Кимё факультети (АҚШ), Оксфорд университети, Наффилд медицина бўлимининг метаболик илмий-тадқиқот лабораторияси (Буюк Британия), Россия кимё-технология университети (Россия), Хитой фанлар академиясининг Шанхай органик кимё институти (Хитой), Нагоя университетининг Биомолекулалар трансформацияси институти (Япония), Ульма университетининг Микробиология ва биотехнология институти (Германия), Вена университетининг Органик кимё ниститути (Австрия), Швеция қишлоқ хўжалик фанлари университети (Швеция), Норвегия фан ва технологиялар университети (Норвегия), Латвиянинг органик синтез институти (Латвия), Хельсинки университетининг Кимё факультети (Финляндия), Яқиншарқ техника университетининг Кимё факультети

(Туркия), Визмунд илмий фанлар институтининг Ўсимлик фанлари бўлими (Исроил), Виндсор университетининг Кимё ва биокимё факультети (Канада), Йонсей университетининг Биотехнология бўлими (Корея), Лотин Америкаси Викоza университетининг Ўсимликлар биологияси бўлими (Бразилия), Чили университетининг Кимё ва фармацевтика факультети (Чили) олимлари тарафидан илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда ва ноароматик кетокарбон кислоталар гуруҳига мансуб бирикмалар тўғрисида маълум даражадаги натижаларга эришилган.

Халқаро нашрларда эълон қилиниши бўйича, ароматик ва ароматик бўлмаган кетокарбон кислоталар ва уларнинг ҳосилалари (тиосемикарбазон, семикарбазонлар, металл комплекслари, эфирлари ва триазоллари) қаторидан яллиғланишга, туберкулёзга қарши ва кимётерапевтик, биостимуляторлик, гербицидлик хусусиятига эга биологик фаол моддалар аниқланган. Аммо маълумотлар ичида моддалар тузилиши билан уларнинг кимёвий ва биологик фаолликлари орасидаги боғлиқликка кам эътибор қаратилган. Кашф этилаётган биологик маҳсулотларга бўлган халқ хўжалигининг эҳтиёжи ва уларни саноатга жорий этишнинг долзарблиги кўрсатилган. Ароматик карбон кислоталар асосида триазол бирикмалари синтези ва уларнинг биологик хусусиятлари ўрганилиб, улар орасидан аниқланган потенциал доривор препаратлар (замбуруғ ва микробларга қарши клотримазол ва вибуназол препаратлари «Bayer»-Германия фирмаси, миконазол, кетоканозол, интраконазол ва саперконазол препаратлари «Janssen Pharm»-Бельгия фирмаси) саноатга жорий этилган.

Юқори биологик хусусиятларга эга бўлган моддаларни кашф этилиши ушбу йўналишда ишловчи илмий мактабларнинг шаклланиши ва улар томонидан яратилган янги препаратларни ишлаб чиқаришига жорий этилишини ташкил этишга бағишланган тадқиқотлар фаоллашмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий-техник адабиётларда кето- ва карбон кислоталарни олиш усуллари ва уларнинг турли ҳосилаларини синтез қилиш ҳақида умумий маълумотлар жамланган бўлиб, айнан ароматик кетокарбон кислоталар қатори фақатгина, унинг биринчи вакили, фенилглиоксил кислотасини олиш ҳақидаги бор маълумотлар билангина чегараланган.

Этилбензолни калий перманганатнинг сувли эритмаси билан оксидлаш натижасида, бензой кислотаси қаторида фенилглиоксил кислотасининг ҳосил бўлиши Республикамиз олимлари С.Ш.Рашидова, С.И.Искандаров ва У.М.Азизовлар томонидан аниқланиб, унинг асосида пахта ҳосилдорлигини оширувчи А-1 биостимулятори яратилган ва саноатга жорий этилган. Аммо, ди-, три- ва тетраэтилбензолларни оксидлаш йўли билан ароматик ди- ва ундан юқори кетокарбон кислоталарини олиш, шу билан бирга, улар асосида янги ҳосилаларни синтез қилиш, уларнинг биологик хусусиятларини ўрганиш ҳамда олинган маҳсулотларни халқ хўжалигида қўллаш масаласи ўрганилмаган. Бу муаммолар назарий ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланиб, мазкур диссертация иши уларнинг ечимини топишга йўналтирилган.

орасидан ўсимликларнинг ўсишини тезлаштирувчи самарадор биостимуляторларни ва доривор препаратларни аниқлаш.

Тадқиқот усуллари. Кимёвий, физик - кимёвий ва технологик.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

1,3- ва 1,4-диэтилбензол, метилэтилбензолларни калий перманганат эритмаси билан оксидлаб 1,3- ва 1,4-бензолмонокетодикарбон ва 1,3- ва 1,4-бензолдикетодикарбон кислоталарни максимал унумдорликда олиш имкониятини берувчи оптимал шароитлар аниқланган ва биринчи маротаба ҳосил бўлган реакция аралашмалари таркибидан бензолкетодикарбон кислоталар соф ҳолда ажратиб олинган;

1,3- ва 1,4-бензолмонокетодикарбон, 1,3- ва 1,4-бензолдикетодикарбон кислоталарининг карбонил гуруҳлари асосидаги синтез натижасида фенилгидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон, хиноксалон, бисульфидли бирикмалар, шу билан бирга, карбоксил гуруҳлари асосида уларнинг мураккаб эфирлари ҳамда тузлари (жами 45 та бирикма) олинган;

синтез қилинган моддаларнинг тузилиши билан барқарорлик, кимёвий жараёнга мойиллик, фармакологик, биостимуляторлик хусусиятлари орасидаги боғлиқлик хоссалари аниқланган;

илк бор 1,3- ва 1,4-бензолкетодикарбон кислоталари аралашмаси асосида ўсимликларни ўстирувчи стимуляторлар - кетостим ва кетостим-К препаратлари яратилиб, ишлаб чиқаришга тавсия қилинган;

2,4-дихлорбензой кислотасининг 2-бутиндиол-1,4 билан этерификация жараёни ва реакция натижасида ҳосил бўлган 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 ни фенилазид билан конденсация жараёни ўрганилган. Бунда илк маротаба, 2,4-дихлорбензой кислота ва 2-бутиндиол-1,4 лар этерификацияси босқичида бис-эфир (1,4-бис-(2,4-дихлор бензоилокси)-бутин-2) қаторида, моно-эфир (2,4-дихлорбензоилоксибутин-2-ол-4) каби бирикманинг ҳосил бўлиши аниқланган. Уларни ажратиш ва тозалаш усуллари ишлаб чиқилган;

бис-эфир ва фенилазид орасидаги конденсацияланиш жараёни асосида яллиғланиш касаллигига қарши юқори фаолликка эга бўлган 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол), моно-эфир асосида 1-фенил-4-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-5-карбинол-1,2,3-триазол (монохлотазол) препаратлари синтез қилинган;

шулардан дихлотазол препарати субстанцияси ва 3% ли суртма шакли тиббиётнинг гинекология соҳасида жинсий аъзоларнинг яллиғланишини даволашда қўллаш учун тавсия этилиб, ишлаб чиқариш технологияси яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бензолкетодикарбон кислоталарининг натрий ва калийли тузлари асосида олинган биостимулятор кетостим ва кетостим-К препаратларини 0,005-0,001% сувли эритмаси билан намлаб экилган чигитларнинг униб чиқишини 3-5 кунга тезлашиши, ғўзанинг ўсиш қувватини ортиши, ҳар тупдаги кўсаклар сонининг $1,0 \div 1,3$ тагача, пахта ҳосилдорлигининг

гектарига 2-4 центнерга, препаратлар таъсирида доривор календула ва валериана ўсимликлари ҳосилдорлигининг 12-14% га кўпайиши тасдиқланган;

Давлат кимё хайъати томонидан кетостим препарати пахта чигитини намлаб экишда биостимулятор сифатида ишлатиш учун тавсия этилган;

2,4-дихлорбензой кислотаси асосида олинган яллиғланиш касаллигига қарши дихлотазол доривор воситасининг субстанцияси ва унинг 3% ли суртма шаклини ишлаб чиқариш технологиялари яратилган;

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан дихлотазол препаратини дори воситаси сифатида қўллашга рухсат этилган;

Олинган натижаларнинг ишончилиги. Синтез қилинган бирикмаларнинг софлигини ўрнатиш ва тасдиқлашда ИҚ-, УБ-, масс-, ЯМР спектроскопия, газ-суюқлик хроматография ва рентген тузилиши анализи усулларида фойдаланилган.

Тадқиқот натижаларини статистик тарзда қайта ишлаш Стьюдент критерияси ёрдамида ўртача натижанинг ишончилилик оралиғида чегаравий катталикларни ҳисоблаш билан амалга оширилган.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Диэтилбензол, метилэтилбензол ва тетраэтилбензолларни калий перманганатнинг сувли эритмаси билан оксидлаш жараёнида бензолкетокарбон кислоталарининг ҳосил бўлиши кинетик қонуниятларини ўрганиш, кимёвий реакция механизмини тушунтиришга ва мураккаб реакцион аралашма таркибидан соф ҳолатдаги 1,3- ва 1,4-бензолмонокето дикарбон, 1,3- ва 1,4-бензолдикетодикарбон кислоталарни ажратиб олишга, уларнинг тузилиши ва хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар заҳирасини яратилишига асос бўлган.

Олинган бензолкетокарбон кислоталарнинг кето- ва карбоксил гуруҳларига ҳос реакциялари асосида таркибида кимёвий ва биологик хусусиятларни намоён этувчи гуруҳларга эга ҳосилалар (фенилгидразон, тиосемикарбазон, семикарбазон, хиноксалон, мураккаб эфир ва тузлар) синтезини ўрганиш натижалари ишнинг назарий аҳамиятини кўрсатади.

1,3- ва 1,4-бензолкетодикарбон кислоталари аралашмаси асосидаги кетостим ва кетостим-К препаратлари ғўза ва доривор ўсимлик ҳосилдорлигини оширишига таъсири ҳамда 2,4-дихлорбензой кислотасининг 2-бутиндиол-1,4 билан этерификация жараёни ва ҳосил бўлган 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 ни фенилазид билан реакцияси асосида яллиғланиш касаллигига қарши юқори фаолликка эга бўлган 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол) бирикмасини синтез қилиш, яратилган препаратларни қишлоқ хўжалиги ва тиббиёт соҳаларида қўллашга тавсия этилганлиги ишнинг амалий қиймати ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бензолкетодикарбон кислота аралашмалари асосида олинган ғўзани ўстириш учун самарадор бўлган биостимулятор – кетостим препарати ишлаб чиқаришга тадбиқ қилинди ва Республика ҳудудида ишлатишга рухсат этилган ўсимликларни

мухофаза қилувчи биологик ва кимёвий воситалар каторига киритилди (Тошкент, 2013, бет. 293).

2,4-дихлорбензой кислотасининг 2-бутиндиол-1,4 билан этерификация жараёни ва ҳосил бўлган 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 ни фенилазид ўртасидаги конденсация реакцияси асосида яллиғланиш касалига қарши юқори фаолликка эга 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол) препарати синтез қилинди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси Фармакология қўмитасининг қарорига биноан дихлотазол препаратини тиббиётда қўллашга рухсат этилиб (06.10.2000 йилдаги 014-00 рақамли гувоҳнома), «Ўзфармсаноат» ДАК корхоналарида ишлаб чиқаришга тадбиқ этилди (15.09.2007 йилдаги 2-рақамли далолатнома).

Ишнинг апробацияси. Диссертация материаллари «Синтез химических реактивов и их производств» илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 1995й.); «Создание лекарственных ресурсов, лечебно - профилактических средств и их использование в медицинской практике» мавзусидаги Республика саноат конференциясида (Самарканд, 1996й.); «Актуальные проблемы химии и методы преподавания» Республика илмий-амалий анжуманида (Гулистон, 2005й.); «Современные технологии переработки местного сырья и продуктов» мавзусига бағишланган Республика илмий-техникавий анжуманида (Тошкент, 2005й.); «Высокие технологии перспективы интеграции образования науки и производства» мавзусидаги Халқаро илмий-техникавий конференциясида (Тошкент, 2006й.); «Современные технологии переработки местного сырья и продуктов» Республика илмий-техникавий конференциясида (Тошкент, 2007й.); Ёш олимлар, бакалавр, магистрантлар, аспирант, докторантлар, илмий ходимлар учун ТКТИ да ҳар йили ўтказиладиган илмий-техникавий анжуманларда (Тошкент, 1995, 1997-2008, 2010йиллар); «Химические технологии» мавзусидаги Халқаро илмий-техникавий конференциясида (Москва, 2012й.); «Новые композиционные материалы на основе органических и неорганических ингредиентов» Республика илмий-техникавий конференциясида (Тошкент, 2012й.); «Актуальные проблемы инновационных технологий химической, нефтегазовой и пищевой промышленности» Республика илмий-техникавий конференциясида (Тошкент, 2012й.); «Каталитические процессы нефтепереработки, нефтехимии и экологии» мавзусидаги Халқаро илмий-техникавий конференциясида (Новосибирск, 2013й.) эълон қилинган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 45 та илмий иш, жумладан, 6 та илмий мақола халқаро журналларда чоп этилган ва 1 та патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 14 та илова ва 200 саҳифалик матн, 53 та расм ва 31 та жадвалдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсади ва вазифалари, ҳамда объект ва предметлари қайд этилган. Шунингдек Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқот илмий янгилик эканлиги ва унинг амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш рўйхати, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **биринчи бобида** арилкетто- ва карбон кислоталар ва ҳосилалар синтези, уларнинг физик-кимёвий, биологик хоссалари ҳақидаги адабий маълумотлар умумлаштирилиб, тартибга солинган.

Диссертациянинг **иккинчи бобида** арилкетто- ва карбон кислоталар асосида ўстирувчи биостимуляторлар синтези ва технологияларини ишлаб чиқиш юзасидан олиб борган тадқиқот натижалари ёритилган.

Полиалкилбензолларни бензолкетоди - ва кетотетракарбон кислоталаргача оксидлаш

Бензолкетокарбон кислоталарни мос равишдаги этилбензолдан суяқ муҳитда оксидлаб олиш бўйича яратилаётган ишлаб чиқариш усули, маълум бўлган дастлабки усулларга нисбатан қулай хом ашёнинг топилиши, жараённинг технологик тизимини оддийлиги билан истиқболли усул ҳисобланади.

Тадқиқот объекти сифатида 1,3- ва 1,4- диэтилбензоллар ҳамда уларнинг аралашмалари, 1,3- ва 1,4-метилэтилбензоллар, 1,2,3,5- ва 1,2,4,5-тетраэтилбензолларнинг оксидланиши ўрганилди. Олинган маҳсулотларни сифат ва миқдорий анализ қилиш кимёвий, колонна ва газ-суюқлик хроматография усуллари қўллаган ҳолда ўтказилди.

1,4-диэтилбензолни ишқорий шароитда калий перманганат билан оксидлаш

Ишқорий муҳитда 1,4-диэтилбензолни калий перманганат билан оксидлаш жараёнини мукамал ўрганиш мақсадида кинетик тадқиқотлар ўтказилди, хусусан вақт бирлиги ичида 1,4-диэтилбензол концентрациясини ҳамда оксидлаш маҳсулоти бўлган 1,4-бензолдикетодикарбон, 1,4-бензолмонокетодикарбон ва 1,4-бензолдикарбон кислоталарининг калийли тузлари миқдорларини ўзгариб бориши аниқланди.

1-жадвалдан кўринадики, 1,4-диэтилбензол етарли даражада тез оксидланишга учрайди ва жараён бошланган вақтдан сўнг 3,0 соат ўтгач реакция аралашмаси таркибида у умуман қолмайди. Дастлаб ҳосил бўлган 1,4-бензолдикетодикарбон кислота миқдори жараён бошланганидан сўнг 25 дақиқа ўтгач у ўз максимумига етади. Аммо, дастлабки бошланиш босқичидаёқ жараён 1,4-бензолмонокетодикарбон ва 1,4-бензолдикарбон кислоталарининг ҳосил бўлиши билан боради. Шу йўсинда реакция маҳсулоти таркибида 1,4-бензолдикетодикарбон кислота миқдорининг камайиши давом этади ва калий перманганат миқдори охирига етганида

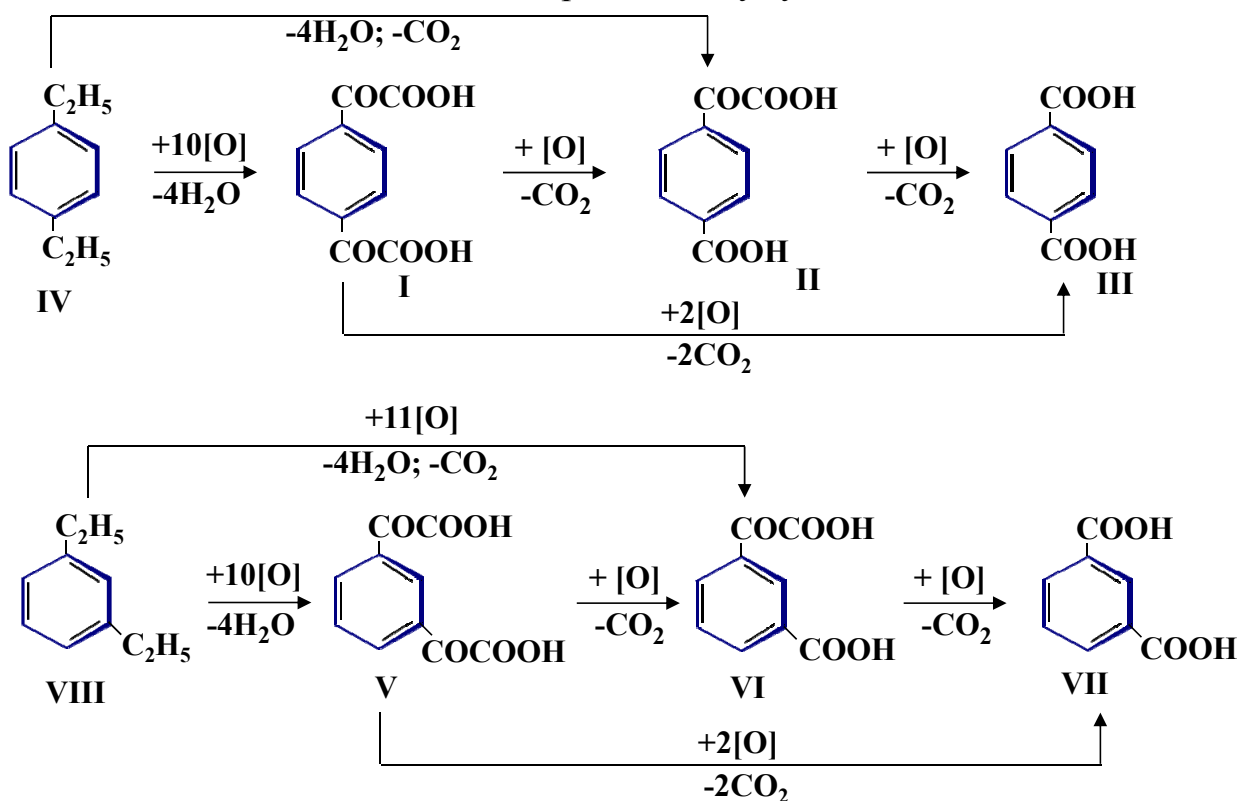
реакция аралашмаси таркибида 1,4-бензолдикетодикарбон кислотаси миқдори йўқолади. Шу ҳолда реакция эритмасида таркибида 1,4-бензолмонокетодикарбон ва 1,4-бензолдикарбон кислоталарининг ўзаро тақсимланиши содир бўлади. Шунга кўра оксидловчи миқдорини 20% га ортиқча ошириб бориш оксидланиш жараёнини 1,4-бензолмонокетодикарбон кислотаси концентрациясининг камайиши томонига силжитади.

Ишқорий шароитда калий перманганат билан 1,3-метилэтилбензолни оксидлаш мисолида реакция маҳсулотининг чиқиш унумига реагентлар концентрацияси, жараённинг давомийлик вақти, ҳарорат ва оксидловчи модда миқдорининг таъсири ўрганилди.

Диэтилбензол аралашмасини оксидлаш ва жараён маҳсулотини таҳлил қилиш усуллари, унинг соф ҳолдаги изомерларини оксидлашда фойдаланилган услубий қўлланмаларга мос равишда амалга оширилди. Бензолкетодикарбон кислоталарини синтез қилишнинг оптимал шароитларини аниқлаш мақсадида оксидлаш жараёнига оксидловчи модданинг концентрацияси, ҳарорат, реакция бориш вақтининг таъсири ўрганилди.

1,4- ва 1,3- диэтилбензоллар ҳамда уларнинг аралашмасини KMnO_4 нинг ишқорий эритмалари билан оксидлаш реакцияси устида ўтказилган кинетик тадқиқотлар, ўрганилган жараён маҳсулотлари, бензолдикетодикарбон (I,V) ва бензолмонокетодикарбон (II,VI) кислоталар, ҳосил бўлиш кетма-кетлигини аниқлаш ва тизимини кўрсатиб беришга имкон яратди.

Ишқорий шароитда диэтилбензолларни калий перманганат билан оксидлаш жараёнининг умумий схемаси



Жадвал

**1,4-бензолдикетодикарбон, 1,4-бензолмонокетодикарбон ва 1,4-бензолдикарбон кислоталари
унумини 1,4-диэтилбензолнинг оксидланиш жараёни вақтига боғлиқлиги
(T=75-76⁰C, 1,4-диэтилбензол - 2,5 г, KMnO₄ - 20 г 2,5% сувли эритма ҳолида)**

№ т/б	Оксидлаш вақти, мин	Реакцияга киришмаган углеводород микдори		Кислоталар унуми реакцияга киришган углеводородга нисбатан ҳисобланган					
				1,4- бензолдикето- дикарбон кислота		1,4- бензолмонокето- дикарбон кислота		1,4- бензолдикарбон кислота	
		Г	%	Г	%	Г	%	Г	%
1	10	1,52	61,0	0,57	35,2	0,61	43,0	0,12	9,9
2	20	1,14	45,5	0,78	34,6	0,86	43,7	0,21	12,4
3	30	0,84	33,7	0,86	31,3	1,06	44,2	0,31	15,1
4	60	0,54	21,4	0,48	14,8	1,65	58,1	0,46	18,9
5	90	0,25	9,9	0,26	7,0	2,02	62,5	0,63	22,6
6	120	0,17	6,7	0,25	6,7	1,98	58,6	0,76	26,3
7	150	0,08	3,0	0,14	3,5	1,94	55,4	0,99	33,0
8	180	-	-	0,05	1,2	1,92	53,0	1,13	36,6
9	200	-	-	0,02	0,5	1,86	51,4	1,18	38,2

Ушбу таклиф этилаётган схема 1,3- ва 1,4-диэтилбензоллар ҳамда уларнинг аралашмасини калий перманганат билан оксидлаш жараёни бориш механизмини ёритиш имконини беради. Ҳосил бўлган аралашма таркиби ҳамда таклиф этилган схемани эътиборга олган ҳолда, оксидлаш реакциялари натижасида олинган маҳсулот таркибидан бирикмаларни соф ҳолда ажратиш олиш усули ишлаб чиқилди.

Ишқорий шароитда 1,2,3,5-ва 1,2,4,5-тетраэтилбензолларни калий перманганат билан оксидлаш

Бензол ядросида ўрин алмашиб жойлашган этил гуруҳлари миқдори нинг ортиши, уларнинг оксидлаш жараёнларини мураккаблаштиради. 1,2,3,5-ва 1,2,4,5-тетраэтилбензолларни 96-98°C ҳароратда, 3 соат давомида калий перманганатнинг 1% ли эритмаси билан ишқорий шароитда оксидлаш жараёнида бензол кетотетракарбон кислоталари (44,98 ва 46,33% мос равишда) ҳосил бўлди.

Кислота аралашмаларининг метил эфирлари ҳолида идентификациялаш ва хромато-масс-спектроскопик анализ қилиш усуллари қўллаш натижасида, аралашма асосини бензолмонокетотетракарбон, бензолдикетотетракарбон, бензолтрикетотетракарбон, бензолтетракетотетракарбон ва бензолтетракарбон кислоталар метил эфирлари ташкил этишини кўрсатди.

