ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.T.04.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО МУҲАНДИСЛИК-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

БАҲРОМОВ ҲАСАН ҚАЮМОВИЧ

БЕЛГИЛАНГАН ХОССАЛИ ОРГАНИК ТУЗЛАРНИНГ (АМИНОКИСЛОТАЛАР ВА ГИДРОКСИБЕНЗОЙ КИСЛОТАЛАРИ АМИДЛАРИ ИШТИРОКИДА) ОЛИНИШИ ВА ХОССАЛАРИ

02.00.14-Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар технологияси

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2023

УДК: 678.70:01:139

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Бахромов Ҳасан Қаюмович
Белгиланган хоссали органик тузларнинг
(аминокислоталар ва гидроксибензой кислоталари
амидлари иштирокида) олиниши ва хоссалари..... 3

Бахрамов Хасан Каюмович
Получение и свойства органических солей
с заданными свойствами (из аминокислот и
амидов гидроксибензойных кислот)..... 21

Bakhramov Khasan
Obtaining and properties of organic salts with
desired properties (from amino acids and amides
of hydroxybenzoic acids) 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works 42

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.T.04.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО МУҲАНДИСЛИК-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

БАҲРОМОВ ҲАСАН ҚАЮМОВИЧ

БЕЛГИЛАНГАН ХОССАЛИ ОРГАНИК ТУЗЛАРНИНГ (АМИНОКИСЛОТАЛАР ВА ГИДРОКСИБЕНЗОЙ КИСЛОТАЛАРИ АМИДЛАРИ ИШТИРОКИДА) ОЛИНИШИ ВА ХОССАЛАРИ

02.00.14-Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар технологияси

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент - 2023

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссияда B2021.2.PhD/K404 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро муҳандислик технология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (ik-kimyo.nuu.uz) ҳамда «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Ниязов Лазиз Нурхонович**
физика-математика фанлари
фалсафа доктори, доцент

Расмий оппонентлар: **Абдушукуров Анвар Кабирович**,
кимё фанлари доктори, профессор

Вапоев Хуснiддин Мирзаевич,
кимё фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот: **Фарғона политехника институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент кимё-технология институти ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.T.04.01 рақамли Илмий Кенгашнинг «___» _____ 2023 йил соат «___» даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100011, Тошкент ш., Шайхонтохур тумани, А.Навоий кўчаси, 32-уй. Тел.: (99871)244-79-20, факс: (99871) 244-79-17, e-mail: tkti_info@edu.uz.). Тошкент кимё-технология институти маъмурий биноси, 2-қават, анжуманлар зали).

Диссертация билан Тошкент кимё-технология институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: (100011, Тошкент ш., Шайхонтохур тумани, А.Навоий кўч.32. Тел.: (99871) 244-79-20).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги № ___ рақамли реестр баённомаси).

С.М. Туробжонов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси,т.ф.д., профессор

Х.И. Кадиров
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш котиби, т.ф.д., профессор

Г.Р. Рахмонбердиев
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда биологик фаол бирикмалар - тиббиёт, фармацевтика, нефт-газ ва кимё саноати ҳамда органик синтезда юқори реакцион қобилиятли функционал фаол бирикмалар, турли хил препаратлар ишлаб чиқаришда қўлланилмоқда. Шу сабабли кислота амидларининг молекуласига қўшимча функционал гуруҳлар ва металл катионлари киритиш билан фармакологик таъсирини кучайтириш, хоссалари аввалдан белгиланган органик тузлар асосида антибактериал хусусиятли моддалар ишлаб чиқариш технологияларини такомиллаштириш муҳим аҳамият эга ҳисобланади.

Жаҳонда органик бирикмалар таркибига металл катионлари киритилган амид тузларидан биологик таъсирга эга моддаларнинг олиш бўйича қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада, органик молекулалар таркибига функционал гуруҳларни киритишни ўз ичига олган йўналишлар бўйича мақсадли илмий тадқиқотларни амалга ошириш; органик бирикмалар таркибига металл катионларини киритишда амид тузларидан фойдаланиш орқали молекулаларнинг мустақил фармакологик таъсир этиши ёки бир-бирини таъсирини кучайтириши билан синергетик самарадорлигини ошириш ва кенг миқёсдаги биологик таъсирга эга моддаларнинг янги авлодини яратишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда кимё ва нефт-газ саноати корхоналарини модернизация қилиш, хомашёларнинг янги заҳираларини яратиш, улар асосида импорт ўрнини босувчи маҳсулотлар ишлаб чиқариш технологияларини ривожлантириш, хусусан гидроксибензой кислота ва аминокислоталар асосида янги турдаги антибактериал хоссага эга моддалар олиш ҳамда биостимуляторлар сифатида қўллаш бўйича муайян илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «кимё саноати корхоналарини модернизация қилиш, техник ва технологик қайта жиҳозлаш»[1] каби муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада аминокислоталар ва гидроксибензой кислоталар асосида органик синтез маҳсулотлари ишлаб чиқариш усулларини яратишга, олинган маҳсулотларни тузилишини, физик-кимёвий хоссаларини яхшилашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси» тўғрисидаги Фармони ва 2021 йил 13 февралдаги ПҚ-4992-сон «Кимё саноати корхоналарини янада ислоҳ қилиш ва молиявий соғломлаштириш, юқори қўшилган қийматли кимёвий маҳсулотлар ишлаб чиқаришни ривожлантириш чора-тадбирлари» тўғрисидаги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

---

[1] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги Фармони.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимё технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Гидроксибензой кислоталари асосида белгиланган хоссали бирикмалар синтез қилиш бўйича дунё миқёсида E.C. Lavelle, А.К. Брель, E.M. Scanlan, О.А. Нуркенов, C.F. Brereton, E.M. Vázquez-Lõpez, Ж.Б. Сатпаева, Н.С.Новикова, R.Carballo, Zhiguo Jiang каби атоқли олимларни илмий тадқиқот ишлари алоҳида ўрин тутмоқда.

Ўзбекистонда белгиланган хоссали бирикмалар кимёси бўйича Б.Т. Ибрагимов, А.Г. Махсумов, А.К. Абдушукуров, С.Ш. Рашидова Б.Ф. Мухиддинов, Т.С. Холиков, А.Д. Джураев, С.Э. Нурмонов, Л.Н. Ниязов ва бошқалар томонидан турли гидроксибензой кислоталар бирикмаларнинг биологик активлик, антибактериал, ингибиторлик хоссалари, салицил кислота асосида бирикмалари ҳамда тузлари синтези ва биологик фаол органик бирикмаларини олиш соҳасида илмий изланишлар олиб борилган ва давом эттирилмоқда.

Мазкур диссертация иши гидроксибензой кислота ва аминокислотлар асосида амид ҳосилаларини синтез қилиш, тиббиёт ва қишлоқ хўжалигида фойдаланиш мумкин бўлган бирикмалар олиш ҳамда улардан антибактериал препаратлари олиш, шунингдек, тузларни олишнинг қулай усулини яратиш каби муаммоларни ечишга йўналтирилган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро муҳандислик-технология институти илмий тадқиқот ишлари режасининг №37-22 рақамли «Антибактериал композиция учун таркиб ишлаб чиқиш ва технологиясини яратиш» (2021-2022 йй.) мавзусидаги хўжалик шартнома доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гидроксибензой кислота ва аминокислотлардан амид ҳосилалари ишлаб чиқариш технологиясини яратиш ва улар асосида олинган янги турдаги таркибларнинг антибактериал хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гидроксибензой кислоталар, аминокислоталар ва металл катионлари асосида биологик актив хусусиятларга эга бўлган бирикмаларни синтез қилиш;

синтез қилинган моддаларнинг хоссалари ва турли омилларнинг реакцияга таъсирини тадқиқ этиш;

гидроксибензой кислоталар ва аминокислоталар асосида синтез қилинадиган амидлар ҳамда металл катионлари билан олинадиган тузларининг самарали олиш усули ишлаб чиқиш;

металл ионларининг молекулалар хоссалари ва биологик активлигига таъсирини ўрганиш;

синтез қилинган бирикмаларнинг актибактериал хоссаларини аниқлаш;

гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар асосида амидлар синтези ва технологияси ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида гидроксибензой кислоталари изомерлари, аминокислоталар (глицин, α-аминопропион, γ-аминомой кислоталар), металл катионлари, ноорганик ва органик тузлар эритмалари олинган.

Тадқиқотнинг предмети синтез жараёнини жадаллаштиришга имкон берувчи амид тузларини олишнинг юқори самарали усулини аниқлаш, турли органик фрагментлар ва металл ионлари таъсирида тузларнинг функционаллигини тадқиқ этиш орқали биологик фаоллигини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари диссертация ишида ЯМР-, ИҚ-, УФ-спектроскопик, дифференциал-термик таҳлил, биологик активликни аниқлаш, квант-кимёвий (PM3, MNDO-3) ярим эмпирик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гидроксибензой кислота изомерлари - глицин, α-аминопропион, γ-аминомой кислоталар асосида эритувчилар ДМФА, ацетонитрил ва диметилэфир муҳитида паст 0 - 5 °С хароратлар чегарасида, гидроксибензой кислота амидларини 78 - 93 % унум билан ҳосил бўлиши исботланган;

гидроксибензой кислоталар амидлари ва натрий, калий, кальций, темир, никель, кобальт, рух, хром катионларидан сувсизлантирилган шароитларда 81 - 97 % унум билан тузлар ҳосил бўлиши асосланган;

молекуласига металл катионлари киритилган гидроксибензой кислота амидлари Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Escherichia coli ва Streptococcus faecalis (Enterococcus spp) бактерияларга нисбатан биологик фаоллиги аниқланиб, тупроқнинг унумдорлигини оширишда самарали таъсири исботланган;

молекуласига натрий, калий ва темир катионлари киритилган гидроксибензой кислота амидлари чиги тнинг фузариоз вилт касаллигини 5, 9,5 ва 10,2 % га камайтириш, ҳосилдорликни гектаридан 2,60, 2,78 ва 3,01 центнерга ошириши аниқланган;

гидроксибензой кислота ва аминокислотлардан амид ҳосилалари олиш технологияси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гидроксибензой кислоталар, аминокислоталар ва металл катионлари асосида олдиндан белгиланган физик-кимёвий ва биологик активликка эга бирикмаларни олишнинг самарали усули ишлаб чиқилган;

синтез қилинган бирикмалар таркибига металл ионларининг киритилиши уларнинг биологик фаоллигига таъсир қилиши аниқланган, антибактериал хоссаларни намоён қилувчи бирикмалар яратилган;

гидроксибензой кислота ва аминокислотлардан амид ҳосилалари ишлаб чиқариш технологияси яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертация тадқиқоти физик-кимёвий (ЯМР, ИҚ, УФ-спектроскопия), гравиметрик ва бошқа тадқиқот усуллари билан исботланган, спектрал усуллардан олинган натижалар Hyper Chem, Gaussian ва Chem Draw Ultra замонавий компьютер дастурларида текширилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти органик молекулалар таркибига функционал гуруҳларни киритиш, хоссалари аввалдан белгиланган органик тузлар синтез қилишнинг мақбул шароитини аниқлаш, молекулаларнинг фармакологик таъсирини кучайтириши, олинган тузлар таркибига металл ионларини киритиш билан антибактериал хусусиятли моддалар олишнинг илмий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти органик бирикмалар таркибига металл катионларини киритишда амид тузларидан фойдаланиш билан биологик таъсирга эга бўлган моддаларнинг янги авлодини олиш технологиясини ишлаб чиқишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гидроксибензой кислота ва аминокислотлардан амид ҳосилалари ишлаб чиқариш технологиясини яратиш ва улар асосида олинган янги турдаги таркибларнинг антибактериал хусусиятларини аниқлаш бўйича тўпланган илмий натижалар асосида:

2-(2-гидроксибензамидо)ацетамидо)этан кислотанинг темир (III) ва рух тузи Бухоро вилояти Ғиждувон тумани «Зухро агро» фермер хўжалигида ўсимликларни ўсишини фаоллаштирувчи препарат сифатида амалиётга жорий қилинган (Қишлоқ хўжалиги вазирлигининг 2022 йил 14 июлдаги №04/22-04/4636 сон маълумотномаси). Натижада ғўза баргларида хлорофилл моддалар миқдори ортиши билан барг пластинкаласи қалинлишиб, ҳашоратларнинг зарарини камайтириш, кўсакларнинг пишиб етилишини 3.5-5.6 % тезлаштириш ва ҳосилдорликни гектаридан 2.6-3.0 центнерга ошириш имконини берган;

2-(2-гидроксибензамидо)-ацетамидо)-этан кислотанинг темир (III) ва рух тузи Бухоро вилояти Ғиждувон тумани «Зухро агро» фермер хўжалигида ўсимликларни ўсишини фаоллаштирувчи препарат сифатида амалиётга жорий қилинган (Қишлоқ хўжалиги вазирлигининг 2022 йил 14 июлдаги №04/22-04/4636 сон маълумотномаси). Натижада чигитнинг унувчанлиги ва ғўза ўсимлиги ўсишини тезлаштирувчи, вилт, гоммоз касалликлариги қарши препарат яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация илмий тадқиқот натижалари бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола, жумладан 2 таси хорижий ва 4 таси республика илмий журналларида чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

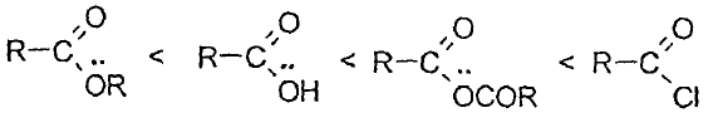
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

«**Гидроксибензой кислоталар ҳосилалари синтези**» деб номланган биринчи бобда гидроксибензой кислоталар кимёсининг ривожланиш тенденцияси, биологик актив моддалар яратиш соҳасидаги тадқиқотларнинг ривожланиш истиқболлари ва замонавий ҳолати тўғрисидаги маълумотлар манбаълар ўрганилиб атрофлича таҳлил қилинган.

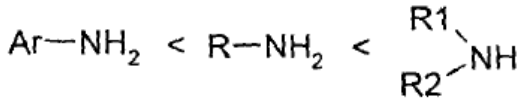
«**Гидроксибензой кислоталар ва аминокислоталар асосида ҳосил бўлган амидлар ҳамда улар тузлариниг физик-кимёвий хусусиятлари**» боби эса бошланғич моддаларнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари ва характеристикаси, гидроксибензой кислоталар амид ва тузлар бирикмаларининг таркибий активлигини ўрганишда квант кимёвий усуллари ва комплекслар ҳосил бўлиши сабаблари кўрсатилган.

«**Гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар асосида амидлар ва уларнинг тузларини синтези ҳамда уларнинг тузилишини таҳлил қилиш**» боби гидроксибензой кислоталар ва аминокислоталарнинг амидларини синтез қилиш, тузларини олиш усуллари, синтез қилинган бирикмаларнинг таркибини анализ қилиш билан бир қаторда тажриба услубиёти келтирилган. Уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш ва моддаларнинг квант-кимёвий таҳлили акс эттирилган.

Амид бирикмаларни олишда асосан аммиакни, бирламчи ва иккиламчи аминларни ациллаш натижасида ацил ва аминогуруҳ ўртасида боғланиш ҳосил бўлиши ҳисобига амалга оширилади. Ацилловчи агентнинг активлигига азот атоми билан реакцияга киришувчи қисман мусбат зарядланган углерод атомининг катталиги δ+ таъсир этади. Углерод атомидаги заряд катталиги қанча юқори бўлса, нуклеофил гуруҳ билан реакция шунча осон боради. Функционал гуруҳларнинг ациллаш хусусиятини қуйидагича ифодалаш мумкин:



Аминларнинг реакцион хусусияти уларнинг асослилиги ошиши билан ошади, аммо, углеводород радикалнинг катталашиш сари аксинча пасаяди. Аминларнинг нуклеофиллиги ҳам асослиги каби юқоридаги схемага мос ўзгаради: алифатик аминлар нуклеофиллиги ароматик аминларга нисбатан юқори бўлади; иккиламчи аминлар бирламчи аминлар ва аммиакга нисбатан нуклеофиллиги юқори бўлади:



Аминлар ҳамда кислоталар галогенангидридлари орасидаги таъсирлашув реакцияси қайтмас жараён бўлганлиги сабабли, реагентларнинг нисбати назарийга яқин олиниши керак. Одатда амидлаш реакцияларида қўшимча катализатор талаб этилмайди, чунки, ортиқча олинган аминларнинг ўзи асосли хоссага эга катализатор вазифасини бажаради. Шунга қарамай катализаторлар сифатида учламчи аминлар, азот сақловчи гетероциклик бирикмалар, масалан, N-алкилимидазол олинади. Гидроксибензой кислоталарнинг амидларини гидроксибензой кислота хлорангидридларига аминокислоталарни таъсир этиб олинди. Реакция нисбатан тез ва юқори унум билан амалга ошади.

Илмий тадқиқотларга кўра фенол гуруҳини ҳимоялаш орқали гидроксибензой кислоталарнинг амидларини синтез қилинади, бу эса синтезни амалга оширишни қийинлаштиради. Синтез жараёнини осонлаштириш мақсадида Шоттен-Бауман реакциясидан фойдаланилди. Бунда гидроксибензой кислота ва аминокислоталар асосида синтез қилинган амидларнинг физик-кимёвий хосслари адабиётларда келтирилган маълумотларга мослиги тасдиқланди.

Талаб этилган моддаларни синтез қилишда қуйидаги усуллардан фойдаланилди.