Синтез қилинган кетокислоталарни ажратиш олиш ва таҳлил қилиш усуллари

Бензолкетокарбон ва бензолкарбон кислота аралашмаларини ажратишда юпқа қатлам ва колонкадаги хроматография, кислоталарнинг метил эфирларини фракциялаб ҳайдаб олиш, ҳар хил рН муҳитда калий тузлари аралашмасини кислоталар ёрдамида кислотали ҳолатга босқичли келтириб ажратиш каби усуллардан фойдаланилди.

1,3- ва 1,4-диэтилбензолларни калий перманганат эритмалари билан оксидлаш жараёнини ўрганишдан олинган натижаларга асосланиб, биз томондан бензолмонокетодикарбон кислоталарни қуйидаги ажратиш усули таклиф этилди. Усулнинг моҳияти, оксидлаш жараёнининг маҳсулоти таркибида фақатгина бензолдикарбон ва бензолмонокетодикарбон кислотанинг калийли тузлари қолиб, бензолдикетодикарбон кислота бўлмаган даврда тўхтатилишига ва оксидланган аралашмани хлорид кислотаси эритмаси билан 1,3-изомер бўлганда рН 4,0-3,5 гача, 1,4-изомер ҳолатда эса рН 3,5-3,0 гача кислоталанади. Бунда бензолдикарбон кислотасининг калийли тузи эркин кислота ҳолатига ўтгандаги чўкмасини филтрлаш мумкин бўлади. Бензолмонокетодикарбон кислотанинг калийли тузи ва қисман сувда эриган ҳолатдаги бензолдикарбон кислота сақлаган филтратдан эса кетокислотани тозалаб олишдан иборат.

Юқорида кўрсатилган усул бўйича техник сифатли 1,4-бензолмонокетодикарбон кислота таркибидан 1,31 г (унум 94,9%) тоза маҳсулот ажратилди.

1,3-бензолкетодикарбон (V), (VI) ва 1,3-бензолдикарбон (VII) кислоталари метил эфирларини вакуум остида фракциялаб ажратиш ва

олинган соф метил эфирларини ишқорий гидролизлаш билан, VIII бирикма миқдорига нисбатан, 1,3-бензолдикарбон кислотани (VII) 7,5%, 1,3-бензолмонокетодикарбон кислотани (VI) 25,5% ва 1,3-бензолдикетодикарбон кислотани (V) 19,6% унум билан олиш имконини берди.

Олиган I, II, V, VI кетокислоталар тозалиги ва тузилиши физик-химёвий усуллар ёрдамида тасдиқланди.

Бензолкетодикарбон кислоталарнинг янги ҳосилалари синтези

Карбонил ва карбоксил гуруҳлари ҳисобидан I, II, V ва VI бензолкетодикарбон кислоталарнинг ҳосилаларини олиш енгил кечади.

Карбонил гуруҳи ёрдамида ҳосил бўлувчи ҳосила бирикмалар: фенилгидразонлар (XIa,б, XVIIIa,б), семикарбазонлар (XIIa,б, XIXa,б),

тиосемикарбазонлар (XIIIa,б, XXa,б). Синтез жараёнини ўтказишда кислотали катализаторлар (HCl, H₂SO₄, CH₃COOH) дан фойдаланиш ҳосила бирикмалар миқдорини оширишга олиб келади.

Конверсия жараёни унуми тезлиги карбонил гуруҳларнинг ўзаро жойлашишига боғлиқ.

Карбоксил гуруҳ асосида ҳосил бўладиган бирикмалар: диметил эфирлар (IXa,б, Xa,б) натрийли тузлар (XXVa,б, XXVIa,б). Бу бирикмалар ҳам кўп миқдорда ҳосил бўлади.

I, II, V, VI кетокислоталарнинг концентранган сульфат кислота иштирокида метанол билан қиздириб ўтказилган этерификациялаш жараёни ўтказилди ва уларнинг мос равишдаги эфирлари 82,0%, 89% 84,4% ва 83,1% унумда олинди.

Кетокислоталарни диметил эфирларидан фенилгидразонлар (XVa,б, XXIIa,б), тиосемикарбазонлар (XVIIIa,б, XXIVa,б) ва семикарбазонлар (XVIa,б, XXIIIa,б) ларни синтез қилиш жараёнлари, шу бирикмаларни эркин кетокислоталардан синтез қилишдан бирмунча қийин кечади. Бу ҳолат карбонил гуруҳ углеродининг мусбат зарядини эфирдаги метил гуруҳининг индукциялаш таъсири ҳисобига қисман локаллашганлигини кўрсатади.

I, II, V ва VI кетокислоталар о-фенилендиамин билан кислотали катализаторлар иштирокисиз ҳам осон реакцияга киришиб, хиноксалонлар (XXIa, XIVa, XXIб, XIVб) ни ҳосил қилади.

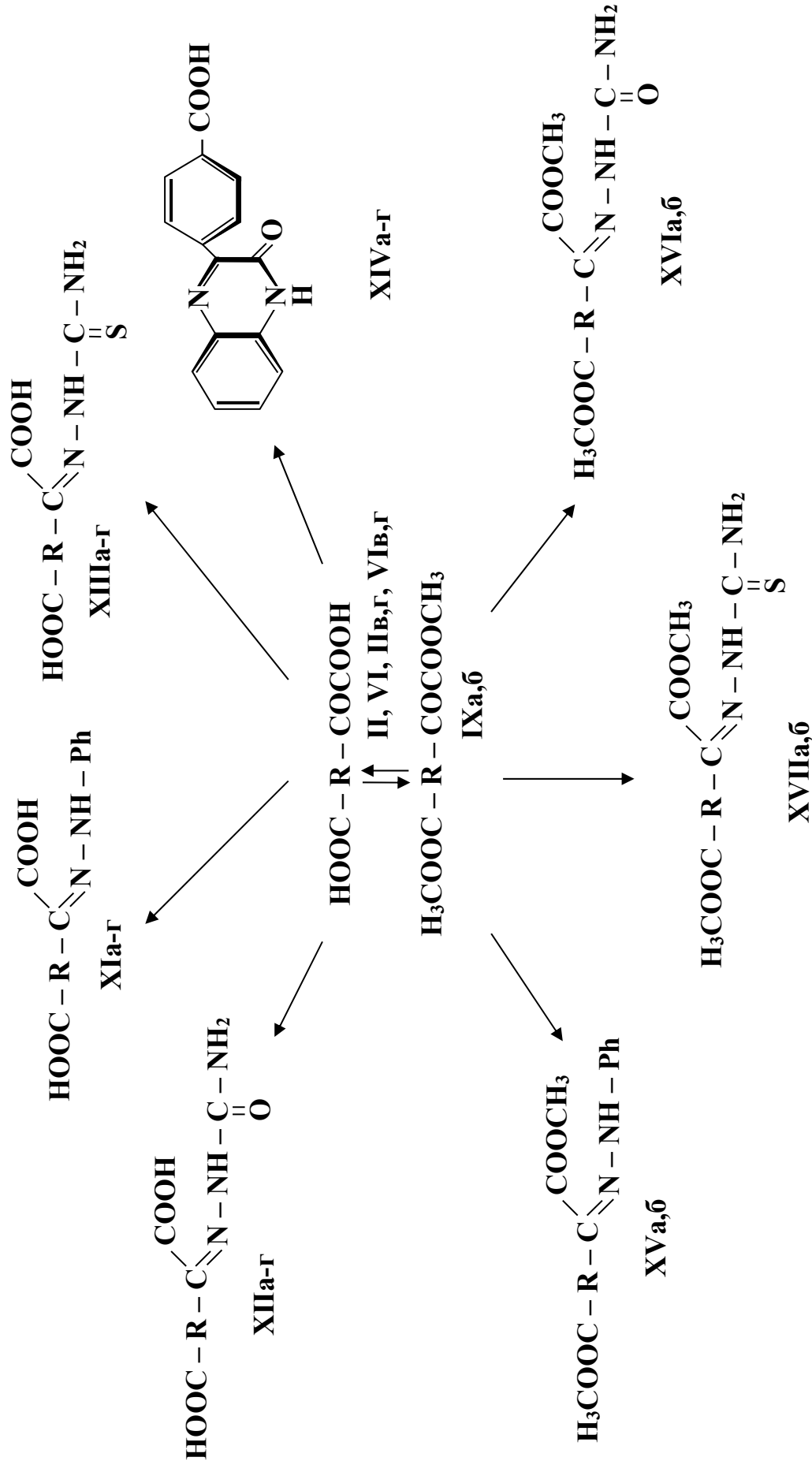
Арилкето- ва карбон кислоталар ҳамда уларнинг ҳосилаларини ғўза ва доривор ўсимликларни ўстиришдаги биостимуляторлик фаоллиги

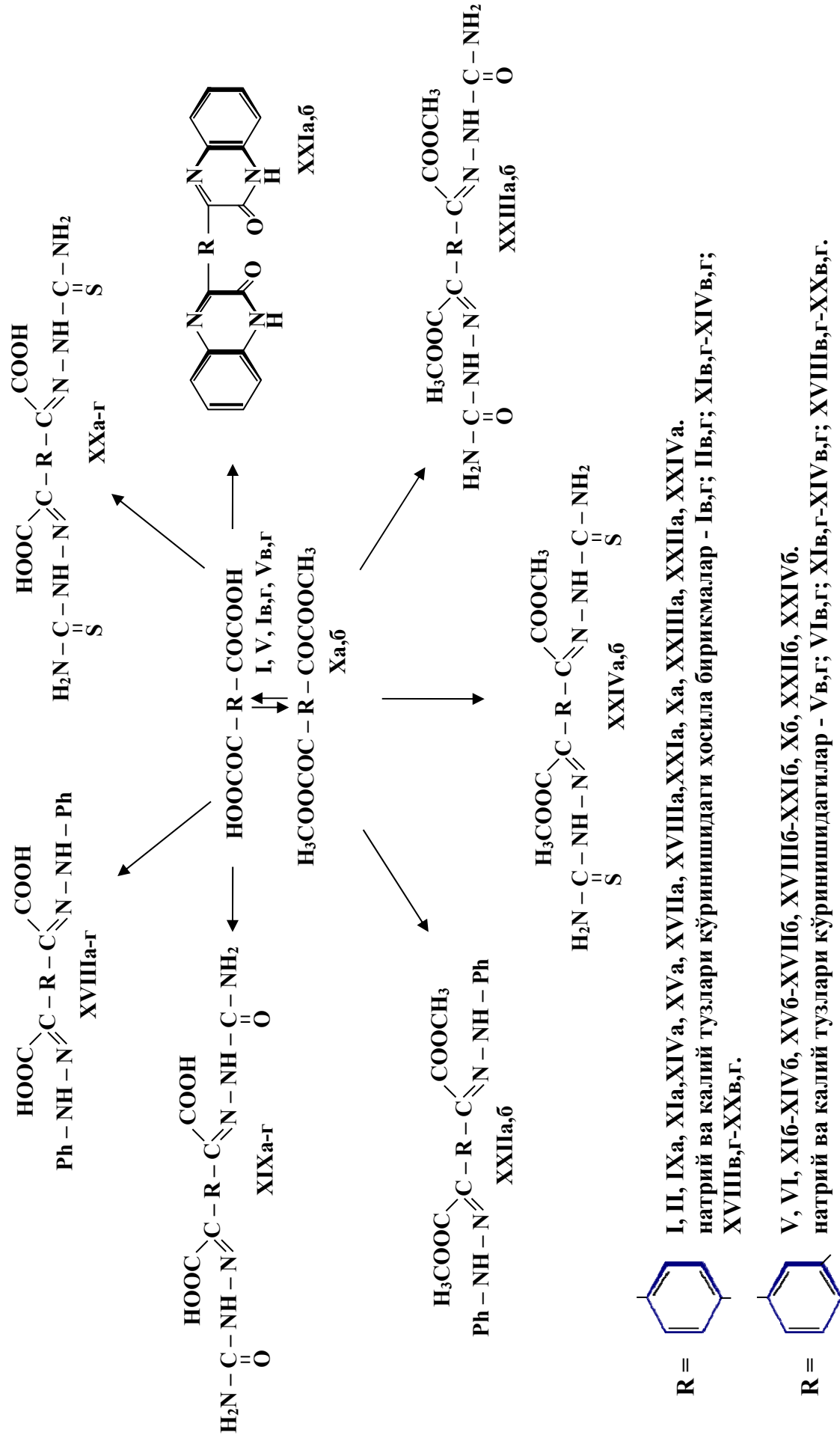
Синтез қилинган бирикмаларнинг биостимуляторлик фаоллиги ғўза ва доривор ўсимликлар: алтей, паслен, касси, валериана, календула ва бошқаларда синаб кўрилди. Бу изланишлар ЎзР ФА «Ботаника» илмий ишлаб чиқариш марказининг илмий ишлаб чиқариш лабораторияси ходимлари билан ҳамкорликда олиб борилди.

Ўтказилган изланишлар асосида биз томондан илк мартаба бензол ядросида кетокислота гуруҳи ортиши билан бирикманинг биостимуляторлик фаоллигини ўсиши аниқланди.

Масалан, 1,4-бензолдикарбон кислотанинг натрийли тузи ўсимликнинг ўсишини 1,2% га (назоратдан чекланиш), 1,4-бензолмонокетодикарбон

Бензолкетодикарбон кислоталардан ҳосилалар олиш схемаси





кислотанинг натрийли тузи 15,9% га, 1,4-бензолдикетодикарбон кислота натрийли тузи 23,6% га кучайтирди.

Шунингдек, кислотанинг 1,3-изомер тузларини қўлланилиши ўсимликнинг узунлигини ортишига ёрдам беради. Бироқ, назоратдагига нисбатан таққосланганда 1,3-бензолмонокетодикарбон кислотанинг натрийли тузини фаоллиги (31%) 1,3-бензолдикетодикарбон кислота тузига (11,7%) нисбатан юқори эканлиги аниқланди.

Ўсимлик ер остки (илдиз) қисмида ўсишининг кучайишида ҳар икки изомерда шундай қонуният кузатиладики, бунда бензолмонокетодикарбон кислота тузига нисбатан бензолдикетодикарбон кислота тузида фаоллик юқорироқ экан.

1,3- ва 1,4-бензолкетокарбон кислоталар тузларининг соф ҳолдаги изомерларини синтез қилишда технологик ва иқтисодий нуқтаи назардан қаралгандаги қийинчиликлар ва яна барча изомерлар ўсимликларнинг ўсиши ва ривожланишининг кучайишига ёрдам беришини эътиборга олиб, 1,3-диэтилбензол, 1,4-диэтилбензол ва уларнинг аралашмаси (этилбензол ишлаб чиқариш чиқиндисини оксидлаб олинадиган 1,3- ёки 1,4-бензолкетодикарбон кислота аралашмасини дала синовида қўллашга тавсия этиш мақсадга мувофиқ деган хулосага келдик.

1,3-бензолмонокетодикарбон ва 1,3-бензолдикетодикарбон кислоталар натрийли тузлари аралашмасига А-2 шифри, 1,4-бензолдикетодикарбон ва 1,4-бензолмонокетодикарбон кислоталарининг натрийли тузлари аралашмасига А-3 шифри, 1,3-, 1,4-бензолмонокето- ва 1,3-, 1,4-бензолдикетодикарбон кислоталарнинг натрийли тузлари аралашмасига -кетостим препарати номи берилди.

Шу препаратлар билан бир қаторда карбонил гуруҳи ҳосилалари бўйича синтез қилинган 1,3- ва 1,4-бензолмонокетодикарбон ҳамда 1,3- ва 1,4-бензолдикетодикарбон кислота; фенилгидрозонлар; семикарбазонлар; тиосемикарбазонлар; хиноксалонлар ва бошқаларни ҳам биостимуляторлик фаоллиги текширилди.

Ўза уруғи мисолида ўрганилган бирикмалардан 1,3-бензолмонокетодикарбон кислота фенилгидразони, семикарбазони ва 1,4-бензолмонокетодикарбон кислота хиноксалони чигитнинг униб чиқиши бўйича кетостим препаратига нисбатан юқори фаолликни кўрсатди. Аммо ўсимликнинг ўсиши бўйича фаоллиги юқоридаги бирикмаларда кетостим препаратидан паст кўрсаткичга эга бўлди.

Ўза уруғида А-2, А-3 ва кетостим препаратлари фаоллигининг қиёсий натижаларига кўра кетостимнинг А-2 ва А-3 препаратларига нисбатан устунлиги аниқланди ва шу муносабат билан уни кенг дала синовидан ўтказиш тавсия этилди.

Ўзбекистон Республикаси Давлат кимё хайъати Президиумининг 18.12.1998 й. қарорига мувофиқ кетостим препаратидан ўзанинг ўсишида стимулятор сифатида фойдаланиш тавсия этилди. Кетостим препаратидан

фойдаланиб пахта ҳосилдорлигини ошириш ҳисобига, иқтисодий самарадорлик гектаридан 150-250 минг сўм бўлиши аниқланди.

Соғлиқни сақлаш ва фармацевтика саноатининг доривор ўсимликларга бўлган талабларини қондириш йўлларида бири - уларни ўстириш агротехникасида ҳосилдорликни 10-30% га ошириш имконини берувчи биостимуляторлардан фойдаланишдир.

Лаборатория шароитида ўтказилган тадқиқотлар натижасида, кетостим препарати таъсирида доривор экинлар уруғининг максимал униши бўйича кўрсаткич, доривор календулада 79,3%, пустырникда 18,5%, валерианада 68,1% ва белладоннада 60,5% ни ташкил қилди.

Кичик бўлинмали дала тажрибалари ЎзРФА «Ботаника» илмий ишлаб чиқариш маркази ҳудудида олиб борилди.

Кетостим препарати ва А-1К таъсирида ўсимликларнинг генератив даври назорат ўсимлигига нисбатан 10-15 кун илгари бошланди, А-1 препарати билан ишлов берилганда эса назорат ўсимлигига нисбатан генератив даври 5-10 кунга кечикди.

Шундай қилиб, кузатиш натижалари бўйича синовдан ўтган препаратларнинг биостимуляторлик фаоллигининг қуйидаги қатори аниқланди: кетостим > А-1К > А-1.

Кетостим препаратини олиш технологиясини ишлаб чиқиш

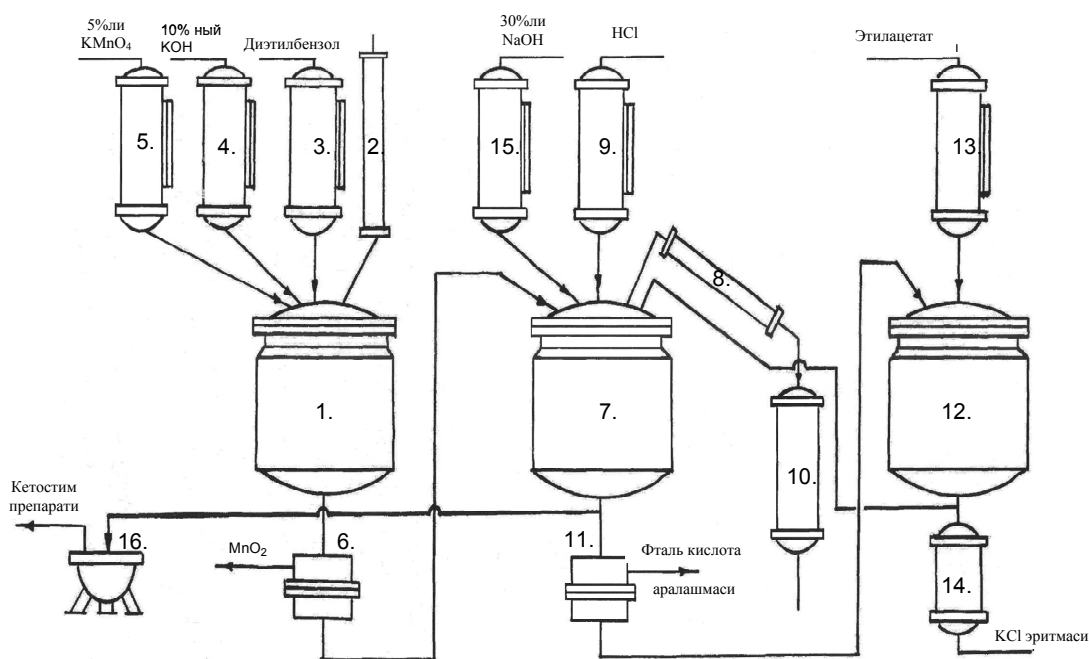
Бензолкетодикарбон кислота асосида стимулятор олиш технологиясини яратиш мақсадида, шунингдек, Республика қишлоқ хўжалигини стимуляторга бўлган талабини қондириш учун диэтилбензоллар аралашмасини перманганатли оксидлаш маҳсулоти асосида ўсимликларнинг ўсишини тезлаштирувчи кетостим препарати ва унинг технологик тизими ишлаб чиқилди.

ЎзКФИТИ нинг тажриба заводида кетостим препаратини олиш учун қуввати 100 кг/йил бўлган тажриба-саноат қурилмаси яратилди (1-расм).

Тажриба-саноат синови асосида кетостим препаратини ишлаб чиқариш технологик регламенти (14.11.1998 йилдаги 1-рақамли регламент) ва техникавий шартлари (ТШ-64-61-32-98) тузилди.

Технологик жараёни соддалаштириш ва чиқиндисиз технологияни яратиш, жараённинг кетиш вақтини қисқартириш ва кетостим препаратини чиқиш унумдорлигини кўпайтириш мақсадида биз томондан бензол кетодикарбон кислоталарни калийли туз кўринишида олиш усули таклиф этилди.

Бензолдикетодикарбон кислоталарнинг калийли тузи аралашмасини (препарат кетостим-К) олиш технологиясини синовдан ўтказиш мақсадида ЎзКФИТИ нинг тажриба заводида тажриба-саноат қурилмаси яратилди ва унда ўтказилган тажрибалардан олинган натижалар асосида препаратни олиш тажриба-саноат технологик регламенти тузилди (07.11.2000 йилдаги 5-рақамли регламент).



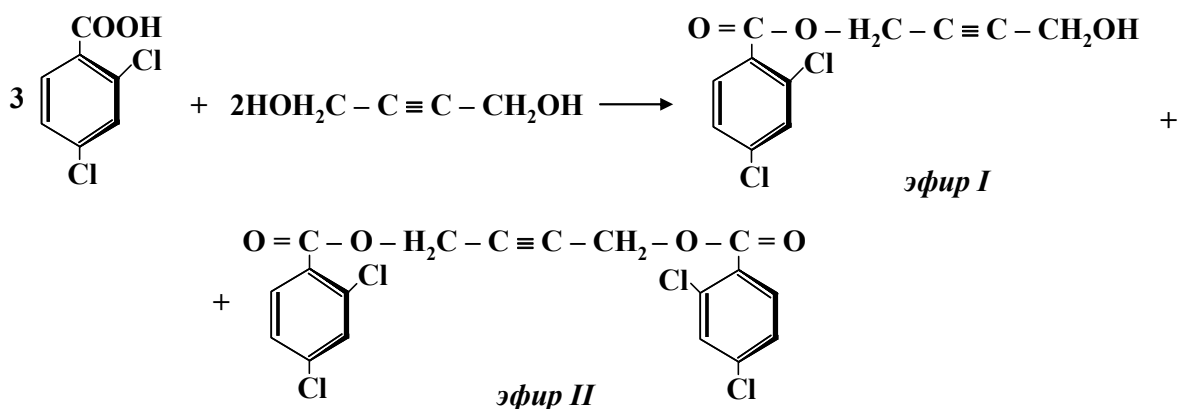
1-расм. Кетостим препаратини олиш аппаратура схемаси: 1-оксидлаш реактори; 2,8-совутгичлар; 3,4,5,9,15,13-ўлчагичлар; 6,11-друк-фильтр; 12-экстрактор; 10,14-йиғгичлар; 16-буғлатувчи идиш.

Диссертациянинг учинчи бобида арилкето- ва карбон кислоталар асосида яллиғланиш касалларига қарши бирикмаларни синтез қилиш ва технологияларини ишлаб чиқиш юзасидан ўтказилган тадқиқот натижалари келтирилган.

Дихлорбензой кислотанинг бутиндиол эфири асосида триазолни синтез қилиш

1,4-Бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 синтези. 2,4-ДХБК ва 2-бутиндиол-1,4 ўртасидаги этерификация жараёни босқичларини ўрганиш ва ҳосил бўлган маҳсулотларни ГСХ усули билан таҳлил қилиш натижалари, биз томонимиздан илк мартаба, жараёнда 2,4-дихлорбензоилоксибутин-2-ол-4 (эфир I) ва 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 (эфир II) лар аралашмасидан иборат эканлиги аниқланди.

Реакция қуйидаги тахмин этилаётган схема бўйича боради:



Эфир аралашмалари таркибидан 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 эфирини ажратиб олиш ва унинг софлигини тасдиқлашда юпка сиртдаги (ЮҚХ) ҳамда колонкадаги хроматография, қайта кристаллантириш усуллари қўлланилди.

Ажратиб олинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-, масс- ва ЯМР-спектроскопия ва рентген тузилиш бўйича таҳлил қилиш усулларида тасдиқланди. I ва II эфирлар ИҚ-спектрларида C=O гуруҳини тавсифловчи 1690 - 1710 см^{-1} оралиғидаги ютилиш чизиқлари; COOR га тегишли 1730 см^{-1} ; C-O-C га тегишли -1220-1280 см^{-1} ; C-Ar га тегишли - 730-750 см^{-1} аниқланди. Аммо I эфир спектрида, II эфир спектридан фарқли равишда, OH - гуруҳини тавсифловчи 3450-3550 см^{-1} оралиғида ютилиш спектрлари мавжудлиги аниқланди.

I ва II эфирлар масс-спектрларида кичик интенсивлик m/z 259 ва 432 га мувофиқ равишда чўққилар кўринди. I эфир ПМР - спектрида бензол халқасига мансуб протонлар мавжудлигини 7,2 - 7,8 м.д. оралиғидаги синглет белгилар, C-CH₂-OH метил гуруҳи протонини 4,9 м.д. оралиғидаги, COOCH₂ гуруҳини эса 5,6 м.д. оралиғидаги синглет қийматлар тасдиқлади. II эфирнинг ҳосил бўлиши оптимал шароитларини топиш мақсадида, этерификация жараёнига хом ашёларнинг миқдорий нисбати, ҳарорат ва реакциянинг бориши вақти таъсири ўрганилди.

II эфирнинг нисбатан катта унуми (58,2%) 2-бутиндиол-1,4 - 2,4-ДХБК - n-ТСК – бензолларни 1:8,8:1:25 нисбатда олиб, жараён ҳарорати 78-80°C, жараёни бориш давомийлиги эса 11 соат бўлганда вужудга келди.

1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол) нинг синтез жараёни тадқиқотлари

Дихлотазолни синтез қилиш жараёни босқичлари унумига хом ашёларнинг миқдорий нисбати, ҳарорат ва реакцияни олиб бориш вақтининг таъсири ўрганилди.

1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазолнинг нисбатан катта унуми 85% фенилазид : 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 ларни 0,55:1,0 масса нисбатидаги аралашмаси толуол эритмасида 10 соат давомида қайнатганида олиниши аниқланди.

Органик эритувчилар ёрдамида маҳсулотни қайта кристаллантириш билан тозалаб олиш усули ишлаб чиқилди. Олинган дихлотазол оқ рангли кристалл кўринишдаги модда бўлиб, унинг суюқланиш ҳарорати $T_{\text{суюқ}}$ - 110 - 111°C га тенг. ДМСО, хлороформ, ацетонда эрувчан, сувда эримайди.

Силуфол пластинкада ўтказилган ЮҚХ анализ диэтил эфири - гексан (5:3) нисбатли эритувчилар системасида ягона R_f 0,23 доғнинг мавжудлигини кўрсатди.

Аниқланди, %: C 52,09; H 2,67; N 7,30.

Ҳисобланди, %: C 52,30; H 2,74; N 7,62.

**Арилкетон- ва карбон кислоталар ҳамда уларнинг ҳосилаларини
микробга, яллиғланишга қарши фаоллиги**

Бирикмаларнинг микробга қарши фаоллиги суяқ озуқа муҳитида кўпайтириш усули орқали ўрганилди. Микробактериялар билан тажрибалар Сотон муҳити, бактериялар билан – Хоттингер бульони ва замбуруғлар билан Сабур муҳитида Россия кимё фармацевтика илмий-тадқиқот институти (РКФТИ, Москва ш.) ни Кимёвий доривор воситалар лабораторияси (ЦЛХЛС) да ўтказилди.

Ўрганилган 1,4-бензолкетодикарбон кислота ҳосилалари ичида ХІ бирикмаси дермотофит замбуруғларга нисбатан фаоллиги (МКК-125-250 мг/мл): *M.canis Tr. dypseum*. эканлиги тажрибаларда аниқланди. Қолган бирикмалар ўрганилган концентрацияда яллиғланиш касаллигига қарши фаоллиги синовидан ўтказилди.

Синтез қилинган арилкето- ва карбон кислоталар кам заҳарли бирикма эканлиги кўрсатилди ва формалин таъсирида юзага келтирилган асептик артрит моделида бу препаратлар синалган дозаларида яллиғланишга қарши маълум ҳолатларни намоён этди. Бу каламушларда панжалар шишининг ривожланиш тезлигини сусайишида намоён бўлди. Бунда препаратнинг юқори фаоллиги 100 ва 200 мг/кг да кўрилди.

Синтез қилинган арилкето- ва карбон кислота ҳосилаларида қуйидаги фаол препаратлар аниқланди: фенилглиоксил кислота бисульфиди (XXIX) фенилглиоксил кислота тиосемикарбазонининг калийли тузи (XXX), дихлотазол номли дихлорбензой кислота бис-эфирининг триазол бирикмаси (XXXI) ва монохлотазол номли 2,4-дихлорбензой кислота моно-эфирининг триазол бирикмаси (XXXII).

Яллиғланиш касаллигига қарши маълум бўлган бутадиион препаратига нисбатан синтез қилинган бирикмаларнинг яллиғланишга қарши қиёсий фаоллиги 1,5-2,0 баробар юқори ва индометацинга нисбатан бир хил даражада кам заҳарли ($LD_{50}=2200-3500$ мг/кг) дир.

Фармакологик хусусиятларини чуқурроқ ўрганиш учун синтез қилинган бирикмалар қаторидан XXXI – 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол) бирикмаси танлаб олинди.

Дихлотазол препаратининг яллиғланишга қарши хусусиятини ўрганиш натижасида аниқландики, унинг таъсирида формалин билан яллиғланишнинг сусайиши кузатилади. Шундай қилиб, агар назорат гуруҳидаги каламушлар панжаси ҳажмининг ўсиши 81,8% бўлса, унда шу препаратни қабул қилган жониворларда бу кўрсаткич 10 мг/кг миқдорда 65,12%, 25 ва 50 мг/кг миқдорда эса – мувофиқ равишда 49,05% ва 31,48% га тенг бўлди. Бу ҳолатларда дихлотазолнинг яллиғланишга қарши таъсири 20,3 ($P<0,05$); 40% ва 61,5% мувофиқ равишда бўлди. Шу вақтнинг ўзида бутадиионнинг яллиғланишга қарши таъсири 28,9% ни ташкил этди.

Дихлотазолнинг яллиғланиш касаллигига қарши кучли таъсири гистамин, серотонин, декстран, каррагенин орқали чиқарилган шишлар ривожини ўрганишга қаратилган изланишларда ҳам кўрсатилди.

Дихлотазолнинг заҳарлилиги яллиғланишга қарши маълум препаратлар волтарен (LD_{50} - 370 мг/кг), индометацин (LD_{50} - 47 мг/кг) ва бутадиион (LD_{50} -

430 мг/кг) билан солиштирилганда кам захарли (LD_{50} - 3500 мг/кг) ҳисобланади.

Субстанцияда дихлотазол миқдорини аниқлаш усули ва фармакопоя мақола (ВФМ) лойиҳасини ишлаб чиқиш

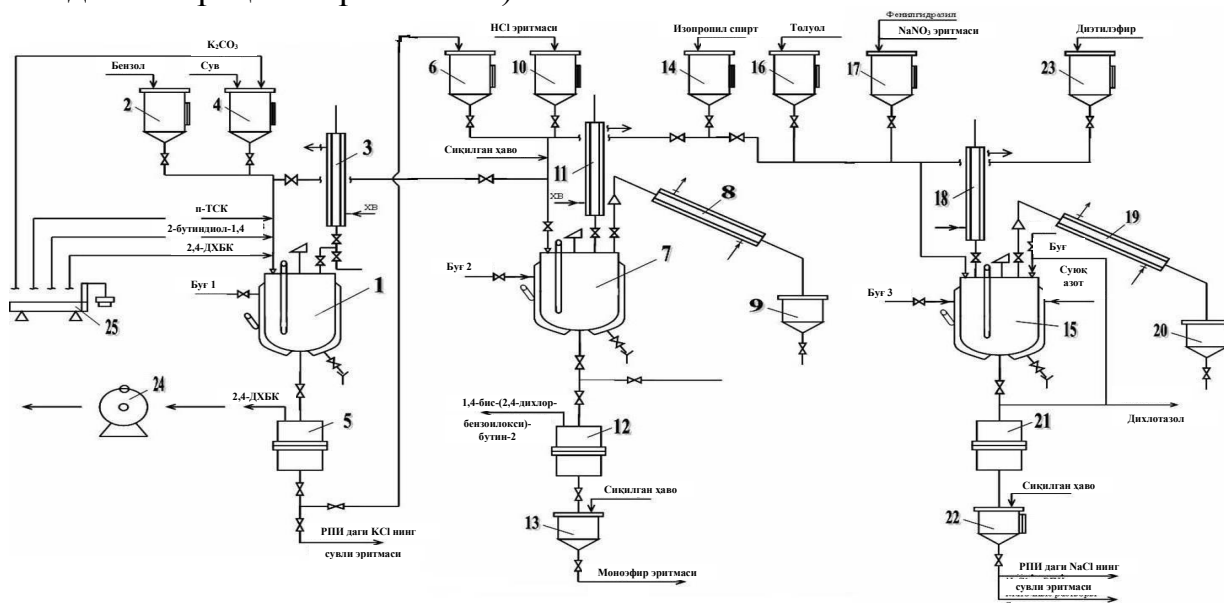
Ишлаб чиқариладиган якуний маҳсулотнинг сифатини назорат қилиш учун спектрофотометрик усулда субстанцияда дихлотазолнинг миқдорини аниқлаш усули ишлаб чиқилди.

Ушбу усул дихлотазол субстанциясининг маълум концентрациядаги спиртли эритмаси оптик зичлигини этил спиртининг оптик зичлиги билан қиёсий аниқлаб, аввалдан тузилган калибровка графиги бўйича субстанциядаги дихлотазол миқдорини аниқлашдан иборат.

ВФМ лойиҳаси дихлотазол субстанцияси 5 та лаборатория сериялари таҳлили маълумотлари асосида тузилди (29.09.2000 йилдаги 42Уз-0355-рақамли ВФМ).

Дихлотазол препаратини олишнинг тажриба-саноат регламентини ишлаб чиқиш

Тажриба-саноат регламентини тузиш ЎзКФТИ нинг тажриба заводида, келтирилган аппаратларни технологик тизими асосида яратилган қурилмада (2-расм) бир қатор тажрибалар ўтказилди. Тадқиқотлардан олинган натижалар асосида тажриба-саноат регламенти тузилди (30.11.2002 йилдаги 10-рақамли регламент).



2-расм. Дихлотазол препарати олишнинг аппаратура схемаси: 1,7,15- реакторлар; 2,4,6,10,14,16,17,23- ўлчагичлар; 5,12,21- фильтрлар; 9,13,20,22-йиғгичлар; 3,8,11,18,19-совутгичлар; 24- қурутувчи электр шкаф; 2- тарозу.

Дихлотазол суртмасининг оптимал таркибини танлаш ва 3% ли суртма олиш технологиясини ишлаб чиқиш

Суртмани ишлаб чиқаришда, углеводород асоси сифатида кимёвий таъсирга чидамлилиги, индеферентлиги, ёғлардан фарқли равшда куйиб

кетмаслиги, гидролизга учрамаслиги ва микроорганизмларнинг озикланиш муҳити мавжуд эмаслиги сабабли биз вазелинни қўлладик.

Юқорида келтирилганларга кўра вазелин асосидаги суртмалар узок муддат сақланиб, тери ва унинг шиллиқ пардаларига шикаст етказмайди.

Суртма тайёрлашнинг энг аввалги босқичида биз дихлотазол препаратини вазелин билан мослигини текширдик. Тадқиқотлардан олинган натижалар асосида дихлотазол вазелин билан суртма тайёрлаш учун мос келиши ва дихлотазолнинг 3% ли вазелин асосида тайёрланган суртмаси оптимал деб топилди.

Дихлотазолнинг 3% ли суртмаси учун вақтинчалик фармакопей мақоласи ишлаб чиқилди (29.09.2000 йилдаги 42Уз-0356-рақамли ВФМ).

Дихлотазолнинг 3% ли суртмасини ишлаб чиқариш тажриба-саноат қурилмасини яратиш

Дихлотазол препаратини саноатга жорий этиш мақсадида ЎзКФИТИ нинг тажриба-саноати худудида тажриба-синов ишлаб чиқариш қурилмаси яратилди.

Яратилган қурилмада технологик жараённинг барча кўрсаткичлари ўрганиб чиқилди ва олинган натижалар асосида дихлотазол препаратининг 3% ли суртмасини ишлаб чиқариш тажриба-саноат регламенти тузилди (04.10.2007 йилдаги 17-рақамли регламент).

Дихлотазол препаратининг клиник тадқиқотлари

Дихлотазол препаратининг 5 кг микдордаги 3 % ли суртмаси 30 граммдан қадоқланган ҳолда учта клиникага берилди. Клиникаларда ўтказилган тадқиқотлардан олинган ижобий натижаларга асосан ЎзРССВ Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси (ДВТТСНҚББ) тарафидан суртмани венерологик этиологияда, аёлларнинг жинсий аъзоларини яллиғланиш касаллигини даволаш учун, ташқаридан таъсир этувчи доривор восита сифатида қўллашга рухсат этилди. Рўйхатга олиш гувоҳномаси № 014-00. ЎзРССВ 2000 йил 6 октябрдаги 523-сон баённомаси.

Диссертациянинг **тўртинчи боби** тадқиқот усуллари баёнларига ажратилиб, унда ароматик кето- ва карбон кислоталар ҳамда улар асосида олинган ҳосилалар синтези, маҳсулотларнинг физик-кимёвий таҳлили натижалари баён этилган.

Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-, масс-, ЯМР спектроскопия ва рентген тузилиш анализ усуллари билан тасдиқланган.

Диссертациянинг илова қисмида синтез қилинган биостимулятор ва доривор воситаларни синовдан ўтказиш ва саноатга жорий этиш далолатномалари, Ўзбекистон Республикаси Давлат кимё хайъати ва Соғлиқни сақлаш вазирлигининг хулосалари, ишлаб чиқилган ВФМ ва технологик регламентларнинг бош муқовалари, ИҚ-, ЯМР- ва масс-спектрлардан кўчирма нусхалар келтирилган.

ХУЛОСА

1. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида 1,3-, 1,4-диэтилбензоллар ва уларнинг аралашмаси, 1,3-, 1,4-метилэтилбензоллар, 1,2,3,5- ва 1,2,4,5-тетраэтилбензолларни - калий перманганат эритмаси билан ишқорий шароитда мос равишдаги бензолкетокاربон кислоталаргача оксидлаш реакцияси унумини жараён ҳароратига, реакцияни олиб бориш вақтига, оксидловчининг концентрациясига боғлиқлик хусусиятлари аниқланди.
2. Диэтилбензолларнинг бензолдикарбон кислоталаригача оксидланиши бензолдикетодикарбон ва бензолмонокетодикарбон кислоталарининг ҳосил бўлиши орқали бориши тасдиқланди. Тетраэтилбензолларнинг оксидланишидан бензолтетракетотетракарбон, бензолтрикетотетракарбон, бензолдикетотетракарбон, бензолмонокетотетракарбон ва бензолтетракарбон кислоталарнинг аралашмалари ҳосил бўлиши кўрсатилди.
3. Бензолкетодикарбон кислоталари аралашмаларини фракцияларга ажратиш усуллари ишлаб чиқилди ва биринчи маротаба, диалкилбензолларнинг оксидланиши маҳсулотлари ичидан соф ҳолдаги 1,3- ва 1,4-бензолмонокетодикарбон ва 1,3- ва 1,4-бензолдикетодикарбон кислоталари ажратиб олинди ҳамда уларнинг физик-кимёвий хоссалари аниқланди.
4. Бензолдикетодикарбон ва бензолмонокетодикарбон кислоталарининг азот ва кислород оқимида парчаланиши кинетикаси ўрганилиб, бу реакцияларнинг тезлик константалари қийматини солиштириш натижаларига асосан диэтилбензолларнинг оксидланиш реакция схемаси таклиф этилди.
5. Илк бора, 1,3- ва 1,4-бензолдикетодикарбон, 1,3- ва 1,4-бензолмонокетодикарбон кислоталари асосида 45 та янги ҳосила бирикмалар синтез қилинди ва уларнинг тузилишлари замонавий физик-кимёвий таҳлил (ИҚ-, ЯМР-, масс-спектроскопия ва рентген тузилиш) усуллари ёрдамида тасдиқланди.
6. Синтез қилинган моддалар орасидан яллиғланиш касаллигига, микробларга қарши ва ўстирувчи биостимуляторлик хусусиятга эга бўлган бирикмалар аниқланиб, уларнинг фаоллиги билан модда тузилиши ўртасидаги боғлиқлик кўрсатиб берилди.
7. Бензолкетодикарбон кислота аралашмалари асосида ғўзани ўстириш учун самарадор бўлган биостимуляторлар - кетостим препарати синтез қилинди. Кетостим препаратини қўллаш натижасида пахта ҳосилдорлиги 10-15% га ортиши ва ҳар гектар ер майдонидан олинадиган қўшимча даромад 150-250 минг сўмни ташкил этиши аниқланди.
8. Кетостим препаратини олиш технологияси ишлаб чиқилиб, ЎзКФИТИнинг тажриба заводида саноат курилмаси яратилди ва барча меъёрий техник ҳужжатлар тайёрланди. Кетостим препарати Давлат кимё хайъати томонидан назорат синовларидан ўтиб, комиссия Президиумининг қарори билан Ўзбекистон Республикаси қишлоқ хўжалигида ишлатиш учун рухсат этилган ўсимликларни муҳофаза

килувчи биологик ва кимёвий воситалар қаторига, ғўза ҳосилдорлигини оширувчи биостимулятор сифатида, чигитларни препарат билан намлаб экиш учун киритилди.

9. 2,4-ДХБК ва 2-бутиндиол-1,4 ўртасидаги этерификация жараёнининг хом ашёлар миқдори нисбатига, катализатор, эритувчи ва вақтга боғлиқлиги ўрганилиб, реакция маҳсулоти бўлган 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 қаторида 2,4-дихлорбензоилоксибутин-2-ол-4 нинг ҳам ҳосил бўлиши аниқланди. Эфирлар аралашмасидан 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 ни ажратиб олиш усули ишлаб чиқилди. Фенилазидни 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 билан 1,3-диполяр циклобирикиши жараёни ўрганилиб, 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол) ни оптимал 85,5% унумда олиш шарт-шароити аниқланди ва тадқиқот натижалари асосида тажриба саноати технологиясининг регламенти ишлаб чиқилди.
10. Яллиғланиш касаллигига қарши дихлотазол препаратининг 3% ли суртма, 0,025 г оғирликдаги таблетка дори шакллари ишлаб чиқилиб, унинг суртма кўриниши учун тажриба саноат регламенти ва қурилмаси ишлаб чиқилди. ЎзРССВ нинг ДВТТСНҚББ томонидан ўтказилган клиник тадқиқотлардан олинган маълумотларга асосан дихлотазолнинг 3% ли суртма шакли тиббиётнинг гинекология соҳасида яллиғланишга қарши дори воситаси сифатида қўлланишига рухсат этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Т.08.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**ТАШКЕНТСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
УЗБЕКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

ИСМАТОВ ДИЛМУРАТ НУРУЛЛАЕВИЧ

**СИНТЕЗ, РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТО - И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**02.00.14 - Технология органических веществ
и материалов на их основе**

(технические науки)

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент - 2014

Тема докторской диссертации зарегистрирована за № 30.09.2014/B2014.5.T282 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском химико-технологическом институте и Узбекском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. А.Султанова.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-странице Научного совета 16.07.2013.Т.08.01 при Ташкентском химико-технологическом институте по адресу www.tkti.uz.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.tkti.uz и информационно-образовательном портале ZIYONET по адресу www.ziyonet.uz

**Научный
консультант:**

Азизов Умархон Мухтарович
доктор технических наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Сагдуллаев Шомансур Шохсаидович
доктор технических наук, профессор

Юнусов Мирахмад Пулатович
доктор технических наук, профессор

Икрамов Абдувахаб
доктор технических наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Институт биоорганической химии

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014 г. в «___» часов на заседании научного совета 16.07.2013.Т.08.01 при Ташкентском химико-технологическом институте по адресу: 100011, г. Ташкент, Шайхонтахурский район, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-21; факс: (99871) 244-79-17; e-mail: tkti_info@mail.ru).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского химико-технологического института за № ____, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100011, г. Ташкент, Шайхонтахурский район, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-21).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2014 года.
(протокол рассылки № _____ от _____ 2014 г.).

С.М.Туробжонов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук д.т.н., профессор

А.С.Ибодуллаев

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёной степени доктора наук
д.т.н., профессор

Г.Р.Рахмонбердиев

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёной степени доктора
наук д.х.н., профессор

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность и востребованность темы диссертации. В результате последовательной реализации принятой в Республике программы приоритетного развития промышленности в 2011-2015 годах и отраслевых программ по модернизации, техническому и технологическому обновлению производств в структуре промышленности все большее место занимают обрабатывающие отрасли, производящие конкурентоспособную продукцию с высокой добавленной стоимостью.

При этом особое внимание уделяется проблеме локализации, создания и внедрения в производство новых биологически активных соединений, используемых в различных областях народного хозяйства, что приводит к импортозамещению и экономии валютных средств.

Наряду с увеличением объема производства химических продуктов поставлена важная задача дальнейшего расширения их ассортимента и повышения качества.

Решающая роль в этом принадлежит целенаправленным поискам новых ценных веществ, более эффективных методов и процессов синтеза и разделения продуктов, путям коренного усовершенствования существующих производств.

Имеется тенденция к созданию процессов, использующих более дешевое местное сырье при минимальной затрате других реагентов.

Разработка новой технологии все более базируется на ее научном обосновании, включающем знание механизма и физико-химических закономерностей процесса. Большие резервы в повышении эффективности производства имеются в области усовершенствования действующих предприятий путем выбора оптимальных параметров процесса, модернизации технологических схем и оборудования, квалифицированного использования побочных продуктов и отходов производства. В условиях проводимой в нашей республике экономической реформы совокупность всех этих факторов приобретает особое значение для дальнейшего развития промышленности органического синтеза.

Ароматические кето- и карбоновые кислоты благодаря наличию в их структуре высокореакционноспособных карбонильной ($C=O$) и карбоксильной ($COOH$) групп представляют интерес для синтеза на их основе потенциальных лекарственных препаратов, стимуляторов роста растений, пластификаторов, синтетических смазочных масел, красителей.

Постановлениями Президента Республики Узбекистан: № ПП-272 от 31 января 2006 года «О мерах по усовершенствованию планов защиты сельскохозяйственных растений и система мероприятий по обеспечению химическими препаратами»; № ПП-731 от 19 ноября 2007 года «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 года» и № ПП-1442 от 15 декабря 2010 года «О приоритетах развития промышленности

Республики Узбекистан в 2011-2015 годах» предусмотрено создание биологически активных веществ и внедрение их в производства.