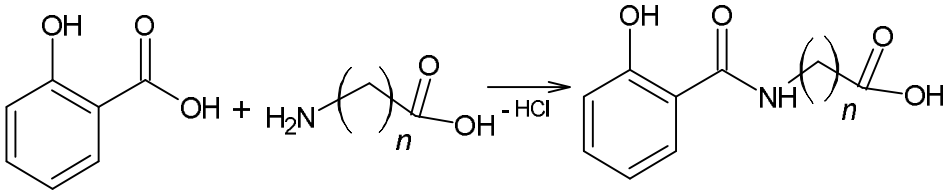
1-усул

Тегишли амидни олиш учун 0-5 °С ҳароратда гидроксибензой кислота хлорангидридига 1,5-2 соат давомида аминокислота қўшилади. Аралашма яна 1,5 соат давомида арашлатириб нейтрал муҳит сақланиб турилади. Олинган аралашма муз устига тўкилиб, pH = 5,0 бўлгунча хлорид кислота эритмаси қўшилади. Бунда оқ чўкма ҳосил бўлади.

2-усул

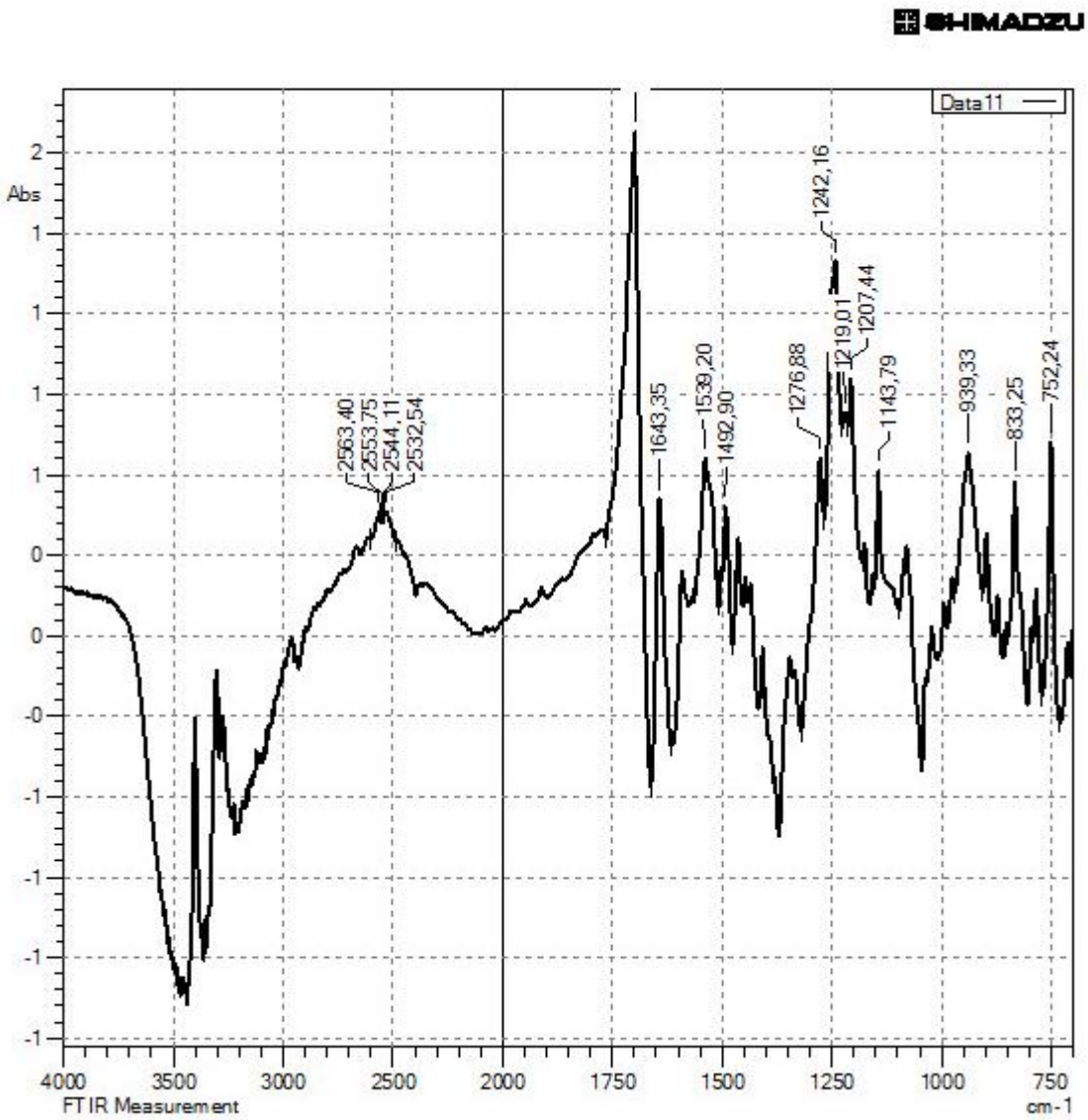
Тегишли амидни олиш учун 0-5 °С ҳароратда гидроксибензой кислота хлорангидридига 1,5-2 соат давомида аминокислотанинг органик эритувчидаги (ацетонитрил, диметилэфир, диэтил эфир, этилацетат) эритмаси қўшилади. Аралашма яна 1,5 соат давомида арашлатириб нейтрал муҳит сақланиб турилади. Олинган аралашма муз устига тўкилиб, pH = 5,0 бўлгунча хлорид кислота эритмаси қўшилади. Бунда оқ чўкма ҳосил бўлади.

Гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар билан амидларини синтез қилиш схемасини қуйидагича ёзиш мумкин:



бу ерда, n = 1-3.

Бунда синтез қилинган моддаларнинг унуми 78-93% ни ташкил этди.