На основе проведенных работ по получению ароматических кето- и карбоновых кислот будут созданы условия синтеза веществ с различными функциональными группами, проявляющими широкий спектр биологического действия.

В связи с этим создание научных основ получения ароматических кето- и карбоновых кислот путем окисления ароматических углеводородов и решение проблем, связанных с синтезом биологически активных веществ на их основе, являются актуальными задачами, представляющими как теоретическое, так и практическое значение.

Выбранная тема является своевременной прежде всего потому, что вещества, полученные путём синтеза производных ароматических кето- и карбоновых кислот, обладают высоким ростостимулирующим эффектом, повышают урожайность растений, имеют противовоспалительные свойства для живых организмов, с незначительными вредными действиями. Кроме того, результаты внедрения новых препаратов в производство могут эффективно использоваться в научных исследованиях в данной области.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан ОТ-ФЗ – «Химия, биология и медицина»; НТП-6 – «Разработка ресурсосберегающих экологически безопасных технологий производства, переработки, хранения и использования минерально-сырьевых ресурсов республики, продукции и отходов химической, пищевой, легкой промышленности и сельского хозяйства» на 2006-2009 гг.

Международный обзор научных исследований по теме диссертации. Учеными химического факультета, Университета Чикаго (США), Метаболической научно-исследовательской лаборатории, Наффилдского отделения медицины Оксфордского университета (Великобритания), Российского химико-технологического университета, Института биоорганической химии (Россия), Шанхайского института органической химии, Академии наук Китая (Китай), Института трансформации биомолекул, Университета Нагоя (Япония), Института микробиологии и биотехнологии, Университета Ульма (Германия), Института органической химии, Университета Вены (Австрия), Департамента продовольственных наук Шведского университета сельскохозяйственных наук (Швеция), Кафедры химии Норвежского университета науки и технологии (Норвегия), Латвийского института органического синтеза (Латвия), Химического факультета Университета Хельсинки (Финляндия), Химического факультета Ближневосточного технического университета (Турция), Департамента науки растений Визмундского института (Израиль), Факультета химии и биохимии Виндсорского университета (Канада), Отдела биотехнологии Йонсейского

университета (Корея), стран Латинской Америки Отделения биологии растений Федерального университета Викоца (Бразилия), Факультета химии и фармацевтики Чилийского университета (Чили) интенсивно ведутся исследования по синтезу кето- и карбоновых кислот, их производных, химических и биологических свойствах, а также разработке технологии их получения. Ими достигнуты определенные успехи по получению соединений, относящихся к группе неароматических кето- и карбоновых кислот.

По литературным данным, опубликованным в зарубежных изданиях видно, что среди ароматических и неароматических кислот и их производных выявлены биологически активные вещества с противовоспалительными, противотуберкулёзными, химиотерапевтическими, биостимулирующими и гербицидными свойствами, однако информации о взаимосвязях структуры этих соединений с их биологической активностью уделено мало внимания.

Подчеркивается актуальность внедрения вновь разработанных биологически активных соединений и их значение в экономике.

На основе синтеза триазольных производных ароматических карбоновых кислот и изучения их биологических свойств, получены потенциальные лекарственные препараты, такие как клотримазол, вибуназол, внедренные в производство фирмой «Bayer» Германии; миконазол, кетоканозол, интроканазол и саперконазол, произведенные фирмой «Janssen Pharm» Бельгии.

Получение таких биологически активных веществ инициирует формирование научных школ, работающих в данной области и стимулирует исследования по разработке технологии новых препаратов.

Степень изученности проблемы. В научно-технической литературе имеются общие сведения о способах получения кето- и карбоновых кислот и синтеза различных их производных, а сведения об ароматических кето- и карбоновых кислотах ограничены только результатами получения фенилглиоксиловой кислоты, первого представителя указанного ряда. Учёными нашей республики С.Ш.Рашидовой, С.И.Искандаровым и У.М.Азизовым определено образование фенилглиоксиловой кислоты в ряду бензойной кислоты окислением этилбензола водными растворами перманганата калия и на основе которого разработан и внедрен в производство повышающий урожайность хлопчатника биостимулятор А-1.

Однако получение ароматических кето- и карбоновых кислот путем окисления ди-, три-, тетраэтилбензолов, а также синтез новых производных на их основе и дальнейшее применение полученных веществ в народном хозяйстве являются неизученными проблемами, представляющими как теоретическое, так и практическое значение, на решение которых направлена данная диссертационная работа.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ УзКФИТИ и ТашХТИ отражена в следующих проектах: «Поиск лекарственных препаратов на основе замещенных бензол - и пиридин кетокарбоновых кислот и их производных».

Гос. регистрация 01.90.0015968; «Разработка технологии получения стимулятора роста хлопчатника препарата кетостим и его аналогов». Гос. регистрация 01860062187(1994-1996 гг.); «Разработка технологии получения нового противовоспалительного препарата - дихлотазола»(1994-1996 гг.); Ф.5 «Изучение закономерностей превращения ароматических кетокислот и взаимосвязи между структурой соединения, и их биологической и фармакологической активностью». Гос. регистрация 05970005066, (1996-1999 гг.); А-6-318. «Синтез и применение биостимуляторов для увеличения урожайности лекарственных культур» (2006-2009 гг.).

Целью исследования является создание научно-практических основ получения ароматических кето - и карбоновых кислот путем окисления алкилбензолов и решения практических проблем, связанных с синтезом и применением биологически активных веществ на их основе.

В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи исследования**:

исследование процесса окисления 1,3-, 1,4-диэтилбензолов растворами перманганата калия в щелочной среде до соответствующих 1,3- и 1,4-бензолмонокетон- и 1,3-, 1,4-бензолдикетондикарбоновых кислот, нахождение оптимальных условий получения, выделения в индивидуальном виде 1,3-, 1,4-бензолкетондикарбоновых кислот, установление их физико-химических характеристик и синтез на их основе производных по карбонильной и карбоксильной группам;

исследование процесса окисления 1,3- и 1,4-метилэтилбензолов, 1,2,3,5- и 1,2,4,5-тетраэтилбензолов до соответствующих бензолкетон-карбоновых кислот;

исследование процесса этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты с 2-бутиндиолом -1,4 и конденсации полученного 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2 с фенилазидом до образования 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазола;

изучение ростостимулирующей и противовоспалительной активности синтезированных соединений и нахождение среди них потенциальных стимуляторов роста растений и лекарственных препаратов и внедрение их в производство.

Объектом исследования являются 1,3- и 1,4-диэтилбензолы, 1,3- и 1,4-метилэтилбензолы, 1,2,3,5- и 1,2,4,5- тетраэтилбензолы, 2,4-дихлорбензойная кислота.

Предмет исследования - бензолкетон- и карбоновые кислоты, их производные, изучение их биологической и фармакологической активности, поиск в этом ряду потенциальных стимуляторов роста растений и лекарственных препаратов.

Методы исследований. Химические, физико-химические и технологические.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

при окислении 1,3- и 1,4-диэтилбензолов и метилэтилбензолов раствором перманганата калия, найдены оптимальные условия, позволяющие получить максимальные выходы 1,3- и 1,4-бензолмонокетодикарбоновых и 1,3- и 1,4-бензолдикетодикарбоновых кислот и из полученной реакционной смеси впервые выделены указанные кислоты в индивидуальном виде.

на основе 1,3- и 1,4-бензолмонокетодикарбоновой, 1,3- и 1,4-бензолдикетодикарбоновой кислот получены производные по карбонильной группе - фенилгидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны, хиноксалоны, бисульфидные производные, также производные по карбоксильной группе - сложные эфиры, соли (всего 45 соединений).

исследованы особенности строения, стабильности и реакционной способности синтезированных соединений влияющие на фармакологическую и ростостимулирующую активность.

впервые на основе смеси 1,3- и 1,4-бензолкетодикарбоновых кислот получены стимуляторы роста растений препараты - кетостим и кетостим-К.

изучены процесс этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты с 2-бутиндиолом-1,4 и конденсация полученного 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2 с фенилазидом. При этом впервые установлено, что в стадии этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты с 2-бутиндиолом-1,4 наряду с полученным бис-эфиром (1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2) и образованием моно-эфира (2,4-дихлорбензоилоксибутин-2-ол-4) разработаны их методы разделения и очистки. Из полученного конденсацией с фенилазидом бис-эфира синтезирован 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (препарат дихлотазол), а из моно-эфира 1-фенил-4-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-5-карбинол-1,2,3-триазол (препарат-моноклотазол). Все они проявляют высокую противовоспалительную активность;

субстанция препарата дихлотазол и лекарственная форма в виде 3%-ной мази рекомендована для лечения воспалительных процессов гениталий в медицине и разработаны технологии их получения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, что предпосевная обработка семян хлопчатника 0,005-0,001% водными растворами биостимуляторов кетостим и кетостим-К, полученными на основе натриевых и калиевых солей бензолкетодикарбоновых кислот, ускоряет проростание семян на 3-5 дней раньше обычного, повышает энергию ростков, увеличивает количество коробочек с каждого куста на 1-1,2 штуки, урожайность хлопка на 2-4 центнера с каждого гектара, также происходит увеличение урожайности лекарственных растений валерианы и календулы в среднем на 14,7 %;

решением Госхимкомиссии Республики Узбекистан препарат кетостим разрешен для применения в качестве биостимулятора для предпосевной обработки семян хлопчатника;

разработаны технологии субстанции, полученной на основе 2,4-дихлорбензой кислоты противовоспалительного препарата дихлотазол и ее лекарственной формы в виде 3% - ной мази;

Министерством здравоохранения Республики Узбекистан препарат дихлотазол разрешен для применения в качестве медицинского средства в гинекологической практике.

Достоверность полученных результатов обосновывается тем, что при идентификации полученных соединений были использованы современные методы ИК-, УФ-, ЯМР-, масс-спектропии, ТСХ, ГЖХ и рентгеноструктурного анализа.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили при помощи критерия Стьюдента с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. В процессах окисления диэтилбензолов, метилэтилбензолов и тетраэтилбензолов растворами перманганата калия исследованы кинетические закономерности образования 1,3- и 1,4-бензолкетодикарбоновых кислот, что позволило объяснить механизм химических реакций и выделить из сложного состава реакционной смеси в индивидуальном виде 1,3- и 1,4-бензолмонокето- и 1,3- и 1,4-бензолдикетодикарбоновые кислоты, что было положено в основу создания базы данных об их структурах и свойствах.

На основе соответствующих реакций кето- и карбоксильных групп полученных бензолкетодикарбоновых кислот синтезированы их новые производные с функциональными группами, имеющие химические и биологические свойства (фенилгидразоны, тиосемикарбазоны, семикарбазоны, хиноксалены, сложные эфиры и соли), что свидетельствует о теоретической значимости работы.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработаны технологии получения на основе смеси 1,3- и 1,4-бензолмонокето- и дикетодикарбоновых кислот стимуляторов роста растений и увеличивающие их урожайность - препаратов кетостим и кетостим-К и на основе реакции этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты с 2-бутиндиолом-1,4 и конденсации образованного 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2 с фенилазидом, проявляющим высокую противовоспалительную активность соединения 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол - препарат дихлотазол.

Внедрение результатов исследования. Полученный на основе смеси бензолкетодикарбоновых кислот эффективный стимулятор роста хлопчатника - препарат кетостим внедрен в производство и включен в Список химических и биологических средств защиты растений, разрешенных для применения в Республике Узбекистан (Ташкент, 2013, С. 293).

На основе реакции этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты с 2-бутиндиолом-1,4 и конденсации полученного 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2 с фенилазидом синтезирован 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол), проявляющий высокую противовоспалительную активность и препарат дихлотазол Решением Главного управления по контролю качества лекарственных средств и

медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан разрешен для применения в медицине (Регистрационное удостоверение № 014-00 от 06 октября 2000 г.) и внедрен в производствах ГАК «Узфармсаноат» (Акт № 2 от 15 сентября 2007 г.).

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на научно-прикладной конференции «Синтез химических реактивов и их производств» (г.Ташкент,1995г.); на Республиканской производственной конференции «Создание лекарственных ресурсов, лечебно-профилактических средств и их использование в медицинской практике» (г.Самарканд, 1996г.); на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы химии и методы преподавания» (г. Гулистан, 2005г.); на Республиканской научно-технической конференции «Современные технологии переработки местного сырья и продуктов» (г. Ташкент, 2005 г.); на Международной научно-технической конференции «Высокие технологии перспективы интеграции образования науки и производства» (г. Ташкент, 2006г.); на Республиканской научно-технической конференции «Современные технологии переработки местного сырья и продуктов» (г. Ташкент, 2007г); на научно-технических конференциях молодых ученых, докторантов, аспирантов, научных сотрудников, бакалавров и магистрантов, ежегодно проводимых в ТХТИ (Ташкент, 1995, 1997 - 2008, 2010 гг.); на Международной конференции «Химические технологии» (г. Москва, 2012г.); на Республиканских научно-технических конференциях «Новые композиционные материалы на основе органических и неорганических ингредиентов» и «Актуальные проблемы инновационных технологий химической, нефтегазовой и пищевой промышленности» (г.Ташкент, 2012г.); на Международной конференции «Каталитические процессы нефтепереработки, нефтехимии и экологии» (г. Новосибирск, 2013г.).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы 45 научных трудов, в том числе 12 журнальных статей, из них 6 в международных журналах и 1 патент РУз.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы (337 источников), 14 приложений и содержит 200 страниц текста, включает 53 рисунков и 31 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, выявлены объект и предмет исследования, определено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведен список

внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы обобщены и систематизированы литературные данные о синтезе и физико-химических, биологических свойствах арилкетон- и карбоновых кислот и их производных.

Во второй главе диссертационной работы изложены результаты собственных исследований по синтезу и разработке технологии биостимуляторов роста на основе арилкетон- и карбоновых кислот.

Окисление полиалкилбензолов до бензолкетоди- и кетотетракарбоновых кислот

Разрабатываемый способ получения бензолкетокислот путем жидкофазного окисления соответствующих этилбензолов по сравнению с известными способами является перспективным из-за доступности исходных соединений и простоты в технологическом оформлении процесса.

В качестве объектов исследования было изучено окисление 1,3- и 1,4-диэтилбензолов и их смеси, 1,3- и 1,4-метилэтилбензолов, 1,2,3,5- и 1,2,4,5-тетраэтилбензолов. Окисление проводили водными растворами перманганата калия. Качественный и количественный анализ продуктов реакции проводился химическими и хроматографическими методами.

Окисление 1,4-диэтилбензола перманганатом калия в щелочной среде

С целью более глубокого изучения процесса окисления 1,4-диэтилбензола перманганатом калия в щелочной среде нами проведены кинетические исследования, в ходе которых определялось изменение во времени концентрации 1,4-диэтилбензола, а также продуктов окисления - калиевых солей 1,4-бензолдикетодикарбоновой, 1,4-бензолмонокетодикарбоновой и 1,4-бензолдикарбоновой кислот.

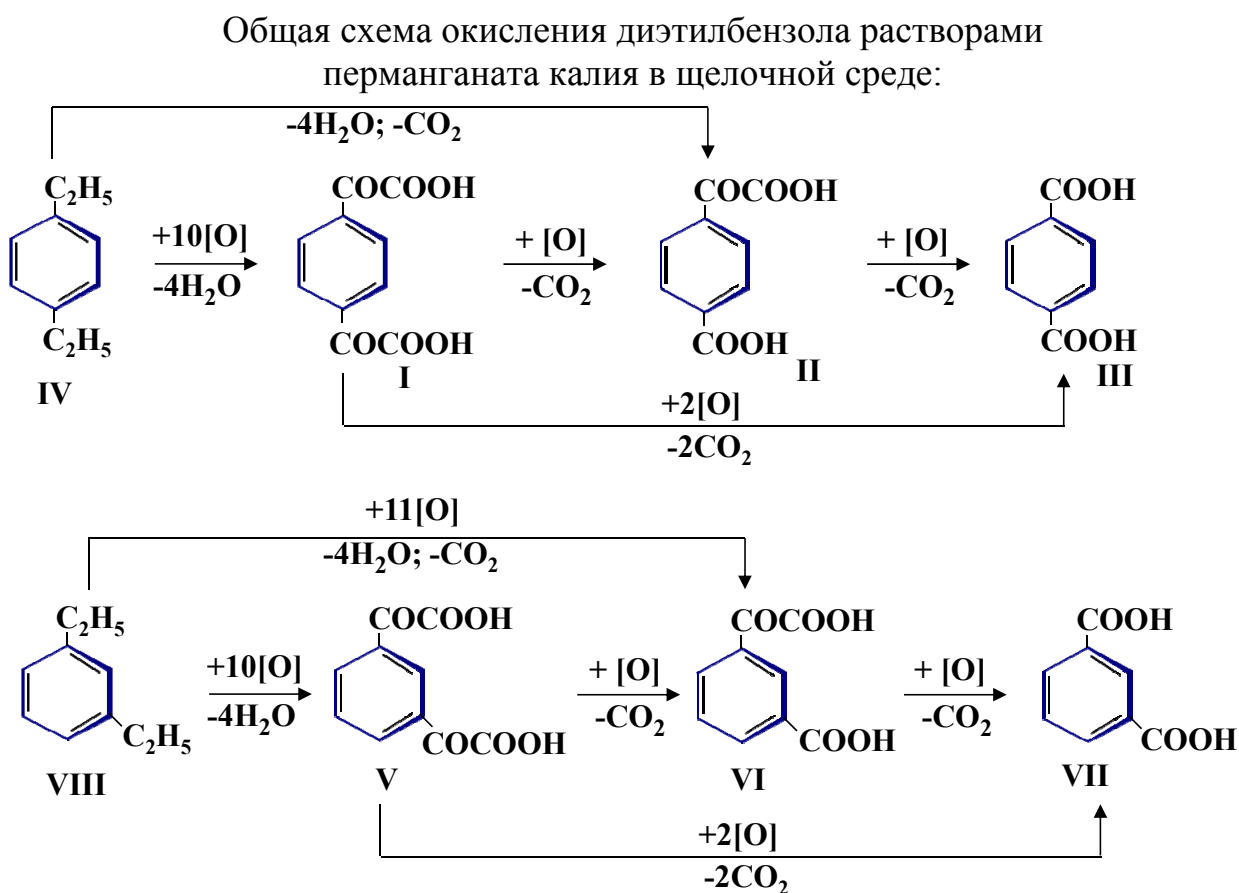
Как видно из таблицы, 1,4-диэтилбензол достаточно быстро подвергается окислению и уже через 3 часа, после начала реакции практически не обнаруживается в реакционной смеси. Количество первоначально образующейся 1,4-бензолдикетодикарбоновой кислоты достигает максимума через 25 минут после начала реакции. Однако уже на самых ранних стадиях процесс протекает с образованием 1,4-бензолмонокетодикарбоновой и 1,4-бензолдикарбоновой кислот. В дальнейшем количество 1,4-бензолдикетодикарбоновой кислоты в продуктах реакции продолжает уменьшаться и к моменту раскисления последней порции перманганата калия 1,4-бензолдикетодикарбоновая кислота в реакционной массе практически отсутствует. При этом происходит варьирование 1,4-бензолмонокетодикарбоновой и 1,4-бензолдикарбоновой кислот в реакционном растворе. Дальнейшее добавление примерно 20% избытка окислителя сдвигает процесс окисления в сторону уменьшения концентрации 1,4-бензолмонокетодикарбоновой кислоты.

На примере окисления 1,3-метилэтилбензола перманганатом калия в водно-щелочной среде изучено влияние концентрации реагентов,

продолжительности процесса, а также температуры и количества окислителя на выход продуктов реакции.

Методика окисления смеси диэтилбензолов и анализа продуктов реакции аналогична методике, используемой при окислении их индивидуальных изомеров. Для нахождения оптимальных условий синтеза бензолкетодикарбоновых кислот изучали влияние концентрации окислителя, температуры и продолжительности реакции на процесс окисления.

Проведенные кинетические исследования реакции окисления 1,4- и 1,3-диэтилбензолов и их смесей щелочными растворами KMnO_4 позволили сделать вывод о том, что данный процесс проходит через образования бензолдикетодикарбоновой (I,V) и бензолмонокетодикарбоновой (II,VI) кислот по следующей схеме:



Таким образом, предлагаемая нами схема дает возможность судить о механизме протекания процесса перманганатного окисления 1,3- и 1,4-диэтилбензолов и их смесей. Учитывая состав образующей смеси веществ, согласно предложенной схеме, была разработана методика выделения индивидуальных продуктов окисления.

Исследование процесса окисления 1,2,3,5- и 1,2,4,5-тетраэтилбензолов растворами перманганата калия в щелочной среде

Увеличение боковых этильных заместителей в бензольном ядре способствует сложному протеканию процесса окисления. При окислении 1,2,3,5- и 1,2,4,5- тетраэтилбензолов 1%-ным раствором перманганата калия в щелочной среде при $96-98^\circ\text{C}$ в течение 3 часов получены максимальные

выходы смеси бензолкетотетракарбоновых кислот (44,98 и 46,33%, соответственно). Идентификация смеси кислот путем перевода их в метиловые эфиры и их дальнейший хромато-масс-спектроскопический анализ показал, что смесь состоит в основном из метиловых эфиров бензолмонокетотетракарбоновых, бензолдикетотетракарбоновых, бензолтрикетотетракарбоновых, бензолтетракетотетракарбоновых, и бензолтетракарбоновых кислот.

Методы выделения и анализ синтезированных кетокислот

Для разделения смеси бензолкетокислот и бензолкарбоновых кислот нами были использованы различные методы, такие как: тонкослойная и колоночная хроматография, фракционная разгонка метиловых эфиров кислот, ступенчатое подкисление смеси калиевых солей при различных pH среды и др.

Учитывая зависимость протекания процесса окисления 1,3- и 1,4-диэтилбензолов растворами перманганата калия от условий проведения процесса, нами предложен следующий способ выделения индивидуальных бензолмонокетодикарбоновых кислот. Сущность его заключается в том, что реакция окисления останавливается в точке, где в реакционном продукте превалирует смесь калиевых солей бензолдикарбоновой и бензолмонокетодикарбоновой кислот, при отсутствии бензолдикетодикарбоновой кислоты. В дальнейшем продукт окисления подвергают подкислению раствором соляной кислоты в случае 1,3-изомера до pH 4,0-3,5, а в случае 1,4-изомера до pH 3,5-3,0. При этом калиевые соли бензолдикарбоновых кислот переходят из соли в свободную кислоту и выпадают в осадок. В фильтрате остаются калиевые соли бензолмонокетодикарбоновых кислот и частично растворенные в воде бензолдикарбоновые кислоты.

Вышеуказанным способом из полученной технической 1,4-бензолмонокетодикарбоновой кислоты количество чистого продукта составило 1,31 г (выход 94,9%).

Фракционирование метиловых эфиров 1,3-бензолкетодикарбоновых (V), (VI) и 1,3-бензолдикарбоновой (VII) кислот под вакуумом и щелочной гидролиз разогнанных фракций позволяет получить 1,3-бензолдикарбоновую кислоту (VII) с выходом 7,5%, 1,3-бензолмонокетодикарбоновую кислоту (VI) с выходом 25,5%, и 1,3-бензолдикетодикарбоновую кислоту (V) с выходом 19,6%.

Строение и чистота полученных кислот I, II, V, VI подтверждены физико-химическими методами.

Синтез новых производных бензолкетодикарбоновых кислот

Бензолкетодикарбоновые кислоты I, II, V и VI легко образуют производные по карбонильной и карбоксильной группам.

Производные по карбонильной группе: фенилгидразоны (XIa,б, XVIIIa,б), семикарбазоны (XIIa,б, XIXa,б), тиосемикарбазоны (XIIIa,б, XXa,б) получают с высоким выходом при проведении процесса в присутствии кислых катализаторов (HCl, H₂SO₄, CH₃COOH). Скорость конверсии зависит от взаимного расположения карбонильных групп.

Производные по карбоксильной группе: диметилвые эфиры (IXa,б, Xa,б) натриевые соли (XXVa,б, XXVIa,б) тоже получают с высоким выходом.

Кетокислоты I, II, V, VI были проэтерифицированы метанолом при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты. Эфиры получены с выходом 82,0%, 89%, 84,4%, 83,1% соответственно.

Синтез фенилгидразонов (XVa,б, XXIIa,б), тиосемикарбазонов (XVIIIa,б, XXIVa,б) и семикарбазонов (XVIa,б, XXIIIa,б) из диметилвых эфиров кетокислот происходит намного сложнее, чем синтез этих производных из свободных кетокислот. В данном случае положительный заряд на карбонильном углероде частично локализован за счет индукционного эффекта эфирной метильной группы.

Кетокислоты I, II, V и VI, легко реагируют с о-фенилендиамином, давая хиноксалы (XIVa,б, XXIa,б) соответственно в отсутствии кислых катализаторов.

Ростостимулирующая активность арилкетог и карбоновых кислот и их производных, влияющая на хлопчатник и лекарственные растения

Ростостимулирующая активность синтезированных соединений проверялась на семенах хлопчатника и лекарственных растениях: алтея, паслена, кассии, валерианы, календулы и др. Эти исследования проводились нами совместно с сотрудниками лаборатории научно – производственного центра «Ботаника» АН РУз.

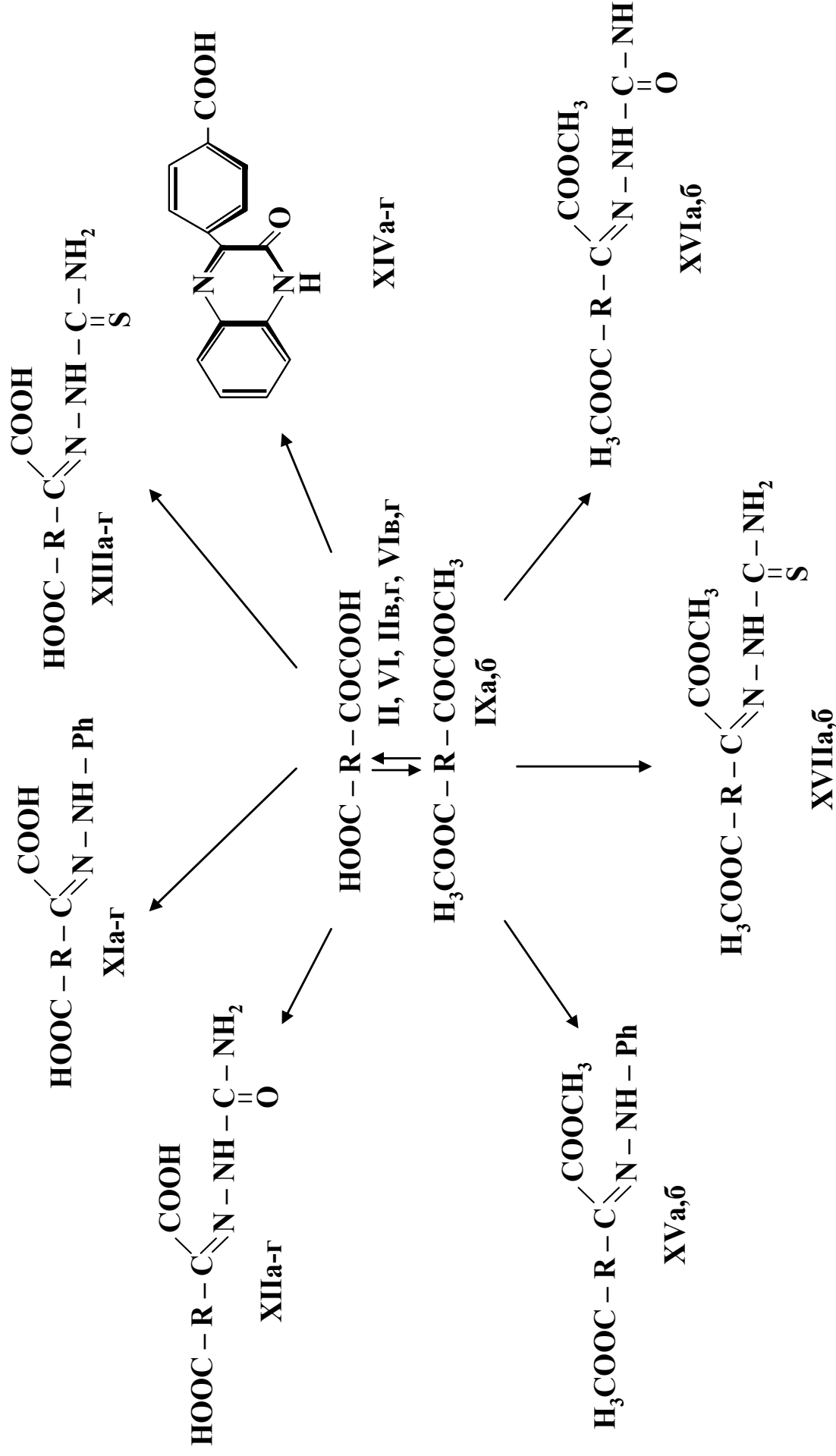
На основании проведенных исследований нами впервые установлено, что с увеличением количества кетокислотных групп в бензольном ядре усиливается ростостимулирующая активность препаратов. Например, использование натриевой соли 1,4-бензолдикетокислотной кислоты способствует увеличению длины проростка на 1,2% (отклонение от контроля), натриевой соли 1,4-бензолмонокетокислотной кислоты - на 15,9%, а натриевой соли 1,4-бензолдикетокислотной кислоты - на 23,6%.

Использование солей кислот 1,3-изомера также способствует увеличению длины проростка. Однако установлено, что натриевая соль 1,3-бензолмонокетокислотной кислоты оказалась более эффективной (31%), чем соль 1,3-бензолдикетокислотной кислоты (11,7%) по сравнению с контролем.

В отношении усиления проростка подземной части (корня) в обоих изомерах соблюдается закономерность в том, что соли бензолдикетокислотных кислот более активны, чем соли бензолмонокетокислотных кислот.

Учитывая трудности, связанные с технологической и экономической точками зрения, при синтезе индивидуальных изомеров солей 1,3- и 1,4-бензолкетокислотных кислот и то, что все изомеры в той или иной степени способствуют усилению роста и развитию растений, мы пришли к выводу о целесообразности рекомендации к полевым испытаниям смеси 1,3- или 1,4-

Схема образования производных бензолкетодикарбоновых кислот



бензолкетодикарбоновых кислот, получаемых окислением 1,3-диэтилбензола, 1,4-диэтилбензола и их смеси (отход производства этилбензола).

Так, смеси натриевых солей 1,3-бензолмонокетодикарбоновой и 1,3-бензолдикетодикарбоновой кислот присвоен шифр - препарат А-2; смеси натриевых солей 1,4-бензолкетодикарбоновой и 1,4-бензолмонокетодикарбоновой кислот - шифр А-3, а смеси натриевых солей 1,3- и 1,4-бензолмонокето- и дикетодикарбоновых кислот - препарат кетостим. Наряду с этими препаратами на ростостимулирующую активность проверялись также синтезированные по карбонильной группе производные 1,3- и 1,4-бензолмонокето- и 1,3- и 1,4-бензолдикетодикарбоновых кислот; фенилгидразоны; семикарбазоны; тиосемикарбазоны; хиноксалон и др.

На семенах хлопчатника из исследуемых соединений - фенилгидразон, семикарбазон 1,3-бензолмонокетодикарбоновой кислоты и хиноксалон 1,4-бензолмонокетодикарбоновой кислоты по всхожести показывают более высокую активность, чем препарат кетостим. Однако по влиянию на рост проростков растений вышеуказанные соединения показали более низкую активность, чем кетостим.

На основании сравнительных результатов активности препаратов А-2, А-3 и кетостим на семенах хлопчатника установлено, что препарат кетостим по всем показателям превосходит препараты А-2 и А-3 и в связи с этим он рекомендован для широких полевых испытаний.

На основании решения Президиума Госхимкомиссии РУз от 18.12.1998г. препарат кетостим рекомендован для применения как стимулятор роста хлопчатника. Экономический эффект от использования препарата кетостим по увеличению урожайности хлопка-сырца составляет около 150-250 тыс. сум. с гектара.

Одним из путей обеспечения потребностей здравоохранения и фармацевтической промышленности в лекарственном растительном сырье с агротехникой их выращивания является использование биостимуляторов, позволяющее увеличить урожайность на 10-30%.

Проведенные лабораторные исследования показали, что максимальная всхожесть семян испытанных лекарственных культур под действием препарата кетостим на лекарственной календуле составляет - 79,3%, пустырнике - 18,5%, валериане - 68,1% и белладонне - 60,5%.

Мелкоделяночные полевые опыты проводились на территории научно-производственного центра «Ботаника» АН РУз.

Под действием препаратов кетостим и А-1К генеративный период растения начинается на 10-15 дней раньше обычного, а при обработке препаратом А-1 генеративный период растений начинается на 5-10 дней позже, чем у контрольных растений.

Таким образом, по результатам наблюдений выявлена биостимулирующая активность испытанных препаратов, которая состоит в следующем: кетостим > А-1К > А-1.

Разработка технологии получения препарата кетостим

С целью создания технологии получения стимуляторов на основе бензолкетодикарбоновых кислот, а также для обеспечения потребности сельского хозяйства республики стимуляторами на основе продукта перманганатного окисления смеси диэтилбензолов разработан стимулятор роста препарат кетостим и его технологическая схема. На опытном заводе УзКФИТИ создана опытно-промышленная установка получения препарата кетостим производительностью 100 кг/год (рис.1).

На основании опытно-промышленных испытаний составлены технологический регламент на производство препарата кетостим (регламент №1 от 14.11.1998 г.) и технические условия (ТУ-64-61-32-98).

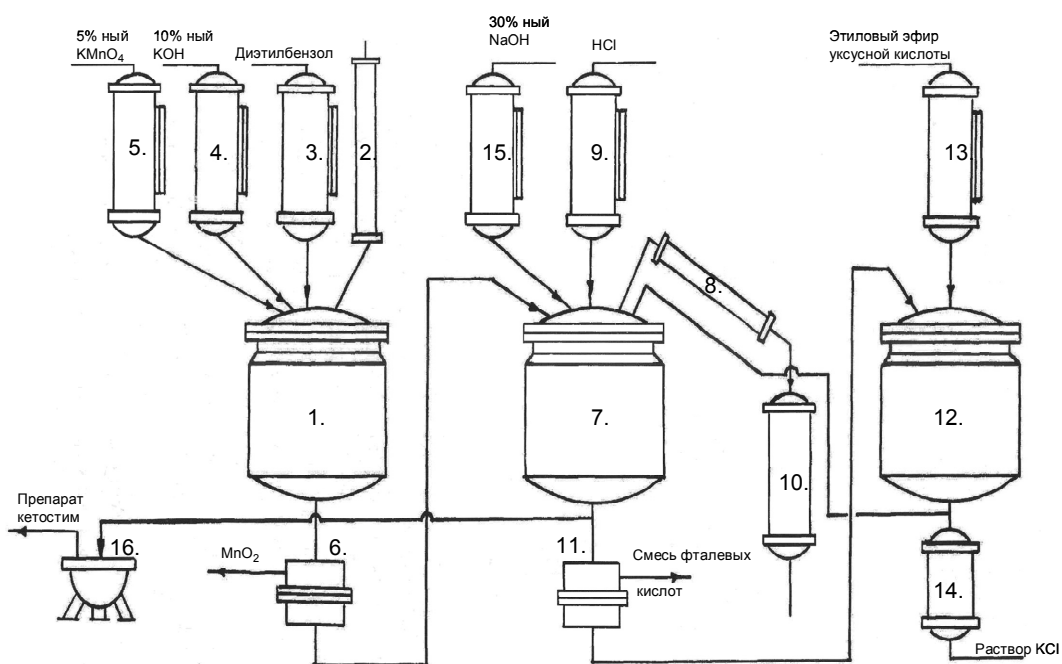


Рис. 1. Аппаратурная схема установки производства препарата кетостим: 1-реактор окисления; 2,8-холодильники; 3,4,5,9,15,13-мерники; 6,11-друк-фильтры; 12-экстрактор; 10,14-сборники; 16-выпарная чашка.

С целью упрощения технологического процесса и создания безотходной технологии, сокращения продолжительности процесса и увеличения выхода препарата кетостим, нами предложен способ получения смеси бензолкетодикарбоновых кислот в виде их калиевых солей.

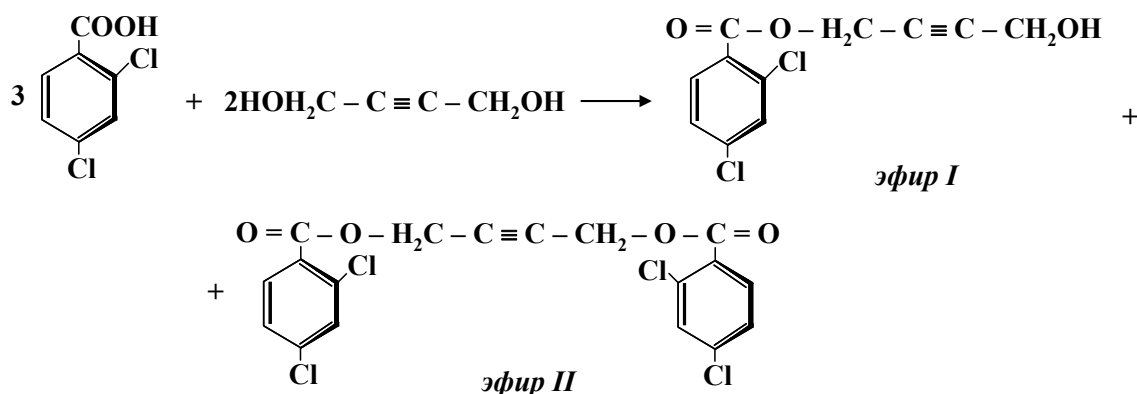
Для отработки технологии производства смеси калиевых солей бензолдикетодикарбоновых кислот (препарат кетостим-К) на ОЭП УзКФИТИ создана опытно-промышленная установка и проведены серии опытов. На основании полученных результатов составлен опытно-промышленный технологический регламент получения препарата (регламент №5 от 07.11.2000 г.).

В третьей главе диссертационной работы изложены результаты синтеза и разработки технологии противовоспалительных соединений на основе арилкето- и карбоновых кислот.

Синтез триазола на основе бутиндиолового эфира дихлорбензойной кислоты

Синтез 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2. На основании проведенных исследований стадии этерификации 2,4-ДХБК с 2-бутиндиолом-1,4 и ГЖХ анализа продуктов реакции нами установлено образование смеси 2,4-дихлорбензоилоксибутин-2-ола-4 (эфир I) и 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2 (эфира II).

Реакция протекает по следующей предполагаемой схеме:



Для выделения из смеси эфиров 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2 и ее индентификации использовались методы тонкослойной колоночной хроматографии и перекристаллизации.

Строение выделенных соединений доказано данными ИК-, масс- и ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. В ИК-спектрах эфиров I и II имеются полосы поглощений, характерные для C=O групп в области 1690 - 1710 см⁻¹; для COOR 1730 см⁻¹; для C-O-C -1220-1280 см⁻¹; для C-Ar - 730-750 см⁻¹. Однако в спектре эфира I, в отличие от спектра эфира II, наблюдается полоса поглощения при 3450-3550 см⁻¹, характеризующая OH - группу.

В масс-спектрах эфиров I и II видны малоинтенсивные пики соответственно с m/z 259 и 432. ПМР-спектр эфира I показывает наличие протонов бензольного кольца в области 7,2 - 7,8 м.д. Протон метильной группы C-CH₂-OH дает синглет в области 4,9 м.д., а группы COOCH₂- в области 5,6 м.д.

Таким образом установлено, что при этерификации 2,4-ДХБК с 2-бутиндиолом-1,4 образуется смесь 2,4-дихлорбензоилоксибутин-2-ола-4 и 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутина-2.

Для нахождения оптимальных условий образования эфира II изучалось влияние соотношений компонентов реакции, температуры и продолжительности проведения процесса этерификации.

Наибольший выход эфира II (58,2%) наблюдается в условиях опыта, при соотношении 2-бутиндиола-1,4 - 2,4-ДХБК - п-ТСК - бензола составляет 1:8,8:1:25. Температура реакции 78-80°C, продолжительность 11ч.

Исследование реакции синтеза 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлор-бензоилоксиметил)-1,2,3-триазола (дихлотазол)

Изучалось влияние соотношения реагентов, температуры и продолжительности стадии синтеза дихлотазола на его выход.

Установлено, что оптимальный выход 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлор-бензоилоксиметил)-1,2,3-триазола составляет 85% при загрузке реагентов фенилазида : 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 в весовом соотношении (0,55:1,0), растворенных в толуоле при нагревании реакционной смеси в течение 10 часов.

Разработан способ очистки выделения продукта путем перекристаллизации органическими растворителями. Полученный дихлотазол представляет собой кристаллы белого цвета с $T_{пл}$ 110 - 111°C, растворим в ДМСО, хлороформе, ацетоне; в воде не растворяется.

ТСК анализ на пластинках силифола в системе диэтиловый эфир - гексан (5:3) показал пятно с R_f 0,23. Найдено, %: С 52,09; Н 2,67; N 7,30; Вычислено, % С 52,30; Н 2,74; N 7,62.

Антимикробная и противовоспалительная активность арилкето- и карбоновых кислот и их производных

Антимикробную активность соединений изучали методом серийных разведений на жидкой питательной среде. В опытах с микробактериями использовали среду Сотона, с бактериями - бульон Хоттингера и с грибами среду Сабуро в лаборатории ЦХЛС - РНИХФИ (г.Москва).

Экспериментально установлено, что среди изученных производных 1,4- бензолкетодикарбоновых кислот соединение XIa проявило активность (МПК-125-250 мкг/мл) в отношении грибов дерматофитов: *M. canis* Tr. *gypseum*. Остальные соединения в изученных концентрациях не имели достаточной активности на рост бактерий и грибов.

Часть синтезированных соединений испытывалась на противовоспалительную активность на кафедрах фармакологии и биохимии 1-го ТашГосМИ (ТМА).

Было показано, что синтезированные производные арилкето- и карбоновых кислот являются малотоксичными соединениями. На модели асептического артрита, вызванного формалином, эти препараты в испытанных дозах проявляли определенное противовоспалительное действие, которое выражалось уменьшением интенсивности развития отека лапок у крыс. При этом препараты оказывали более выраженный эффект в дозах 100 и 200 мг/кг.

Среди синтезированных производных арилкето- и карбоновых кислот были выявлены препараты: бисульфитные производные калиевой соли фенилглиоксиловой кислоты (XXX), тиосемикарбазон калиевой соли фенилглиоксиловой кислоты (XXIX), триазольное соединение бис-эфира 2,4-дихлорбензойной кислоты (XXXI) под названием дихлотазол и

триазольное соединение моно-эфира дихлорбензойной кислоты (XXXII). Сравнительная противовоспалительная активность указанных соединений в 1,5-2,0 раза выше, чем у известного противовоспалительного препарата бутадiona и примерно на уровне индометацина при относительно низкой их токсичности ($LD_{50} = 2200-3500$ мг/кг).

Среди синтезированных соединений для углубленного изучения фармакологических свойств было отобрано соединение XXXI-1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазол (дихлотазол).

Исследованием противовоспалительных свойств препарата дихлотазол установлено, что под его влиянием наблюдается выраженное угнетение формалинового воспаления. Так, если у крыс контрольной группы средний прирост объема лапок был равен 81,8%, то у животных, получавших препарат, этот показатель составлял при дозе 10 мг/кг 65,12%, а при дозах 25 и 50 мг/кг – соответственно, 49,05 и 31,48%. В этих случаях противовоспалительный эффект дихлотазола равнялся 20,3 ($p < 0,05$); 40 и 61,5% соответственно. В то же время противовоспалительный эффект бутадiona составлял 28,9%.

Выраженное противовоспалительное действие дихлотазола отмечалось и при изучении его влияния на развитие отеков, вызванных гистамином, серотонином, декстраном, каррагенином.

Дихлотазол является малотоксичным соединением ($LD_{50}-3500$ мг/кг), в сравнении с известными противовоспалительными препаратами вольтареном ($LD_{50}-370$ мг/кг), индометацином ($LD_{50}-47$ мг/кг) и бутадioniом ($LD_{50}-430$ мг/кг).

Разработка метода количественного определения дихлотазола в субстанции и проекта фармакопейной статьи (ВФС)

Для проведения контроля качества выпускаемой конечной продукции нами была разработана методика количественного определения дихлотазола в субстанции спектрофотометрическим способом.

Метод основан на сравнении оптической плотности спиртового раствора субстанции дихлотазола определенной концентрации с оптической плотностью этилового спирта и по заранее построенному калибровочному графику - нахождение содержания дихлотазола в субстанции.

Проект ФС составлен на основании данных анализа 5-ти лабораторных серий субстанции дихлотазола (ВФС-42Уз-0355 от 29.09.2000 г.).

Разработка опытно-промышленного регламента получения препарата дихлотазол

Для составления опытно-промышленного регламента на созданной установке в опытно-экспериментальном производстве УзКФИТИ, аппаратная схема которой представлена на рис. 2, были проведены серии опытов. На основании полученных результатов составлен опытно-промышленный регламент (регламент №10 от 30.11.2002 г.).

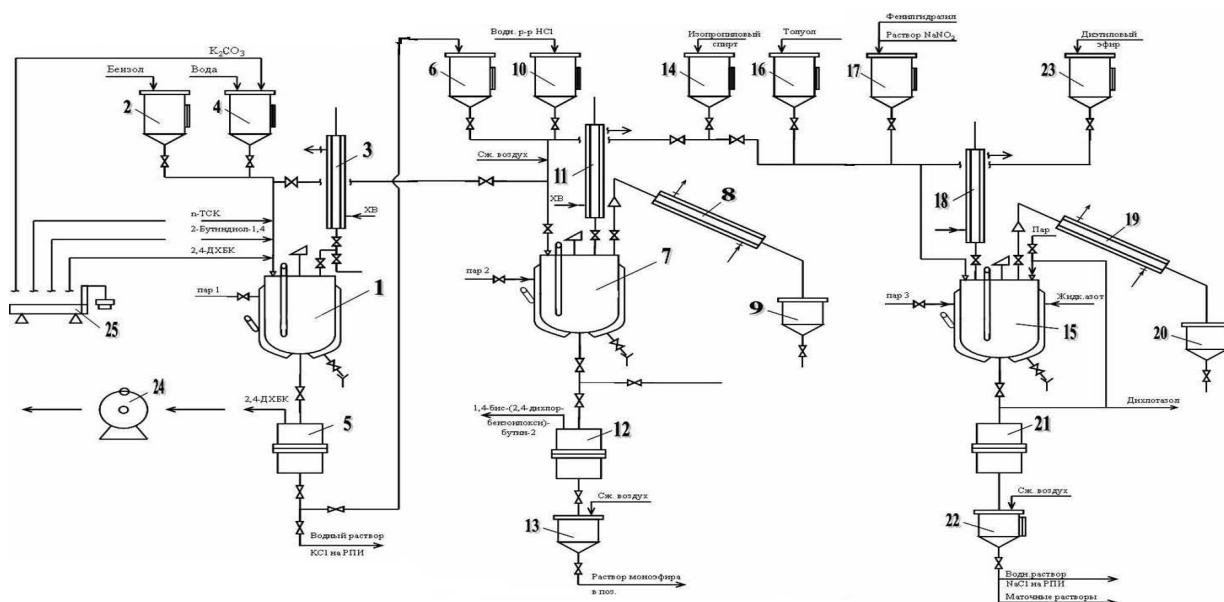


Рис. 2. Аппаратурная схема получения препарата дихлотазол:
1,7,15-реакторы; 2,4,6,10,14,16,17,23-мерники; 5,12,21-фильтры;
9,13,20,22-сборники; 3,8,11,18,19-холодильники; 24-электрошкаф
сушильный; 2- весы.

Выбор оптимального состава мазевой основы и разработка технологии получения 3%-ной мази дихлотазола

При разработке мази в качестве углеводородной основы мы решили использовать вазелин, который в химическом отношении очень стоек и индифферентен, он не прогорает, в отличие от жиров, не омыляется и не является средой питания для микроорганизмов. Вследствие вышесказанного вазелиновые мази хорошо сохраняются в течение длительного времени, не раздражают слизистую оболочку и кожу.