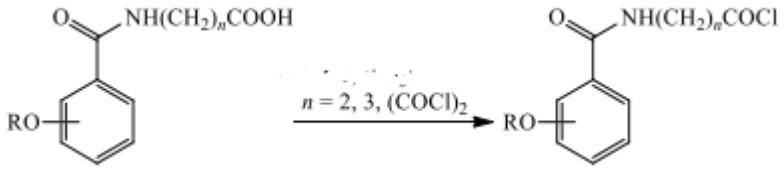


1-расм. (2-гидроксибензамидо)этан кислота ИҚ-спектри

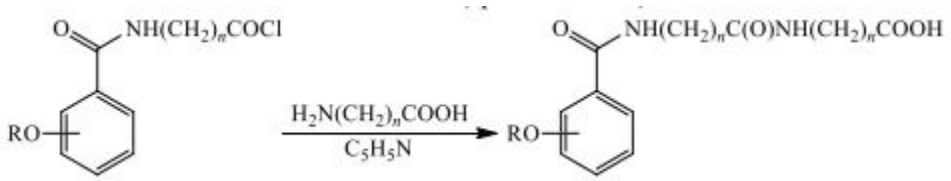
(2-гидроксибензамидо)этан кислота ИҚ-спектрида (1-расм) амид гуруҳи (-CO-NH-) иккита кескин чўққи 3448 ва 3380 $см^{-1}$ соҳада, гидроксид гуруҳи (-OH) кенг чўққи 3220 $см^{-1}$ соҳада, CH_2 гуруҳи эса 2936 $см^{-1}$ соҳада, 1670, 1621 $см^{-1}$ соҳаларда (C = C), $-C_6H_5$ га 1512, 1477 $см^{-1}$ соҳа намоён бўлиши кузатилди. Шу билан бирга модданинг структураси аниқлаш мақсадида ЯМР спекроскопия 500 MHz да ўтказилди, бунда 7,01-7,78 Гц (4H, ароматик H), 3,96 Гц (1H, CH_2) да мультиплетлар кузатилди.

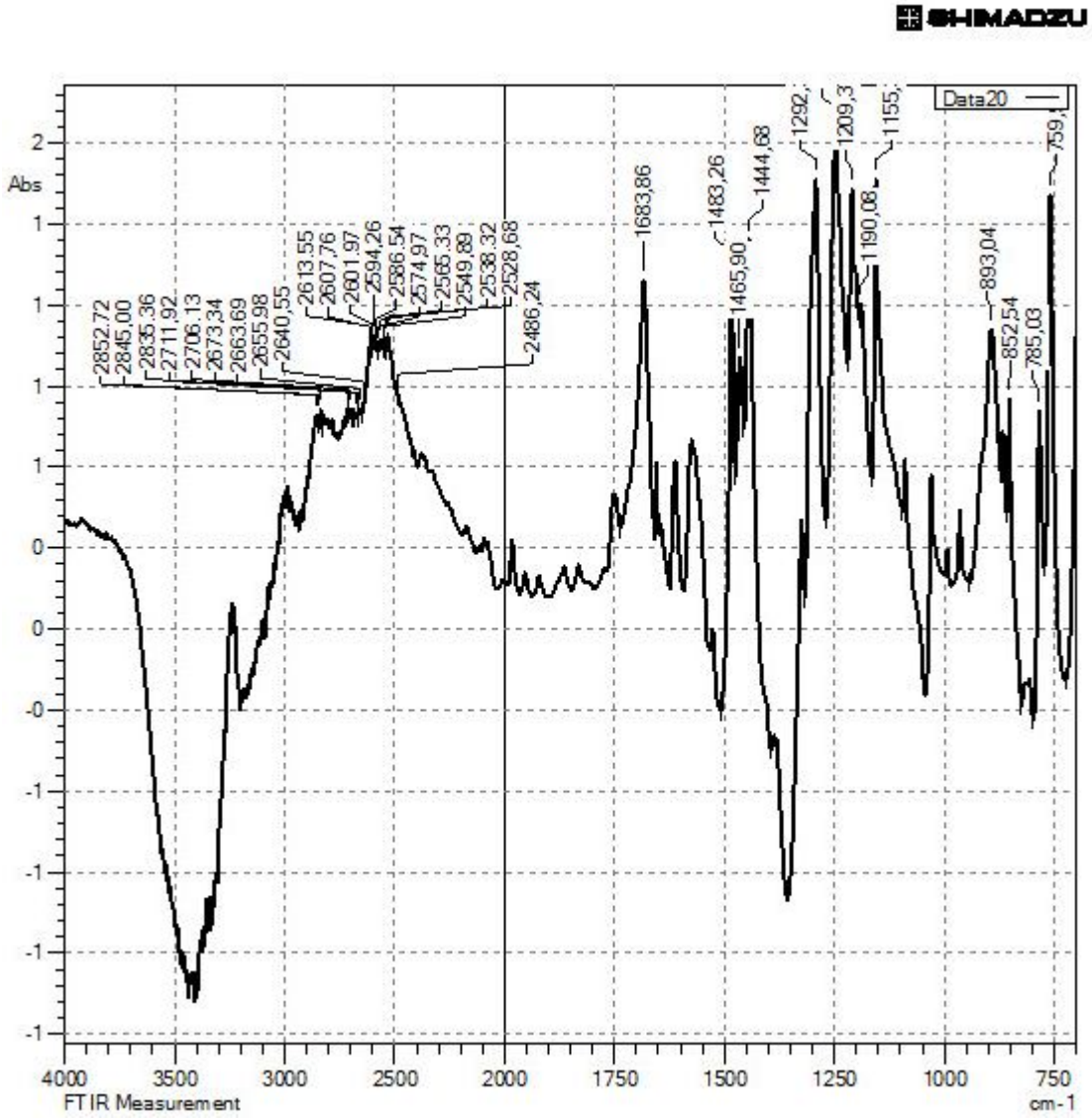
Шу билан бирга олинган амидлардан диамидлар ҳам синтез қилинди. Синтез схемасини қисқача қуйидагича ёзиш мумкин:

1



2





2-расм. [2-(2-гидроксибензамидо)ацетамидо]этан кислота ИҚ-спектри

[2-(2-гидроксибензамидо)ацетамидо]этан кислота ИҚ-спектрида (2-расм) амид гуруҳи (-CO-NH-) кескин чўққилар 3474 ва 3410 $см^{-1}$ соҳада, гидроксид гуруҳи (-OH) га хос чўққи 3205 $см^{-1}$ соҳада, CH_2 гуруҳи эса 2918 $см^{-1}$ соҳада, 1618, 1590 $см^{-1}$ соҳаларда (C = C), $-C_6H_5$ га 1503 $см^{-1}$ соҳа намоён бўлиши кузатилди.