В самом начале работы по приготовлению мази мы проверяли совместимость препарата дихлотазола с вазелином. По результатам исследований установили, что дихлотазол совместим с вазелином и поэтому наиболее удачной мазью дихлотазола является 3%-ная мазь на вазелине.

В результате разработана и утверждена временная фармакопейная статья на 3%-ную мазь дихлотазола (ВФС-42Уз-0356 от 29.09.2000 г.).

Создание опытно-промышленной установки на производство 3%-ной мази дихлотазола

Для промышленного внедрения препарата дихлотазол на опытно-экспериментальном участке УзКФИТИ создана опытно-промышленная установка.

На созданной установке отработаны все параметры технологического процесса, и на основании полученных данных составлен опытно-промышленный регламент на производство 3%-ной мази дихлотазола (регламент №17 от 04.10.2007 г.).

Клинические испытания препарата дихлотазол

Препарат дихлотазол в виде 3%-ной мази по 30 г в количестве 5 кг был передан на испытания в три клиники. Мазь успешно прошла клинические

испытания и рекомендована Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники (ГУККЛСМТ) МЗ РУз для медицинского применения в качестве наружного нестероидного противовоспалительного средства для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов не венерологической этиологии. Регистрационное удостоверение № 014-00 от 6 октября 2000г, протокол № 523.

В четвёртой главе изложены методы исследования и результаты физико-химических анализов полученных продуктов.

Строение синтезированных соединений подтверждены методами ИК-, масс-, ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В приложении приведены акты испытаний и внедрения полученных препаратов, положительные решения Госхимкомиссии и Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, титульные листы разработанных технологических регламентов и ВФС, копии ИК-, ЯМР- и масс-спектров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате исследования окисления 1,3- и 1,4-диэтилбензолов и их смеси, 1,3- и 1,4-метилэтилбензолов, 1,2,3,5- и 1,2,4,5-тетраэтилбензолов растворами перманганата калия в щелочной среде выявлены свойства протекания процесса в зависимости от температуры, концентрации окислителя, продолжительности на выход соответствующих бензолкетодикарбоновых кислот.
2. Установлено, что окисление диэтилбензолов до бензолдикарбоновой кислоты происходит через образования бензолдикетодикарбоновой и бензолмонокетодикарбоновой кислот. В случае окисления тетраэтилбензолов образуется смесь бензолтетракетотетракарбоновой, бензолтрикетотетракарбоновой, бензолдикетотетракарбоновой, бензолмонокетотетракарбоновой и бензолтетракарбоновой кислот.
3. Разработаны способы разделения смеси бензолкетодикарбоновых кислот и впервые выделены из продуктов окисления диалкилбензолов индивидуальные изомеры 1,3- и 1,4-бензолмонокетодикарбоновой, 1,3- и 1,4-бензолдикетодикарбоновой кислот. Определены физико-химические свойства полученных соединений.
4. Изучена кинетика разложения бензолдикетодикарбоновой и бензолмонокетодикарбоновой кислот в токе азота и кислорода и на основании сравнения констант скоростей этих реакций предложена схема протекания реакции окисления диэтилбензолов.
5. Впервые синтезированы 45 производных 1,3- и 1,4-бензолдикетодикарбоновой и 1,3- и 1,4-бензолмонокетодикарбоновой кислот и установлена их строение с использованием современных физико-химических методов исследований (ИК-, ЯМР-, масс-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа).

6. Среди синтезированных соединений найдены вещества, обладающие противовоспалительными, антимикробными и ростостимулирующими свойствами и установлены взаимосвязь их структуры с активностями.
7. На основе смеси бензолкетодикарбоновых кислот синтезирован эффективный стимулятор роста хлопчатника - препарат Кетостим, позволяющий увеличить урожайность хлопка-сырца на 10-15%. Экономический эффект от использования препарата Кетостим в хлопководстве составит 150-250 тыс.сум с каждого гектара.
8. Разработана технология производства препарата Кетостим и создана опытно-промышленная установка на заводе УзКФИТИ и составлены все необходимые НТД. Препарат Кетостим прошел Государственные испытания и Решением Президиума Госхимкомиссии РУз включен в список разрешенных препаратов для использования в качестве биостимулятора для предпосевной обработки семян хлопчатника.
9. Найдены оптимальные условия проведения процесса этерификации 2,4-ДХБК с 2-бутиндиолом-1,4 в зависимости от соотношений катализатора, растворителя и продолжительности реакции. Показано, что наряду с 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 образуется и 2,4-ди-хлорбензоилоксибутин-2-ол-4. Разработаны методы выделения 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 из смеси эфиров. Исследован процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения фенилазида с 1,4-бис-(2,4-дихлорбензоилокси)-бутин-2 и найдены оптимальные условия протекания реакции с образованием 1-фенил-4,5-бис-(2,4-ди-хлорбензоилоксиметил)-1,2,3-триазола (дихлотазола), с выходом 85,5% и на основании проведенных исследований составлен опытно-промышленный технологический регламент.
10. Разработаны лекарственные формы противовоспалительного препарата дихлотазол в виде 3%-ной мази и таблеток по 0,025 г и составлен опытно-промышленный технологический регламент на производство мази и ВФС. На основании проведенных клинических исследований препарат дихлотазола в виде 3%-ной мази разрешен ГУККЛСМТ Министерства здравоохранения РУз для медицинского применения в качестве противовоспалительного средства для использования в гинекологической практике.

**SCIENTIFIC COUNCIL WITH THE NUMBER OF 16.07.2013.T.08.01
WHICH GIVES THE DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE UNDER THE
TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE**

TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE

USBKISTAN CHEMICAL-PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE

ISMATOV DILMURAT

**SYNTHESIS, DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING OF
BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS ON THE BASIS
OF AROMATIC KETO- AND CARBOXYLIC ACIDS**

**02.00.14 - Technology of organic substances
and materials on their basis**

(technical sciences)

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent - 2014

The subject of doctoral dissertation is registered by № 30.09.2014/B2014.5.T282 at Higher Attestation Commission under Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan.

Doctoral dissertation is carried out at Tashkent Chemical-Technological Institute and Uzbekistan Chemical-Pharmaceutical Research Institute named after A. Sultanov

The full text of the doctoral dissertation is placed on web page of scientific council 16.07.2013.T.08.01 at Tashkent Chemical-Technological Institute to the address www.tkti.uz.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address www.tkti.uz and information-educational portal ZIYONET to address www.ziyonet.uz

Scientific consultant:

Azizov Umarkhon Mukhtarovich
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents:

Sagdullaev Shomansur Shohsaidovich
doctor of technical sciences, professor

Yunusov Mirakhmad Pulatovich
doctor of technical sciences, professor

Ikramov Abduvakhob
doctor of technical sciences, professor

Leading organization:

Institute of bioorganic chemistry

Defense will take place «__» _____ 2014 at _____ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.T.08.01 at Tashkent Chemical-Technological Institute to address: 100011, Uzbekistan, Tashkent, A. Navoi str.,32. Ph.: (99871) 244-79-21; fax: (99871) 244-7917; e-mail: tkti_info@mail.ru.

The doctoral dissertation is registered in the Information-resource centre at Tashkent Chemical-Technological Institute № _____, it is possible to review it in the IRC (100011, Uzbekistan, Tashkent, A. Navoi str.,32. Ph.: (99871) 244-79-21).

Abstract of the dissertation sent out on «__» _____ 2014 year
(mailing report № _____ on _____ 2014)

S.M.Turobjonov

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences D.T.S., professor

A.S.Ibodullaev

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences D.T.S., professor

G.R.Rachmonberdiev

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, D.Ch.S., professor

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE DISSERTATION

Topicality and demand of the subject of dissertation. As a result of consecutive realization of the program of priority development of the industry accepted in the Republic for 2011-2015 and branch programs on modernization, technical and technological updating of production in the structure of industry the processing sectors play more important role, manufacturing competitive productions with high additional costs.

Thus, the special attention is given to the problem of localization, creation and introduction of the new biologically active compounds used in various areas of the national economy that leads to an import substitution and saving of currency resources.

Along with increase in volume of manufacturing chemical products the important task of the further expansion of their assortment and improvement of quality has been put.

The main role in this aspect belongs to direct searches of new valuable substances, more effective methods and processes of synthesis and division of products, and the ways of radical improvement of existing manufactures.

There is a tendency to creation of the processes using cheaper local raw materials at the minimal expenses of the other reagents.

Development of new technology more and more is based on its scientific evidence, including knowledge of the mechanism and physical and chemical laws of the process. Greater reserves in increase of the production efficiency are available in the field of improvement of the operating enterprises with a choice of the best parameters of the process, modernization of technological schemes and the equipment, and qualified use of by-products and production wastes. In the conditions of an economic reform being carried out in our Republic the set of all these factors gets special importance for the further development of the organic synthesis industry.

Aromatic keto- and carboxylic acids represent special interest for the synthesis of potential medical products, plant growth stimulants, plasticizers, synthetic lubricant oils, dyes in the development of our industry due to the presence of highly reactive carbonyl ($C=O$) and carboxyl ($COOH$) groups in their structures.

According to the President of the Republic Uzbekistan Decrees N272 issued on January 31, 2006 «About measures on improvement of plans of agricultural plants protection and the system of measures on supplying with chemical preparations», N731 from November 19, 2007 «About the program of modernization, technical and technological reequipment of the pharmaceutical plants for the period till 2011», and N1442 from December 15, 2010 «About priorities of development of the industry of the Republic of Uzbekistan in 2011-2015» development to biological active compounds and their application into industry.

On the basis of carried out works on the synthesis of aromatic keto- and carboxylic acids the conditions of the synthesis of substances with various functional groups, having a wide spectrum of biological actions will be developed.

In this connection creation of scientific bases for obtaining of aromatic keto- and carboxylic acids by oxidation of aromatic hydrocarbons and the solution of the problems related to the synthesis of biologically active substances on their basis is the actual task representing both theoretical and practical value.

The substances with high plant growth stimulating effect that increase the productivity of plants and anti-inflammatory activity on living organisms with little harmful actions found as a result of researches carried out in last years on the synthesis of aromatic keto- and carboxylic acids shows the urgency of the chosen theme.

The collected data on the synthesis of new aromatic keto- and carboxylic acids, their derivatives, physico-chemical and biological properties, and also the results of implementation of new preparations into manufacture can be effectively used in this area of the research.

Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan. This work has been carried out according to the priority directions of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan OT-Φ3 as «Chemistry, biology and medicine»; scientific technological project - 6 - «Development of resource saving ecologically safe technology of production, recycling, storage and the usage of raw material mineral resources of the Republic, production and wastes of chemical, food, light industry and agriculture» for 2006-2009.

International review of scientific researches on the dissertation theme. Research on the synthesis of keto- and carboxylic acids, their derivatives, chemical and biological properties as well as development of obtaining technology are being intensively conducted, and the certain successes have been reached by the Department of Chemistry, The University of Chicago (USA), the Metabolic Research Laboratory, Nuffield Department of Medicine, Oxford University (Great Britain), University of Chemical Technology of Russia, Institute of Bioorganic Chemistry (Russia), Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences (China), Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University (Japan), Institute of Microbiology and Biotechnology, University of Ulm (Germany), Institute of Organic Chemistry, University of Vienna (Austria), Department of Food Science, Swedish University of Agricultural Sciences (Sweden), Norwegian University of Science and Technology, Department of Chemistry (Norway), Latvian Institute of Organic Synthesis (Latvia), Department of Chemistry, University of Helsinki (Finland), Department of Chemistry, Middle East Technical University (Turkey), Department of Plant Science, The Weizmann Institute of Science (Israel), Department of Chemistry & Biochemistry, University of Windsor (Canada), Department of Biotechnology, Yonsei University (Korea), the countries of Latin America, such as Departamento de Biologia Vegetal, Universidade Federal de Viçosa (Brazil) and Universidad de Chile, Facultad de

Ciencias Químicas y Farmacéuticas (Chile) on obtaining of compounds related to the group of non-aromatic keto-and carboxylic acids.

According to the published data in the international magazines, biologically active substances with anti-inflammatory, anti-tuberculosis, chemotherapeutic, biostimulating and herbicidal properties have been revealed among aromatic and non-aromatic acids and their derivatives (thiosemicarbazones, semicarbazones, complexes of metals, ethers and triazoles. However, a little attention has been given on interrelation between the structures and their biological activities of the obtained compounds.

The urgency of implementation of newly invented biologically active compounds and their importance in the national economy have been shown.

Potential medical products, such as clotrimazolum, vibunazole have been revealed on the basis of synthesis of triazole derivatives of aromatic carboxylic acids and studying their biological properties, and introduced into manufacture by the company "Bayer" of Germany while miconazolum, ketoconazole, nitroconazole and saperconazole are being manufactured by «Janssen Pharm» of Belgium.

The invention of such substances possessing high biological activity promotes formation of scientific schools working in this direction and the researches on development of technology of new preparations are accelerated.

Degree of study of the problem. There are general data about the ways of obtaining and synthesis of various derivatives of keto- and carboxylic acids in the scientific-technical literature, but data about aromatic keto- and carboxylic acids are limited only by the results of obtaining phenylglyoxylic acid, the first representative of the mentioned line. Phenylglyoxylic acid formation were determined by the Republic scientists are S.Sh.Rashidova, S.I.Iskandarov and U.M.Azizov in a benzoic acid line by oxidation of ethylbenzene with aqueous solutions of potassium permanganate and on the basis of biostimulant A-1 increasing crop capacity of cotton has been developed and introduced into the manufacture.

However, it has not been researched about a problem of obtaining of aromatic keto- and carboxylic acids by oxidation of di-, tri-, tetraethylbenzenes, and also synthesis of new derivatives on their basis and application of the obtained substances in the national economy, representing both theoretical and practical value, to the solution of which this dissertation is directed.

Connection of dissertational research with the thematic plan of scientific-research works is reflected in following projects:

«Search for medical products on the basis of substituted benzene- and pyridine keto-carboxylic acids and their derivatives» State registration number 01.90.0015968; «Development of the technology for obtaining of cotton growth stimulant preparation of ketostim and its analogues» State registration number 01860062187 (1994-1996); «Development of the technology for obtaining of a new anti-inflammatory preparation dichlotazol» (1994-1996); F.5 «Study of transformation mechanisms of aromatic ketocarboxylic acids and interrelation between compound structure and their biological and pharmacological activities»,

State registration number 05970005066 (1996-1999); A-6-318 «Synthesis and application of biostimulants for increase in crop capacity of medicinal cultures» (2006-2009).

Purpose of research is development of theoretical and practical bases of synthesis of aromatic keto- and carboxylic acids by oxidation of alkylbenzenes and solving practical problems related to the synthesis, and application of biologically active substances on their basis.

To achieve this goal the following **tasks of the research** are solved:

investigation of the process of oxidation of 1,3-, 1,4-diethylbenzenes with the solutions of potassium permanganate in an alkaline medium to corresponding 1,3-, and 1,4-benzenemonoketo- and also 1,3-, 1,4-benzenediketodicarboxylic acids, finding of an optimum conditions to carry out of the process and obtaining corresponding benzeneketocarboxylic acids as well as development of methods of isolation 1,3- and 1,4-benzenemonoketo- and 1,3-, 1,4-benzenediketodicarboxylic acids, determination of their physical and chemical characteristics and synthesis of derivatives of carbonyl and carboxylic groups on their basis;

investigation of the process of oxidation of 1,3- and 1,4-methylethylbenzenes, 1,2,3,5- and 1,2,4,5-tetraethylbenzenes to corresponding benzeneketocarboxylic acids;

investigation of the etherification process of 2,4-dichlorobenzoic acid (2,4-DCBA) with 2-butyne-1,4 and condensation of obtained 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 with phenylazide up to formation of 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-1,2,3-triazol;

study of the growth-stimulant and anti-inflammatory activities of the synthesized compounds and finding the potential plant growth stimulants and medical products among them and their manufacturing applications.

Objects of research are 1,3- and 1,4-diethylbenzenes, 1,3- and 1,4-methylethylbenzenes, 1,2,3,5- and 1,2,4,5-tetraethylbenzenes, 2,4-dichlorobenzoic acid.

Subjects of the research are corresponding benzeneketo- and carboxylic acids, their derivatives, study of their biological and pharmacological activities, search for the potential plant growth stimulants and medical products in this line.

Methods of research. Chemical, physicochemical and technological.

Scientific novelty of dissertational research consists in the following:

by oxidation of 1,3- and 1,4-diethylbenzenes and methylethylbenzenes with the solution of potassium permanganate was found the optimum conditions, allowing to obtain the maximum output of 1,3- and 1,4-benzenemonoketodicarboxylic and also 1,3- and 1,4-benzenediketodicarboxylic acids, and from the obtained reaction mixture the indicated acids were isolated in individual state for the first time;

carbonyl group derivatives - phenylhydrazones, semicarbazones, thiosemicarbazones, quinoxalones, and disulfide derivatives as well as carboxyl group derivatives - ethers, salts (altogether 45 compounds) were synthesized on the basis of 1,3- and 1,4-benzenemonoketodicarboxylic, and 1,3- and 1,4-benzenediketodicarboxylic acids;

structural, stability and reactivity features of the synthesized compounds with their pharmacological and growth-stimulant activities were investigated;

for the first time, on the basis of 1,3- and 1,4-benzeneketodicarboxylic acids mixtures growth stimulant preparations of ketostim and ketostim-K were synthesized;

etherification process of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butyne-1,4 and the condensation of obtained 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 with phenylazide have been investigated. In etherification stage of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butyne-1,4 along with bis-ether (1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2) a mono-ether (2,4-dichlorobenzoyloxybutyne-2-ol-4) was also found to be formed. Separation and purification methods of obtained mono- and bis-ethers have been developed. 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-1,2,3-triazol (dichlotazol preparation) was synthesized by condensation from the obtained bis-ether with phenylazide, and 1-phenyl-4-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-5-carbinol-1,2,3-triazol (monochlotazol preparation) from mono-ether, which showed high anti-inflammatory activity;

from them, a substance of a dichlotazol preparation and its medicinal form in 3% ointment was recommended for the treatment of an inflammation of genitals in medicine and the technologies of their obtaining were developed.

Practical results of the research consist in the following:

it is proved, that preseedling processing of cotton seeds with 0.005-0.001 % aqueous solutions of ketostim and ketostim-K biostimulators, obtained on the basis of sodium and potassium salts of benzeneketodicarboxylic acids, accelerates the growth of seeds for 3-5 days earlier, raises the energy of seedlings, and increases the amount of fruits in a bush by 1-1.2 pieces and consequently the productivity of cotton by 2-4 centners per hectare, increasing in productivity of herbs of valerianas and calendulas on average by 14.7 %, as well.

the preparation ketostim has been approved for application as a biostimulator for preseedling processes of cotton seeds by the decision of State Chemistry Commission of the Republic of Uzbekistan;

the technology of the substance obtained on the basis of 2,4-dichlorobenzoic acid of an anti-inflammatory preparation dichlotazol and its medicinal form of 3% ointment have been developed;

the preparation dichlotazol has been approved for application as a medicinal drug in a gynecological practice by the decision of the Ministry of Health of the Republic Uzbekistan;

Reliability of the obtained results. IR-, UV-, mass-spectroscopy, thin-layer chromatography (TLC), gas chromatography (GC) and X-ray analysis methods have been applied for the identification of the obtained compounds.

Statistical treatment of the experimental data was performed according to Student's test with calculation of boundary values of a confidential interval of the average result.

Theoretical and practical value of the results of the research. In the processes of oxidation of diethylbenzenes, methylethylbenzenes and tetraethylbenzenes with the solutions of potassium permanganate the kinetic laws

of formation of 1,3- and 1,4-benzeneketodicarboxylic acids were investigated that allowed to explain the mechanisms of chemical reactions and to isolate 1,3- and 1,4-benzenemonoketo- and 1,3- and 1,4-benzenediketodicarboxylic acids in an individual state from the complex mixture that is put for the basis of formation of a database about their structures and properties.

The synthesized derivatives of compounds (phenylhydrazones, thiosemicarbazones, semicarbazones, quinoxalones, ethers and their salts), with functional groups having chemical and biological properties on the basis of characteristic reactions on keto- and carboxylic groups of obtained benzeneketocarboxylic acids show the theoretical value of the research.

The plant growth stimulants on the basis of 1,3- and 1,4-benzenemonoketo- and diketodicarboxylic acid mixtures, i.e. preparations of ketostim and ketostim – K were synthesized.

The obtained 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoiloxymethyl)-1,2,3-triazole synthesized on the basis of a reaction of etherification of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butyndiol-1,4 and condensation of obtained 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoiloxy)-butyne-2 with phenylazide, having high anti-inflammatory activity and the usage of obtained preparations in the field of agriculture and medicine shows the practical value of the research.

Realization of the results. Preparation of Ketostim, an effective growth stimulant of cotton was synthesized on the basis of the mixture of benzeneketodicarboxylic acids introduced into production and was included into the list of chemical and biological protective agents of plants permitted for application in the Republic of Uzbekistan (Tashkent, 2013, p. 293).

On the basis of a reaction of etherification of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butyndiol-1,4 and condensation of obtained 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoiloxy)-butyne-2 with phenylazide 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoiloxymethyl)-1,2,3-triazole was synthesized, showing high anti-inflammatory activity and Dichlotazol preparation has been permitted for application in medicine by the Decision of Pharmacological Committee of the Ministry of Health the Republic of Uzbekistan (registration certificate 014-00 from October 6, 2000) and was made in SSC «Uzpharmproduction» enterprises (Act №2 from September 15, 2007).

Approbation of work. The dissertation materials were reported at the scientific and practical conference «Synthesis of chemical reactants and its manufacture» (Tashkent, 1995); at the Republican production conference «Development of medicinal resources, medioprophylactic agents and their usage in a medical practice» (Samarkand, 1996); at the Republican theoretical and practical conference «Actual problems of chemistry and methods of teaching» (Gulistan, 2005); at the Republican scientific and technical conference «Modern technologies of processing of local raw materials and products» (Tashkent, 2005); at the International scientific and technical conference «High technologies: prospects of integration of science, education and manufacture» (Tashkent, 2006); at the Republican scientific and technical conference «Modern technologies of processing of local raw materials and products» (Tashkent, 2007); at the scientific and technical conferences of young scientists, doctoral candidates, researchers,

bachelors and post-graduate students annually held in TCTI (Tashkent, 1995, 1997 - 2008, 2010); at the International conference «Chemical Technologies» (Moscow, Russia, 2012); at the Republican scientific-technical conference «New composite materials on the basis of organic and inorganic ingredients» and «Actual problems of innovation technology in chemical, oil-and-gas and food industry» (Tashkent, 2012); at the International conference «Catalytical processes in refining, petrochemistry and ecology» (Novosibirsk, Russia, 2013).

Publication of the results. Main results of the research were published in 45 scientific papers, including 12 journal papers, from them 6 in international magazines. One patent of RUz has been received.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of Introduction, four Chapters, Conclusion, References (337 items) and 14 appendices, contains 200 pages of the text, 53 figures and 31 tables.

MAIN CONTENTS of DISSERTATION

In the introduction the urgency and demand of the theme of dissertation are proved, the purpose and problems, and also object and an object of research are formulated, conformity of research to priority directions of development of science and technologies in the Republic of Uzbekistan is stated, scientific novelty and practical results of research are stated, reliability of the obtained results is proved, the theoretical and practical importance of obtained results is revealed, the list of introductions into practice of the research results, data on published works and dissertation structure are given.

In the first chapter of the dissertation the literature review about synthesis and properties of arylketo- and carboxylic acids and their derivatives are generalized and systematized.

The second chapter of the dissertation highlights the results of the research on synthesis and development of technology of growth biostimulants on the basis of arylketo-and carboxylic acids.

Oxidation of polyalkylbenzenes to benzeneketodi - and ketotetracarboxylic acids

Developed method of synthesis of benzeneketocarboxylic acids by liquid-phase oxidation of corresponding ethylbenzenes is more perspective as compared to the known methods due to availability of the initial compounds and simplicity in technological implementation of the process.

The oxidations of 1,3- and 1,4-diethylbenzenes and their mixtures as well as 1,3- and 1,4-methylethylbenzenes, and 1,2,3,5- and 1,2,4,5-tetraethylbenzenes were chosen as objects of the research. Oxidations have been carried out by aqueous solutions of potassium permanganate.

The qualitative and quantitative analysis of the reaction products have been performed by chemical and chromatographic methods, using column and gas-liquid chromatographies.

Oxidation of 1,4-diethylbenzene by potassium permanganate in an alkaline medium

For the purpose of more deeper study of the process of 1,4-diethylbenzene oxidation by potassium permanganate in an alkaline medium the kinetic investigations were carried out during of which time changes in concentrations of 1,4-diethylbenzene as well as the oxidation products of potassium salts of 1,4-benzenediketodicarboxylic, 1,4-benzenemonoketodicarboxylic and 1,4-benzenedicarboxylic acids have been determined.

As can be seen from Table, 1,4-diethylbenzene is quickly exposed to oxidation and after 3 hours of the reaction practically it is not found in the reaction mixture. The amount of originally formed 1,4-benzenediketodicarboxylic acid is reached to its maximum after 25 minutes from the beginning of the reaction. However, from the earliest stages, the process proceeds with the formation of 1,4-benzenemonoketodicarboxylic and 1,4-benzenedicarboxylic acids. Further, the amount of 1,4-benzenediketodicarboxylic acid in the reaction products continues to decrease and by the moment of deoxidation of the last portion of potassium permanganate 1,4-benzenediketodicarboxylic acid in the reaction mass is practically absent. Thus, variation of 1,4-benzenemonoketodicarboxylic and 1,4-benzenedicarboxylic acids in the reaction solution occurs. Further addition of approximately 20% surplus of an oxidizer shifts the process of oxidation towards the decrease of the concentration of 1,4-benzenemonoketodicarboxylic acid.

The influence of concentration of reagents, duration of the process as well as temperature and amount of oxidizer to the yield of the reaction products were studied in the oxidation case of 1,3-methylethylbenzene with potassium permanganate in an aqueous-alkaline medium.

The technique of oxidation of the mixture of diethylbenzenes and the analysis of reaction products are similar to the technique used for the oxidation of their individual isomers. The influence of oxidizer concentration, temperature and duration of the reaction to the oxidation process has been studied to find the optimum conditions for the synthesis of benzeneketodicarboxylic acids.

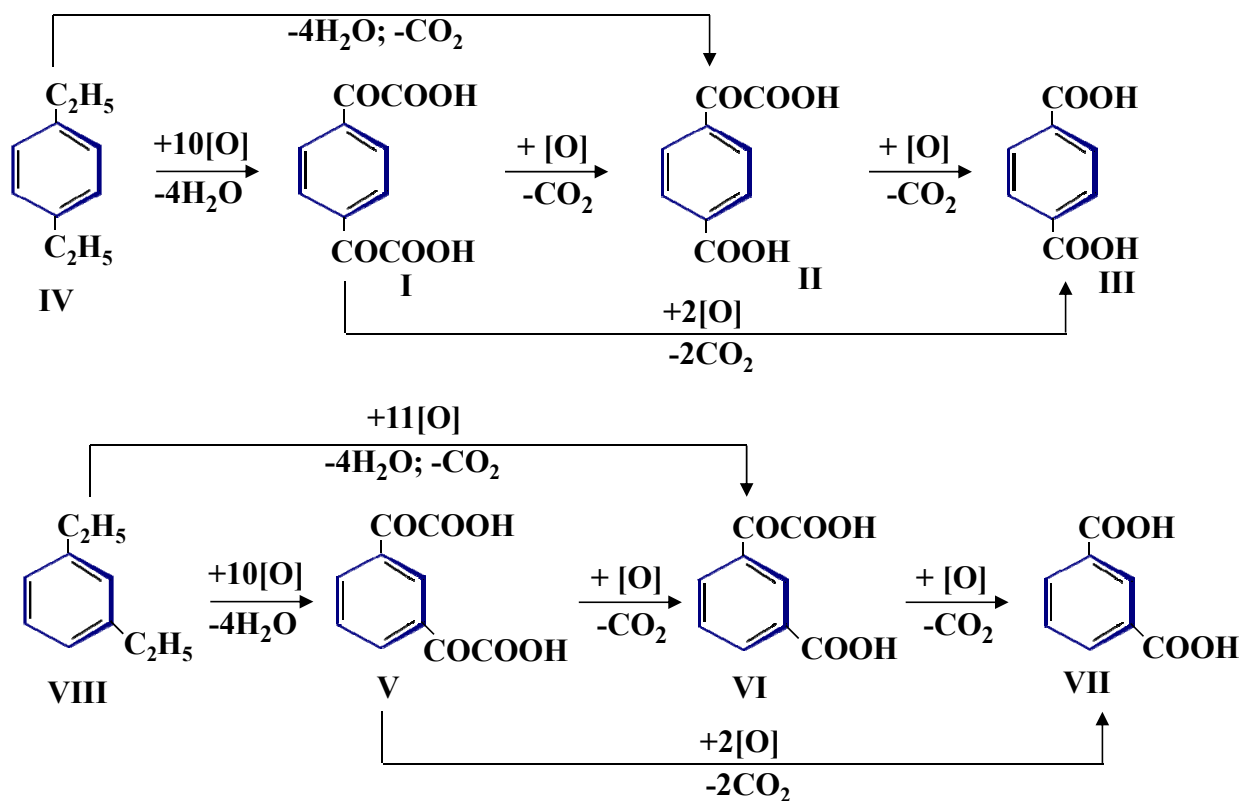
Kinetic investigations of oxidation reactions of 1,4- and 1,3-diethylbenzenes and their mixtures carried out with alkaline solutions of KMnO_4 have allowed to come to the conclusion that the process takes place through the formation of benzenediketodicarboxylic (I, V) and benzenemonoketodicarboxylic (II, VI) acids under the following scheme:

Thus, the scheme proposed by us enables to judge the possible mechanism of permanganic oxidation process of 1,3- and 1,4-diethylbenzenes and their mixtures. Taking into consideration the composition of the forming mixture of substances and according to the proposed scheme, a method of isolation of the individual oxidation products has been developed.

Table
Output dependence of 1,4-benzenediketodicarboxylic, 1,4-benzenemonoketodicarboxylic and 1,4-benzenedicarboxylic acids on duration of oxidation process of 1,4-diethylbenzene (T=75-76°C, 1,4-diethylbenzene – 2.5 G, KMnO₄ - 20 g in the form of 2.5% aqueous solution)

№	Duration of oxidation process, min.	Not reacted amount of hydrocarbon		Output of acids per reacted hydrocarbon					
				1,4-benzene-diketodicarboxylic acid		1,4-benzene-monoketodicarboxylic acid		1,4-benzene-dicarboxylic acid	
		g	%	g	%	g	%	g	%
1	10	1.52	61.0	0.57	35.2	0.61	43.0	0.12	9.9
2	20	1.14	45.5	0.78	34.6	0.86	43.7	0.21	12.4
3	30	0.84	33.7	0.86	31.3	1.06	44.2	0.31	15.1
4	60	0.54	21.4	0.48	14.8	1.65	58.1	0.46	18.9
5	90	0.25	9.9	0.26	7.0	2.02	62.5	0.63	22.6
6	120	0.17	6.7	0.25	6.7	1.98	58.6	0.76	26.3
7	150	0.08	3.0	0.14	3.5	1.94	55.4	0.99	33.0
8	180	-	-	0.05	1.2	1.92	53.0	1.13	36.6
9	200	-	-	0.02	0.5	1.86	51.4	1.18	38.2

The general scheme of oxidation of diethylbenzene by potassium permanganate solution in an alkaline medium:



Investigation of the oxidation process of 1,2,3,5- and 1,2,4,5-tetraethylbenzenes with the solutions of potassium permanganate in an alkaline medium

Increase of the lateral ethyl substituents in the benzene core structure promotes complex behavior of the oxidation process. In the oxidation of 1,2,3,5- and 1,2,4,5- tetraethylbenzenes by 1% solution of potassium permanganate in an alkaline medium at 96-98°C within 3 hours the maximum outputs of the mixture of benzeneketotetracarboxylic acids (44.98 and 46.33 %, respectively) were obtained. Identification of the mixture of acids by transferring them into methyl ethers and further chromatography-mass-spectroscopic analyses have shown that the mixture mainly consists of methyl ethers of benzenemonoketotetracarboxylic, benzenediketotetracarboxylic, benzenetriketotetracarboxylic, benzenetetraketotetracarboxylic, and benzenetetracarboxylic acids.

Methods of isolation and the analysis of synthesized keto acids

Various methods such as thin-layer and column chromatography, fractional distillation of methyl ethers of acids, stepwise acidification of potassium salt mixtures at various pH mediums, etc. have been used for the separation of benzeneketocarboxylic and benzenecarboxylic acid mixtures.

Taking into consideration the dependence behavior of the oxidation process of 1,3- and 1,4-diethylbenzenes by the solutions of potassium permanganate from the process conditions the following technique of isolation of individual

benzenemonoketodicarboxylic acids has been proposed. The essence of the recommended method is that the reaction of oxidation stops at a point where in a reaction product prevails the mixture of potassium salts of benzenedicarboxylic and benzenemonoketodicarboxylic acids in the absence of benzenediketodicarboxylic acid. Further, the oxidized product is subjected to the acidification with the solution of hydrochloric acid in case of 1,3-isomer to pH 4.0-3.5, and in case of 1,4-isomer to pH 3.5-3.0. In this case potassium salts of benzenedicarboxylic acids turn from the salt into free acids and precipitate. In the filtrate are remained potassium salts of benzenemonoketodicarboxylic acids and partially dissolved in water benzenedicarboxylic acids.

By the above mentioned method 1.31 g (94.9%) of a pure product was obtained from technical 1,4-benzenemonoketodicarboxylic acid.

Fractionation of methyl ethers of 1,3-benzeneketodicarboxylic (V), (VI) and 1,3-benzenedicarboxylic (VII) acids under vacuum and alkaline hydrolysis of the dispersed fractions enables to obtain 1,3-benzenedicarboxylic acid (VII) with an output of 7.5 %, 1,3-benzenemonoketodicarboxylic acid (VI) with an output of 25.5 %, and 1,3-benzenediketodicarboxylic acid (V) with an output of 19.6 %.

The structure and purity of obtained I, II, V, VI acids were confirmed by physical and chemical methods.

Synthesis of new derivative benzeneketodicarboxylic acids

Benzeneketodicarboxylic acids I, II, V and VI easily form carbonyl and carboxyl group derivatives.

Carbonyl group derivatives: phenylhydrazones (XIa,b, XVIIIa,b), semicarbazones (XIIa,b, XIXa,b), thiosemicarbazones (XIIIa,b, XXa,b) are obtained with high output in the presence of acid catalysts (HCl, H₂SO₄, CH₃COOH). Conversion speed depends on the relative positioning of carbonyl groups.

Carboxyl group derivatives: dimethyl ethers (IXa,b, Xa,b) sodium salts (XXVa,b, XXVIa,b) are also obtained with a high output.

Keto acids I, II, V, VI were proetherificated with methyl alcohol by heating in the presence of the concentrated sulfuric acid. Ethers were obtained with an output of 82.0%, 89%, 84.4%, 83.1%, respectively.

Synthesis of phenylhydrazones (XVa,b, XXIIa,b), thiosemicarbazones (XVIIIa,b, XXIVa,b) and semicarbazones (XVIa,b, XXIIIa,b) from dimethyl ethers of keto acids occurs much more difficult than synthesis of these derivatives from free keto acids. In this case the positive charge of carbon in carbonyl group is partially localized due to induction effect of ether's methyl group.

Keto acids I, II, V and VI easily react with 1,2-phenylenediamine, yielding quinoxalones (XIVa,b, XXIa,b) respectively in the absence of acid catalysts.

Growth stimulant activity of arylketo- and carboxylic acids and their derivatives on cotton and medicinal plants

Growth stimulant activity of the synthesized compounds was tested on seeds of cotton and medicinal plants such as althaea, nightshade, cassia, valerian (*Valeriana officinalis*), calendula (*Calendula officinalis*), etc. These investigations.

were carried out in collaboration with research workers of the laboratory of scientific production centre «Botany» Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

On the basis of the carried out investigations we found for the first time that with increase of keto acid groups amount in benzene structure growth stimulant activity of preparations become stronger. For example, the use of sodium salt of 1,4-benzenedicarboxylic acid promotes increase the length of a sprout by 1.2%, (deviation from a control), sodium salt of 1,4-benzenemonoketodicarboxylic acid by 15.9%, and sodium salt of 1,4-benzenediketodicarboxylic acid by 23.6%.

The use of salts of 1,3-isomeric acids also promotes increase the length of a sprout. However, it was found that the sodium salt of 1,3-benzenemonoketodicarboxylic acid was the most effective (31 %) than the salt of 1,3-benzenediketodicarboxylic acid (11.7%) in comparison with the control variant.

In the case of increase of underground part of sprout (root) in both isomers is observed the regularity that the salts of benzenediketodicarboxylic acids are more active than the salts of benzenemonoketodicarboxylic acids.

Considering the difficulties related to the technological and economical points of view, in synthesis of individual isomers of salts of 1,3- and 1,4-benzeneketocarboxylic acids and that all isomers more or less promote the increase in growth and development of plants, we have come to the conclusion about appropriateness of the recommendation to the field tests of the mixture of 1,3- or 1,4-benzeneketodicarboxylic acids obtained by oxidation of 1,3-diethylbenzene, 1,4-diethylbenzene and their mixtures (waste from ethylbenzene production).

So, to the mixture of sodium salts of 1,3-benzenemonoketodicarboxylic and 1,3-benzenediketodicarboxylic acids was given a code preparation A-2, and to the mixture of sodium salts of 1,4-benzenediketodicarboxylic and 1,4-benzenemonoketodicarboxylic acids a code A-3, and to the mixture of sodium salts of 1,3-, 1,4-benzenemonoketo- and diketodicarboxylic acids - a preparation ketostim. Alongside with these preparations the growth stimulant activities of 1,3- and 1,4-benzenemonoketo- and 1,3- and 1,4-benzenediketodicarboxylic acids derivatives such as phenylhydrazones, semicarbazones, thiosemicarbazones, quinoxalones, etc., synthesized on carbonyl group were also checked.

Among the investigated compounds, phenylhydrazone, semicarbazone of 1,3-benzenemonoketodicarboxylic acid and quinoxalone of 1,4-benzenemonoketodicarboxylic acids have shown higher growth stimulant activity on cotton seeds than preparation ketostim. However, the above-stated compounds have shown lower growth stimulant activity influence to the sprouts of plants than ketostim does.

On the basis of comparative activity results of preparations A-2, A-3 and ketostim on cotton seeds it was found that the ketostim preparation surpasses A-2 and A-3 by all studied parameters, and therefore, it was recommended for a wide field tests.

In 18.12.1998 by the decision of the State Chemistry Commission of the RUZ the preparation ketostim was recommended for the application as a growth

stimulant of cotton. Economic benefit from the usage of ketostim preparation due to increase in productivity of raw-cotton is approximately 150-250 thousand Uzbek sums per hectare.

One of the ways of providing the needs of public health services and pharmaceutical industry in medicinal plant raw materials with its agrotechnical cultivation is the application of biostimulants which allow increasing the productivity by 10 - 30%.

Laboratory investigations have shown that the maximum germination of seeds of the tested medicinal cultures under the effect of ketostim preparation on calendula was 79.3%, on motherwort (*Leonurus*) 18.5%, on valerian 68.1% and on belladonna (*Atropa belladonna*) 60.5%.

Small allotted field experiments were carried out in the territory of the scientific-production centre of «Botany» AS RUz.

Under the effect of ketostim and A-1K preparations the generative period of a plant begins 10-15 days before than usual, and after treatment by A-1 preparation the generative period of plants begins 5-10 days later than control plants.

Thus, from the observed results it was found a number of biostimulating activity of the tested preparations which consists of the following: ketostim > A-1K > A-1.

Development of technology of obtaining ketostim preparation

For the purpose of development of stimulants synthesis technology on the basis of benzeneketodicarboxylic acids, and also providing the needs of the agricultural sector of the Republic for stimulants on the basis of the product of permanganic oxidation of the mixture of diethylbenzenes the growth stimulant preparation ketostim and its technological scheme have been developed. At the experimental plant of UzCPRI an experimental-industrial (pilot) installation that enables to obtain ketostim preparation with productivity of 100 kg/year has been created (Fig.1).

On the basis of experimental-industrial tests technological regulation (regulation №1 from 14.11.98 y.) and technical specifications (TS-64-61-32-98) for the production of ketostim preparation have been prepared.

For the simplification of the technological process and creation of non-waste technology, reduction of the process duration and increase the output of ketostim preparation, the mode of obtaining of benzeneketodicarboxylic acid mixtures in the form of their potassium salts has been offered.

To develop the production technology of potassium salts of benzenediketodicarboxylic acid mixtures (ketostim-K preparation) at the experimental plant of UzCPRI a pilot installation was installed and a series of experiments have been carried out. On the basis of obtained results an experimental-industrial technological regulation for obtaining the preparation has been prepared (regulation №5 from 07.11.2000 y.).

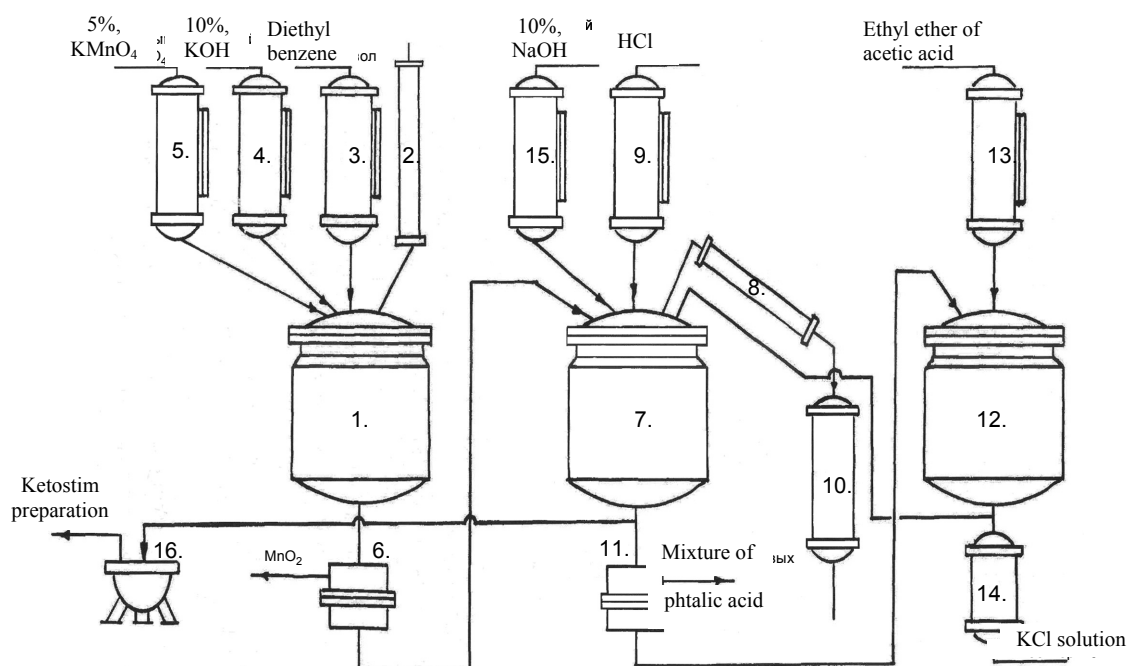


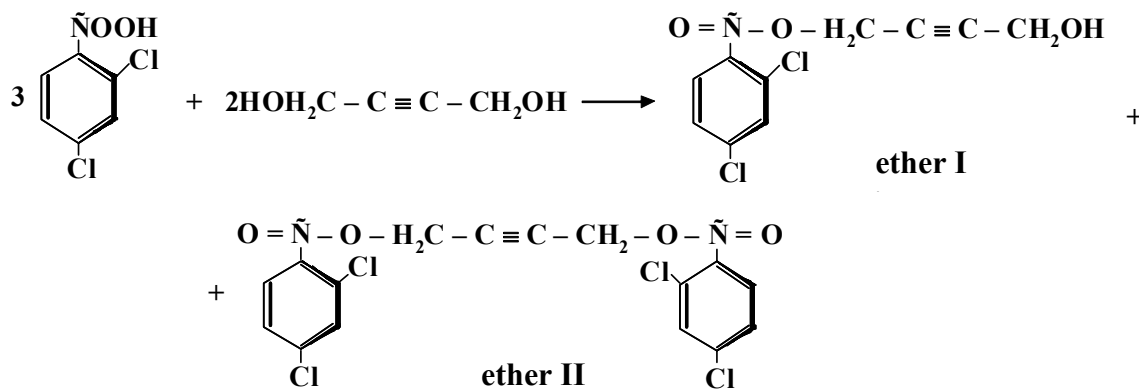
Fig. 1. The apparatus scheme of installation for the production of ketostim preparation: 1 - oxidizing reactor; 2,8 - refrigerators; 3,4,5,9,15,13 - batchboxes; 6,11- gear-filters; 12 - extractor; 10,14 - collectors; 16 - evaporating cup.

In the third chapter of the dissertation the results of synthesis and development of technology of anti-inflammatory compounds on the basis of arylketo- and carboxylic acids are stated.

Synthesis of triazole on the basis of butynediolic ether of 2,4-dichlorobenzoic acid

Synthesis of 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2. On the basis of performed investigations of the etherification stage of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butynediol-1,4 and gas-liquid chromatography analysis of the reaction products the mixture of 2,4-dichlorobenzoyloxybutyne-2-ol-4 (ether I) and 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 (ether II) was found to be formed.

The reaction proceeds by the following suggested scheme:



For the isolation and identification of 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 from the mixture of ethers of thin-layer column chromatography and recrystallization methods were used.

Eluted samples were controlled by the methods of TLC and GLC analysis. Relatively high degree separation of the mixture into two individual compounds has been reached with the application of column chromatography. The structures of isolated compounds were confirmed by IR-, mass- and NMR spectroscopy methods and X-ray analysis.

In IR - spectra of ethers I and II the characteristic absorption bands of -C=O group appeared in the field of $1690 - 1710 \text{ cm}^{-1}$; -COOR group band at 1730 cm^{-1} ; -C-O-C group at $1220\text{-}1280 \text{ cm}^{-1}$, and C-Ar at $730\text{-}750 \text{ cm}^{-1}$. However, in the spectrum of ether I, unlike the spectrum of ether II the absorption band characteristic to OH - group at $3450\text{-}3550 \text{ cm}^{-1}$ was observed.

In mass-spectra of ethers I and II low-intensity peaks at m/z 259 and 432, respectively were observed. In the NMR spectrum of ether I the presence of benzene ring protons were observed in the field of $7.2 - 7.8 \text{ ppm}$. The singlet of $\text{C-CH}_2\text{-OH}$ methyl group proton appears in the field of 4.9 ppm , while -COOCH_2 group singlet in the field of 5.6 ppm .

Thus, it was found that in the etherification of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butyne-1,4 the mixture of 2,4-dichlorobenzoyloxybutyne-2-ol-4 and 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 is formed.

To determine the optimum conditions of formation of ether II the influence of the reaction components ratio, temperature and duration of performed etherification process has been investigated.

The highest yield of ether II (58.2 %) is observed in conditions of experiment, at a ratio of 2-butindiol-1,4 - 2,4-dichlorobenzoic acid - para-toluic sulfoacid (TSA) - benzene is 1:8.8:1:25, and the temperature of reaction at $78\text{-}80^\circ\text{C}$, and duration - 11h.

Investigation the reaction of synthesis of 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-1,2,3-triazol (dichlotazol)

The influence of a ratio of reagents, temperature and duration of synthesis stage of dichlothazole to its output has been studied.

It was found that the optimum output of 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-1,2,3-triazole with 85% can be obtained when phenylazide: 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 reagents dissolved in toluene and loading in a weight ratio of 0.55:1.0 by heating the reaction mixture for 10 hours.