Амид ва эфир боғланишларига эга ҳамда калий ҳамда натрий сақлаган салицил кислотаси ҳосилалари молекулалари ферментлар таъсирида одам танасида осонгина парчаланиб кетади ва яхши эрийди. Бунда синтез қилинаётган молекулага ишқорий ва ишқорий ер катионларининг киритилиши уларнинг сувда эрувчанлигини оширади. Бундан ташқари катионнинг ўзи ҳам мустақил фармакологик таъсир қилиши ҳамда фармакология нуқтаи назаридан қулай

бўлган шакл (кукун, таблетка) яратишга имкон беради. Шунга асосланиб, бундай молекулалар инсон танасида мустақил фармакологик таъсирга эга бўлиши ёки функционал гуруҳлардан бирини кучайтириши мумкин деб тахмин қилиш мумкин.

Шуни инобатга олиб, синтез қилинган амидлар молекуласига калий ва натрий атомлари киритилди. Бундан ташқари гидроксибензой кислоталар амидларининг биологик активлигини ошириш мақсадида темир, рух, кобальт ва никель металлари билан комплекс тузлари олинди.

Тадқиқотларга кўра гидроксибензой кислоталар ҳосилаларининг натрий ва калийли бирикмалари натрий ва калий гидроксидларнинг сувдаги эритмаларига гидроксибензой кислоталар ҳосилаларини хона ҳароратида қўшиш орқали олинади. Реакция жараёнида ҳосил бўладиган маҳсулот сувли муҳитда гидролизга учрайди ва натижада тузнинг унуми паст бўлади. Гидроксибензой кислота амидларининг тузлари тўғрисида маълумот саноқли адабиётларда келтирилган. Бу ҳам бўлса фақат литий ва натрий металлари билан баъзи тузлари ўрганилган.

Охирги тадқиқотларда органик кислоталарнинг литийли тузларини олиш мақсадида литий гидроксиди, карбонати ёки сульфати тузлари иштирокида 6 соат давомида 60% унум билан олинганлиги кўрсатилган. Органик кислоталарнинг металлар билан тузларининг унумини ошириш ва реакция вақтини камайтириш мақсадида гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар билан амидлари тузларини олиш усули таклиф этилди.

Сувли эритмада тузлар гидролизга учрашини инобатга олиб, гидроксибензой кислота амидларининг калий ҳамда натрийли тузларининг унумини ошириш мақсадида металларнинг гидроксиди ўрнига уларнинг этилатлари ишлатилди. Бунда синтез қилинган моддалар бензолда эритилиб, калий ва натрий этилатларини қўшиб 15-20 дақиқа давомида 90-100 °С да қиздирилди. Реакция тугагандан сўнг эритувчи ҳайдалиб олинади, қолган туз этанол билан ювилади ва қуритилади. Тузларнинг унунми 81-97% ни ташкил этди (1-жадвал). Таклиф этилган усулда гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар билан олинган амидлари тузларининг унуми юқори бўлади. Олинган тузларда калий ва натрий ионларини аниқлаш мақсадида ионселектив электродлар қўлланилди.

Шу билан бирга синтез қилинган амидларнинг баъзи d-металлар билан ҳам тузлари синтез қилинди. Ҳозирги кунда рух метали билан аминокислоталарнинг комплекслари 2 та усул ёрдамида олинган:

1) тегишли аминокислотани рух гидроксидининг сувли суспензияси билан реакцияга киришиши;

2) рух хлоридининг сувдаги эритмасига аминокислота қўшиш орқали.

Қайси усулни танланиши бирикмаларнинг хусусиятлари билан боғлиқ бўлган. Шуни таъкидлаш керакки, ҳар бир усул охирги рух (II) комплексларида хлорид ёки нитрат ионлари каби қарши ионлар мавжуд бўлмаслиги учун танланган.

Агар иккала усулни таққослайдиган бўлсак, олинаётган комплекс бирикма сувда эрийдиган бўлса биринчи усул қулай ҳисобланади. Чунки, реакция

натижасида маҳсулотлар сифатида комплекс бирикма ва сув ҳосил бўлади. Яъни, бунда маҳсулотни ифлослантирувчи қўшимча моддалар бўлмайди. Иккинчи, усулни кўрадиган бўлсак, бунда қўшимча модда сифатида ишқорий металл тузи, яъни, сувда яхши эрийдиган хлориди ҳосил бўлади.

1-жадвал

Гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар билан олинган амидлари тузларининг физик-кимёвий хоссалари

Тузнинг умумий формуласи	Унум, %	Назарий жиҳатдан металл миқдори, %	Амалда топилган металл миқдои, %	Суюқланиш ҳарорати	Парчаланиш ҳарорати	Шифр
$C_9H_7NK_2O_4$	91	28,8	28,83	210-212		XIII
$C_9H_7NNa_2O_4$	97	6,71	6,77	325	325	XIV
$C_{11}H_{11}NK_2O_4$	81	26,10	26,13	219-221		XV
$C_{11}H_{11}NNa_2O_4$	92	17,18	17,20		291-292	XVI
$C_9H_7NK_2O_4$	86	28,77	28,81	255-257		XVII
$C_9H_7NNa_2O_4$	90	19,22	19,24		315-316	XVIII
$C_{11}H_{11}NK_2O_4$	82	26,07	26,11	219-221		XIX
$C_{11}H_{11}NNa_2O_4$	89	17,20	17,22		318	XX
$C_9H_7NK_2O_4$	85	28,78	28,81	255-257		XXI
$C_9H_7NNa_2O_4$	91	19,22	19,24		336	XXII
$C_{11}H_{11}NK_2O_4$	87	26,11	26,12	215-217		XXIII
$C_{11}H_{11}NNa_2O_4$	89	17,19	17,22		295-296	XXIV

Фикримизча бу усулда сувда эримайдиган комплекс бирикмаларни олиш мақсадга мувофиқ, чунки, олинадиган комплекс бирикмалар чўкма ҳолида бўлса уни сувда эрийдиган хлориддан тозалаш осон бўлади. Агар олинаётган комплекс сувда эрувчан бўлса, унда ишқорий металл хлориди ҳам олинган комплекс эритмасида қолиб кетади ва уни ажратиш қийин бўлиб, қўшимча эритувчилардан фойдалинишга тўғри келади. Бу эса ўз навбатида олинадиган модданинг қийматини оширади ва иқтисодий жиҳатдан қўшимча сарф-харажатларни талаб этади.

Шу сабабли гидроксибензой кислоталари амидларининг металлар билан бирикмаларини олиш учун авввал баъзи металларнинг гидроксидлари олинди. Бунда гидроксидлар стандарт методика бўйича, тегишли тузларига натрий гидроксиднинг эритмаси металл валентлигидан келиб чиқиб тегишли моль нисбатлари ҳисобланиб эритма қўшилиши билан олинди. Олинган чўкмалар декантация қилингандан сўнг фильтраланди, Шотт фильтрида аммоний гидроксиднинг оз миқдори билан ишлов берилди. Сўнг дистилланган 40-50 °С ҳароратда қиздирилган сувнинг бир неча порцияси билан ювилиб олинди. Бунда қиздирилган дистилланган сув билан ювишдан мақсад сувда эрийдиган тузларни

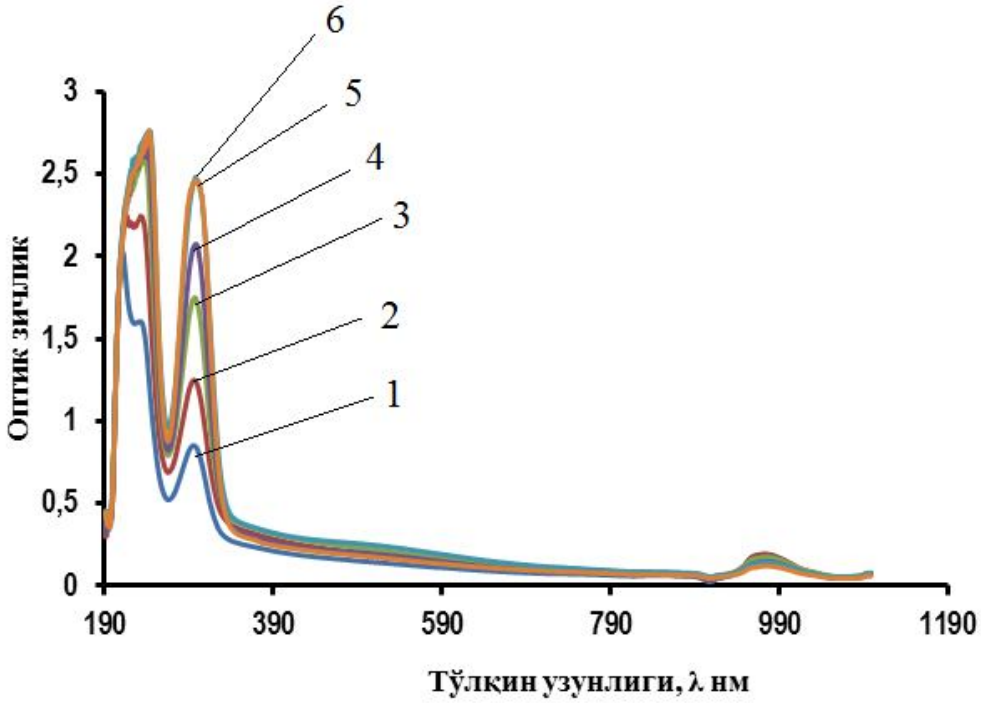
чўкмадан ювиб чиқариш ва аммиак қолдиқларини йўқотишдан иборат.

Кальций ва магний гидроксид эритмалари билан таъсирлашганда гидроксибензой кислоталарнинг глицин, аланин ва ГАМК бирикмалари (I дан XII гача) оқ чўкма шаклида бирикмаси олинди.

Темир (III) катиони билан феноллларнинг –ОН гуруҳига хос сифат реакция бинафша рангли эритма ҳосил бўлди. Бу синтез қилинган гидроксибензой кислоталар амидлари таркибидаги –СООН ва –NH– гуруҳлар реакцияга киришмаганлиги кўрсатди.

Никель, кобальт, рух, хром катионлари билан ҳам тегишли реакциялар амалга оширилди. Бунда тегишли чўкма шаклидаги бирикмалар олинди.

Ҳосил бўлган тузларнинг таркибини ўрганиш мақсадида Жоб усулидан ҳам фойдаланилди. Бунинг учун олинган туз эритмаларининг маълум нисбатлар асосида УФ-спектроскопияси амалга оширилди. Олинган спектрда 2 та 235 ва 300 нмда ютилиш эгри чизиқларини кўриш мумкин. 3-расмда Fe^{3+} катиони билан 3-(2-гидроксибензамидо)пропан кислотанинг турли нисбатлар олинган УФ спектри келтирилган бўлиб, 300 нм да 3-(2-гидроксибензамидо)пропан кислотанинг концентрацияси ошиши билан ютилиш чўққиси ҳам ошиб боришини кузатиш мумкин. Бунда эритманинг ранги оч бинафша рангдан тўқ бинафша рангга ўтишини ва тузда катион ва амиднинг нисбати ўзгармаганлигини билдиради.



3-расм. Fe^{3+} катиони билан 3-(2-гидроксибензамидо)пропан кислотанинг турли нисбатларда олинган УФ спектри

Гидроксибензой кислотларнинг ҳосилалари таркибига кирувчи молекулалар ёки функциоал гуруҳга қараб турли хоссаларни намоён қилиши ва дори воситалари олишда оралиқ модда бўлганлиги сабабли қайси эритувчиларда эришини аниқлаш зарур ҳисобланади. Сабаби фармацевтик ишлаб чиқариш нуқтаи назаридан оралиқ моддаларни иқтисод қилиш учун ва кейинги синтез

жараёнларини арзонлаштириш мақсадида кенг тарқалган эритувчилардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ. Бу эритувчиларга сув, этилацетат, этанол ва бошқалар мисол бўлади. Одатда дори востиларининг эритувчилари сифатида қўлланилиш усулидан келиб чиқиб сув, этанол ва турли мойлардан фойдаланилади. Тирик организмларда эса дори воситаларининг эритувчилари сув ҳамда липидлар ҳисобланади.