The purification method of isolation of the product by recrystallization in organic solvents has been developed. Obtained dichlotazol represents crystals of white color with boiling temperature of $110 - 111^\circ\text{C}$, soluble in DMSO, chloroform, acetone and insoluble in water.

TLC analysis on silufol plates in the system of diethyl ether - hexane - 5:3 (v/v) has shown a spot with R_f 0.23. Theoretically, it was found (in %): C 52.09, H 2.67, N 7.30 while calculated amount was as (in %) C 52.30, H 2.74, and N 7.62.

Antimicrobial and anti-inflammatory activities of arylketo-and carboxylic acids and their derivatives

Antimicrobial activity of compounds has been studied by the method of serial dilutions on a liquid nutrient medium. In the experiments with microbacteria

Soton medium was used, with bacteria - Hottinger broth and with mushrooms Saburo medims were used in the laboratory of Central Chemical Laboratory of Medical Drugs of the Russian Chemical-Pharmaceutical Research Institute (CCLMD-RCPRI) (Moscow).

Experimentally it was found that among the studied 1,4-(MIC-125-250 µg/ml) towards dermatophyte mushroom *M. canis* Tr. gypseum. The other compounds in the studied concentrations had not enough activity on the growth of bacteria and mushrooms.

Some synthesized compounds were tested for an anti-inflammatory activity at the department of pharmacology and biochemistry of the first clinic of Tashkent Academy of Medicine.

It has been shown that the synthesized derivatives of arylketo- and carboxylic acids are low toxic compounds and on a model of aseptic arthritis caused by formalin, these preparations in the tested doses have showed certain anti-inflammatory effect which was expressed by reduction of intensity of development of paw hypostasis in rats. Thus, the preparations rendered more expressed effect in doses of 100 and 200 mg/kg.

Among the synthesized derivatives of arylketo- and carboxylic acids preparations bisulphite derivatives of potassium salts of phenylglyoxylic acid (XXX), thiosemicarbazone potassium salts of phenylglyoxylic acid (XXIX), triazolic compound of bis-ether of 2,4-dichlorobenzoic acid (XXXI) under the name of dichlotazol and triazol compound of mono-ether of 2,4-dichlorobenzoic acid (XXXII) have been discovered. Comparative anti-inflammatory activities of the indicated compounds were 1.5 – 2.0 times higher than the known anti-inflammatory preparation of butadion and were approximately in the same level with indomethacin, having rather low toxicity ($LD_{50} = 2200-3500$ mg/kg).

The compound XXXI - 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-1,2,3-triazol (dichlotazol) has been selected among the synthesized compounds for the profound studying of its pharmacological properties.

By investigation of anti-inflammatory properties of dichlotazol preparation it was found that under its influence the expressed oppression of formalin inflammation is observed. So, if in the rats of a control group the average growth in volume of foot was equal to 81.8%, in animals obtained the preparation, this parameter in a dose of 10 mg/kg was 65.12% and in doses of 25 and 50 mg/kg 49.05 and 31.48%, respectively. In these cases the anti-inflammatory effect of dichlotazol was equal to 20.3 ($p < 0.05$), 40 and 61.5%, respectively. At the same time the anti-inflammatory effect of butadion was 28.9%.

The expressed anti-inflammatory action of dichlotazol was marked in the study of its influence on the development of edema, caused by histamine, serotonin, dextran, and carragenin.

Dichlotazol is low-toxic compound ($LD_{50} = 3500$ mg/kg), in comparison with known anti-inflammatory preparations such as voltaren ($LD_{50}=370$ mg/kg), indometacin ($LD_{50} = 47$ mg/kg) and butadion ($LD_{50} = 430$ mg/kg).

Development of a quantitative determination method of dichlotazol in the substance and pharmacopeial article draft (PAD)

For the quality control of producing the final product quantitative spectrophotometric determination method of dichlotazol in the substance has been developed.

The method is based on comparison of optical density of alcoholic solution of a certain concentration of dichlotazol substance with optical density of ethyl alcohol and finding the amount of dichlotazol in the substance according to previously constructed calibration curve.

The PAD is executed on the basis of five laboratory series data of analyses of dichlotazol substance (PAD-42Uz-0355 from 29.09.2000 y.).

Development of the experimental-industrial regulation of obtaining dichlotazol preparation

To compose an experimental-industrial regulation on the created installation of experimental-industrial plant of UzCPRI, the apparatus scheme of which displayed in figure 2, series of experiments have been carried out (regulation №10 from 30.11.2002 y.).

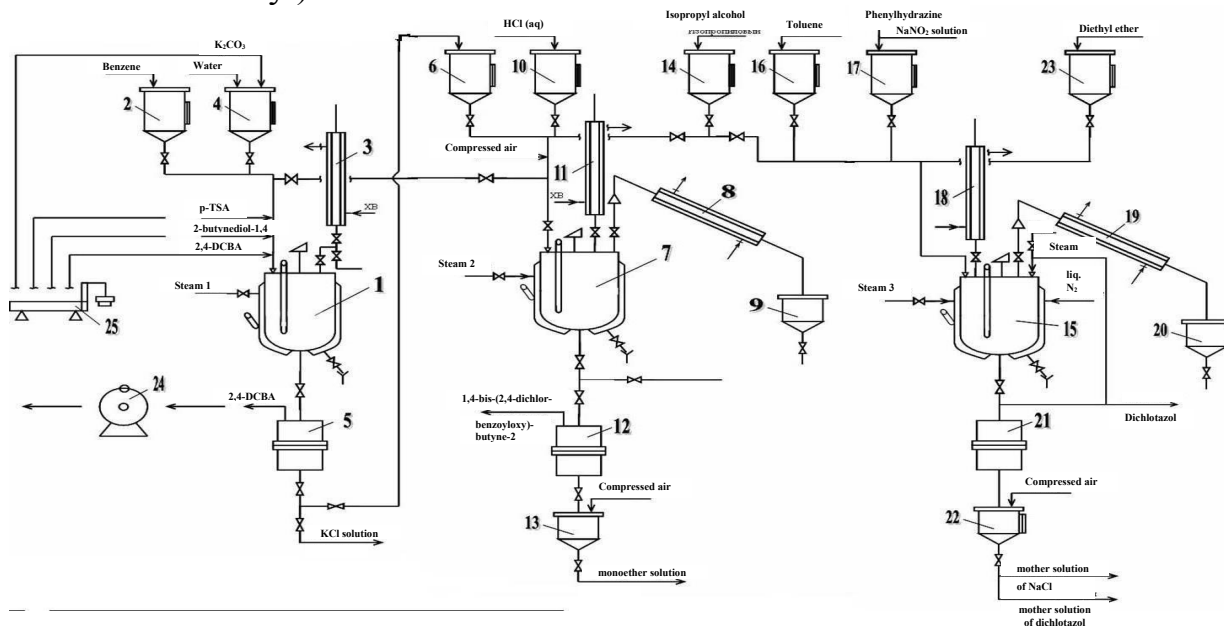


Fig. 2. The apparatus scheme for obtaining of dichlotazol preparation:
1,7,15 - reactors; 2,4,6,10,14,16,17,23 - dosimeter; 5,12,21 - filters;
9,13,20,22 - collectors; 3,8,11,18,19 - refrigerators; 24 – drying electrical cabinet; 2 - scales.

Finding the optimum composition of an ointment base and development the technology for obtaining of 3% dichlotazol ointment

In development of an ointment chemically stable and indifferent vaseline was decided to be used as a hydrocarbonic base . It does not burn, unlike fats does not saponify and it is not a nutrition for microorganisms. Owing to the aforesaid, vaseline ointments are well kept for a long time, do not irritate a mucous membrane and skin.

Right at the beginning of the work on preparation of the ointment, the compatibility of the dichlotazol preparation with vaseline was checked. According

to the results of investigation it was found that dichlotazol is compatible with vaseline and the most successful ointment of dichlotazol is 3% ointment in vaseline.

For 3%- dichlotazol ointment a temporary pharmacopeial article has been developed and approved (PAD-42Uz-0356 from 29.09.2000 y.).

Creation of an experimental-industrial installation for the production of 3% dichlotazol ointment

For industrial application of dichlotazol preparation the experimental-industrial installation has been created on the experimental-industrial allotment of UzCPRI.

On the created installation all parameters of the technological process were fulfilled and on the basis of obtained data the experimental-industrial regulation for the production of 3% dichlotazol ointment was compiled (regulation №17 from 04.10.2007 y.).

Clinical trials of dichlotazol preparation

5 kg of dichlotazol preparation in the form of 3% ointment in 30g was given to three clinics for tests. The ointment has successfully passed the clinical trial tests and recommended by the Pharmacological Committee for medical application as an external nonsteroid anti-inflammatory drug for the treatment of inflammatory diseases of female genital organs with nonvenereologic etiology. The Registration certificate № 014-00 of October 6, 2000, protocol № 523 MH RUz.

In the fourth chapter of the dissertation the research methods and results of the physico-chemical analyses of the obtained products are stated.

The structures of synthesized compounds were confirmed by IR-, NMR, mass-spectroscopic methods and X-ray analysis.

The test reports and implementations of the obtained preparations, resolutions of the State Chemistry Committee and the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, title pages of the developed technological regulations and Temporary Pharmacopeia (TPh) as well as copies of IR-, NMR and mass-spectroscopic data are given in the appendix.

CONCLUSION

1. As a result of oxidation research of 1,3- and 1,4-diethylbenzenes and their mixture, 1,3- and 1,4-methylethylbenzenes, 1,2,3,5- and 1,2,4,5-tetraethylbenzenes by potassium permanganate solutions in an alkaline medium were revealed regularity of the process depending on temperature, concentration of an oxidizer, duration on a final yield of benzeneketocarboxylic acids.

2. It was found that oxidation of diethylbenzenes to benzenedicarboxylic acids goes through the formation of benzenediketodicarboxylic and benzenemonoketodicarboxylic acids. In case of oxidation of tetraethylbenzenes the mixture of benzenetetraketotetracarboxylic, benzenetriketotetracarboxylic, benzenediketotetracarboxylic, benzenemonoketotetracarboxylic and benzenetetra-carboxylic acids are formed.

3. Methods of separation of the mixture of benzeneketodicarboxylic acids were developed and the individual isomers of 1,3- and 1,4-benzenemonoketo-

dicarboxylic, 1,3- and 1,4-benzenediketodicarboxylic acids were isolated for the first time from the products of dialkylbenzenes oxidation. Physical and chemical properties of the isolated compounds have been determined.

4. Kinetics of decomposition of benzenediketodicarboxylic and benzenemonoketodicarboxylic acids in nitrogen and oxygen current has been investigated and on the basis of comparison of these reactions rate constants the scheme of behavior of oxidation reaction of diethylbenzenes has been proposed.

5. 45 derivatives of 1,3- and 1,4-benzenediketodicarboxylic and 1,3- and 1,4-benzenemonoketodicarboxylic acids have been synthesized for the first time and their structures have been elucidated using the modern physical and chemical methods of investigations (IR-, NMR, mass-spectroscopy and X-ray analysis)

6. Among the synthesized compounds were found substances possessing anti-inflammatory, antimicrobial and growth stimulant properties and the interrelations of these activities with their structures have been specified.

7. Preparation of Ketostim, an effective growth stimulant of cotton, allowing to increase productivity of a raw-cotton by 10-15% was synthesized on the basis of the mixture of benzeneketodicarboxylic acids. Economic effect from the usage of Ketostim preparation in cotton-growing makes 150-250 thousand sums per hectare.

8. The technology for the production of Ketostim preparation has been developed and created an experimental-industrial installation in the experimental plant of UzCPRI and all the necessary reference documents have been made. Ketostim preparation has passed the State tests and by the Decision of the Presidium of the State Chemistry Committee of RUz it has been included into the list of licensed preparations for use as a biostimulant in presowing treatment of cotton seeds.

9. Optimum conditions for carrying out of the process of etherification of 2,4-dichlorobenzoic acid with 2-butyne-1,4 depending on a ratio of the catalyst, solvent and duration of reaction have been found. It has been shown that 2,4-dichlorobenzoyloxybutyne-2-ol-4 has also been formed alongside with 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2. The methods of isolation of 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 from the mixture of ethers have been developed. The process of 1,3-dipolar cyclocombination of phenylazide with 1,4-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-butyne-2 has been investigated and the optimum conditions of reaction behavior with the formation of 1-phenyl-4,5-bis-(2,4-dichlorobenzoyloxymethyl)-1,2,3-triazol (dichlotazol), with an output of 85.5 % have been found and on the basis of the carried out investigations the experimental-industrial technological regulations have been compiled.

10. Drug forms of an anti-inflammatory dichlotazol preparation in the form of 3% ointment and tablets in 0.025 g have been developed and the experimental-industrial technological regulation and TPA for the production of ointment have been made. On the basis of the carried out clinical investigations the dichlotazol preparation in the form of 3% ointment was permitted by the Quality Control Bureau of Medicinal Drugs and Medical Techniques (QCBMD and MT) of the MH RUz for medical application as an anti-inflammatory drug for use in the gynecologic practice.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Исмаиов Д.Н., Азизов У.М., Искандаров С.И., Нуруллаева М.К. Синтез и свойства 1,4-бензолдикето- и 1,4-бензолмонокетодикарбоновой кислот и их производных // Хим.- фарм. журн. - Москва, 1991. - №7. - С. 56-59.
2. Исмаиов Д.Н., Азизов У.М., Искандаров С.И., Махсумов А.Г. Разработка технологии производства противовоспалительного препарата диклотазола // Кимё ва фармация. - Ташкент, 1993. - № 6. - С. 25-28.
3. Исмаиов Д.Н., Азизов У.М., Искандаров С.И. О стабильности 1,3 - и 1,4-бензолкетодикарбоновых кислот // Узб. хим. журн. - Ташкент, 1996. - № 1-2. - С. 101-104.
4. Исмаиов Д.Н., Леонтьева Л.И., Азизов У.М. Каршиев Д.Н., Зокиров У.Б. Синтез и противовоспалительная активность новых производных ароматических α - кетокислот // Хим.- фарм. журн. - Москва, 1998. - Т.32. - №11. - С. 26-27.
5. Исмаиов Д.Н., Азизов У.М., Леонтьева Л.И., Закиров У.А., Юлдашев С.Ж. Синтез и противовоспалительная активность производных арилкетокислот // Хим. - фарм. журн. - Москва, 2001.- Т.35. - № 8. - С.14-16.
6. Зокиров А.У., Пулатов Х.Х., Исмаиов Д.Н., Азизов У.М. Изучение противовоспалительных свойств диклотазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. - Москва, 2001. - Т.64.- №5 - С. 50-51.
7. Тожиев М.А., Олимов Х.К., Исмаиов Д.Н., Азизов У.М. Диклотазол субстанциясини сифатини назорат қилиш ва стандартлаштириш// Кимё ва фармация. - Тошкент, 2000. - № 2. - Б. 3-5.
8. Исмаиов Д.Н., Азизов У.М., Тухтаев Б.Ё. Синтез и ростостимулирующая активность производных ароматических α -кетокислот // Химия и химическая технология. : - Ташкент, 2011. - №2. - С. 32-35.
9. Азизов У.М., Исмаиов Д.Н. Синтез и биологическая активность производных арилкето - и карбоновых кислот // Химия и химическая технология. - Ташкент, 2011. - №3. - С. 26-32.
10. Исмаиов Д.Н., Азизов У.М. Усовершенствование технологии биостимулятора роста препарата кетостим и испытание его на хлопчатнике // Химия и химическая технология. - Ташкент, 2011. - №4. - С. 35-37.
11. Ismatov D., Azizov U., Talipov S., Ashurov J. {4-[(2,4- Dichlorobenzoyl-oxy)methyl]-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl}methyl 2,4- dichlorobenzoate // Acta Cryst. - Great Britain. 2011. - E67. - O. 2590-2598.
12. Ismatov D., Azizov U., Talipov S., Ashurov J. Methyl 2-[(carbamoylamino)imino]-2-(3-{1-[(carbamoylamino)imino]-2-methoxy-2-oxoethyl}phenyl)acetate ethanol monosolvate monohydrate // Acta Cryst. - Great Britain. 2012. - E.68. - O. 464-473.

Патентлар (патенты; patents)

13. Патент РУз № IAP 02766. Способ получения противовоспалительного препарата / Азизов У.М., Исмаев Д.Н., Максумов А.Г. // Расмий ахборотнома. - 2005. - №4.

II бўлим (II часть; II part)

14. Исмаев Д.Н, Азизов У.М, Исмаев С.И, Леонтьева Л.И. Фенилглиоксил ва фенилдиглиоксил кислоталарнинг биологик фаолликка эга бўлган хосилаларини олиш технологияси // Кимёвий реактивлар синтези ва уларни ишлаб чиқариш: Республика илмий - амалий конференция материаллари. - Тошкент: ТДУ, 1995. - Б. 44.
15. Исмаев Д.Н, Азизов. У.М, Исмаев С.И, Махсумов А.Г. Яллиғланишга қарши фаолликка эга бўлган дихлотазол дорисини олиш технологиясини такомиллаштириш: Республика илмий - амалий конференция материаллари. - Тошкент: ТДУ, 1995. - Б. 43.
16. Исмаев Д.Н, Азизов У.М, Исмаев С.И. 1,3- и 1,4-бензол-кетокислотные кислоты и их реакционная способность // Кимё, кимёвий технология ва экология: ТКТИ, ТДТУ Илмий ишлар тўплами. - Тошкент, 1995. - Б. 27 - 29.
17. Исмаев Д.Н, Азизов У.М, Исмаев С.И. Применение биостимуляторов в возделывании лекарственных культур //Создание лекарственных ресурсов, лечебно-профилактических средств и их использование в медицинской практике: Тез. докл. 1-респ. научно-произ. конф. - Самарқанд: НИИ«Восточная медицина », 1996. - С. 55.
18. Исмаев Д.Н, АзизовУ.М. Шамоллашга қарши дихлотазол дорисини олиш технологиясини такомиллаштириш // Тошкент кимё-технология институти профессор-ўқитувчилари, аспирантлари, илмий ходимларининг илмий-назарий ва техникавий анжумани баёнлари. - Тошкент: ТКТИ, 1998. - № 1. - Б. 45.
19. Исмаев Д.Н. Шамоллашга қарши бўлган янги ароматик α -кетокислоталарни синтези // Тошкент кимё-технология институти профессор-ўқитувчилари, аспирантлари, илмий ходимларининг илмий-назарий ва техникавий анжумани баёнлари. - Тошкент: ТКТИ, 1999. - Б. 32.
20. Алиев У., Исмаев Д.Н. Алкилбензолларни кетокислоталарига оксидлаш. // Тошкент кимё-технология институти талабаларининг илмий-назарий ва техникавий анжумани баёнлари - Тошкент: ТКТИ, 2000. - Б.28.
21. Алиев У., Исмаев Д.Н. Бензолкетокислоталар асосида физиологик актив маҳсулотлар синтез қилиш. // Ўзбекистон Республикаси мустақиллиги ва ТошКТИнинг 10 йиллиги: Тошкент кимё-технология институти магистрантларининг мақолалари тўплами. - ТКТИ, 2001. - Б. 54-56

22. Умаров Д.У., Исмаев Д.Н. Алкилароматик углеводородлардан кетокислоталар синтез қилиш. // Ўзбекистон Республикаси мустақиллиги ва ТошКТИнинг 10 йиллиги: Тошкент кимё-технология институти магистрантларининг мақолалари тўплами. - ТКТИ, 2001. - Б. 81-83.
23. Исмаев Д.Н. Гомо ва гетероароматик бирикмаларни биологик актив моддалар олиш жараёнида оксидлаш // Избранные труды научно - технической конференции «ТХТИ - 2004». - Ташкент. 2004. - Т.П. - С. 107-109.
24. Саидходжаев Н.И., Исмаев Д.Н., Каримов К. Бензой кислоталарнинг 2-бутиндиол-1,4 ўртасидаги этерификация жараёнларини ўрганиш. //«ТХТИ - 2005»: Труды научно - технической конференции магистрантов. - Ташкент, 2005. - Т.І. - С.279 - 282.
25. Исмаев Д.Н. Синтез и применение биостимуляторов для увеличения урожайности лекарственных культур // Кимёнинг долзарб муаммолари ва уни ўқитиш услубиёти: Республика илмий-амалий анжумани материаллари. - Гулистон: ГДУ, 2005. - Б. 47-48.
26. Исмаев Д.Н., Арипджанов О.Ю., Исмаев Х.Д. Бензолкетокарбон кислоталарнинг ҳосилаларини синтез қилиш ва уларни алтей доривор ўсимлигини етиштиришда қўллаш // Высокие технологии перспективы интеграции образования, науки и производства: Тез. докл. межд. науч.-техн. конф. - Ташкент. 2006. - С.220-224.
27. Бегматова Г.М., Ходжиева У.А., Исмаев Д.Н., Азизов У.М., Исмаев Х.Д. Синтез и противовоспалительная активность производных пара - нитрофенилглиоксидовой кислоты // Современные технологии переработки местного сырья и продуктов: Труды респ. науч.-техн. конф. - Ташкент. 2007. - С. 14 -15.
28. Азизов У.М., Исмаев Д.Н. Синтез нитро- и аминоксислот замещенных фенилглиоксидовых кислот и их ростостимулирующая активность // Современные технологии переработки местного сырья и продуктов: Труды респ. науч.-техн. конф. - Ташкент. 2007. - С. 47-48.
29. Исмаев Д.Н., Азизов У.М., Исмаев Х.Д., Арипджанов О.Ю. Разработка методов определения действующих веществ препаратов А-1 и кетостим методом ГЖХ в воде, почве и растительном материале. //«Умидли кимёгарлар-2008»: Труды научно-технической конференции. - Ташкент: ТКТИ, 2008. - Т.2. - С. 193-194.
30. Исмаев Д.Н., Азизов У.М., Махсумов А.Г. Разработки технологии и аналитический контроль производства противовоспалительного препарата дихлотазол // Тез. докл. межд. конф. по химической технологии. - Москва. 2012. - С. 239-241.
31. Исмаев Д.Н. Квантовохимические исследования электронной структуры и реакционной способности 1,3- и 1,4-бензолмонокетодикарбоновых и бензолдикетодикарбоновых кислот // Новые композиционные материалы на основе органических и неорганических ингредиентов: Труды респ. науч.- техн. конф. - Ташкент: ГУП «Фан ва тараккиёт», 2012. - С. 146-147.

32. Исмаев Д.Н. Яллиғланишга қарши дори воситаси бўлган бенкетазон препаратининг технологиясини такомиллаштириш // Новые композиционные материалы на основе органических и неорганических ингредиентов: Труды респ. науч.- техн. конф. - Ташент: ГУП «Фан ва тараккиёт», 2012. - С. 154-155.
33. Исмаев Д.Н. Применение стимуляторов роста хлопчатника на основе бензолкетокислот в выращивании лекарственных культур // Новые композиционные материалы на основе органических и неорганических ингредиентов: Труды респ. науч.- техн. конф. - Ташент: ГУП «Фан ва тараккиёт», 2012. - С. 124-125.
34. Исмаев Д.Н. Синтез и рентгеноструктурный анализ диметилового эфира 1,4-бензолмонокетокислоты // Актуальные проблемы инновационных технологий химической, нефтегазовой и пищевой промышленности: Сборник трудов науч.-техн. конф. Ташкент: ТКТИ, 2012. - С. 126-127.
35. Исмаев Д.Н. Синтез и рентгеноструктурный анализ 1-фенил-4,5-бис-(2,4-дихлорбензоилоксиметил) - 1,2,3-триазола // Актуальные проблемы инновационных технологий химической, нефтегазовой и пищевой промышленности: Сборник трудов науч.-техн. конф. Ташкент: ТКТИ, 2012. - С.128-129.
36. Исмаев Д.Н., Азизов У.М., Туробжонов С.М., Исмаев Х.Д. Каталитическое окисление смеси диэтилбензолов в технологии биостимулятора кетостим // Каталитические процессы нефтепереработки, нефтехимии и экологии: Труды международной конференции. - Новосибирск, 2013. - С. 170-171.

Автореферат «Кимё ва кимёвий технология» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (07.11.2014 йил).