Дори воситаларининг турли хил активлигини аниқлаш учун унинг гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиш хусусияти билан топилади. Бу эса липофиллик (Log*P*) ва молекуляр қутбли сирт майдонига (TPSA) бевосита боғлиқ. Юқори липофилликка Log*P* (3,5-6) ва кичик TPSA катталигига (TPSA < 60) га эга бўлган моддалар гематоэнцефалик тўсиқдан осонгина ўтади. Агар липофиллиги паст ва молекуляр қутбли сирт майдони юқори бўлса, дори воситасининг таъсири узоқ муддатли бўлиб, яллиғланишга қарши, антибактериал, ҳароратни туширувчи каби хоссаларни намоён қилади. Масалан, тиббиётда кенг қўлланиладиган моддаларни таҳлил қиладиган бўлсак: салицил кислота учун Log*P* (1,87) ва TPSA (57,53); ацетилсалицил кислота (АСК) учун Log*P* (1,43) ва TPSA (63,60); парацетамол учун Log*P* (0,68) ва TPSA (49,33); стрептоцид учун Log*P* (– 0,29) ва TPSA (86,19); нитроксолин учун Log*P* (1,89) ва TPSA (78,94); диклофенак учун Log*P* (4,57) ва TPSA (49,33) ни ташкил этади. Маълум дори воситалари билан таққослаш ва таҳлил қилиш мақсадида синтез қилинган моддалар ичидан танлаб олиниб физик-кимёвий хоссалари ҳисоблаб чиқарилди. Log*P* ва TPSA ҳисоблаб чиқиш учун Molinspiration Cheminformatics Software онлайн дастуридан фойданилди.

2-жадвал

Гидроксибензой кислоталар амидлари Log*P* ва TPSA катталиклари

Шифр	Log*P*	TPSA
V	- 1,04	86,62
IX	- 1,01	86,62
IV	- 0,44	115,72
I	- 0,05	86,6
VI	0,14	86,62
X	0,17	86,6
VII	0,41	86,6
II	1,14	86,62
III	1,41	86,62

Ҳисоблашларга кўра Log*P* нинг катталиклари -1,04 дан 1,41 гача ҳамда TPSA нинг катталиклари 86,6-115,72 оралиғида бўлиб, липофиллиги юқори эмаслигини ҳамда гематоэнцефалик тўсиқдан ўртача тезликда ўтишини билдиради. Бундан мавжуд дори воситалари катталиклари билан таққослаганда синтез қилинган моддаларнинг антибактериал, иситмани туширувчи ва яллиғланишни олдини олувчи хоссани намоён қилишини прогнозлаш мумкин. Аминокислоталар қолдиғини сақлаган дори воситаларининг ва

аминокислоталарнинг гематоэнцефалик тўсиқдан ўтишида махсус транспортёрлар иштирок этади. Хулоса қилиб айтиш мумкинки, гидроксибензой кислоталар асосида синтез қилинган амидлар ҳамда металлар билан тузлари антибактериал, яллиғланишга қарши, ҳароратни туширувчи ва асаб системаси билан боғлиқ касалликларда қўлланиладиган препаратлар каби хоссаларни намоён қилиши мумкин.

Синтез қилинган моддаларнинг биологик активлик спектрларини прогнозлаш мақсадида веб ресурс PASSOnline (Prediction of Activity Spectra for Substances) дан фойдаланилди. Бунда Pa – активлиги миқдори, Pi – инактивлиги миқдори.

Моддалар таҳлил қилинганда прогноз бўйича асосан эҳтимолий метилентетрогидрофолат редуктаза (NADPH) ингибитори, оқсил-дисульфид редуктаза (глутатион) ингибитори, фобия билан боғлиқ касалликларни даволаш, мембрананинг яхлитлиги агонисти ҳамда монодегидроаскорбат редуктаза (NADH) ингибитори хусусияти юқорилиги аниқланди. Бу эса молекулалар таркибидаги аминокислота қолдиғи гидроксибензой кислота қолдиғига нисбатан юқори активлик намоён беришидан далолат беради. Шу билан бирга кальций, магний, кобальт, никель, рух ва хром металлари билан тузларини ҳам биологик активлик спектрларини прогнозлаш мақсадида ҳисоблашлар амалга оширилди. Бунда таҳлил қилинганда прогноз бўйича эҳтимолий активлик сифатида яллиғланишга қарши, қизил югурукни тизимли даволаш, қандли диабетга қарши, фобия билан боғлиқ касалликларни даволаш, антишистомал, антиишемик, церебрал касалликларни даволаш ҳамда кислородни бириктириб олувчи каби потенциал активликни 80,3-97,2% эҳтимоллик билан намоён қилиши аниқланди. Ҳисоблашлар натижасидан кўриниб турибдики, молекулалар таркибига металлар киритилгандан сўнг активлик баъзи молекулаларда тубдан ўзгариши кузатилди. Яъни, металлар аминокислоталарга нисбатан гидроксибензой кислоталарнинг активлигини ошириши кузатилиб, мутлақо янги хоссаларни намоён қилишига сабаб бўлди.

Синтез қилинган бирикмаларнинг бактерия ва замбуруқларга таъсирини ўрганиш мақсадида стандарт методика асосида тажрибалар ўтказилди. Бунда қоғоз дискларга синтез қилинган бирикмалар эритмалари шимдирилади ва бактрия муҳитли Петри чашкаларига 37 ℃ ҳароратда 24 соат давомида инкубация қилинади. Инкубациядан сўнг микроорганизмлар ўсишининг кечикиши зоналари диаметри ўлчанди. Тажрибалар Бухоро давлат тиббиёт институтининг микробиология, иммунология ва вирусология кафедраси лабораториясида ўтказилди.

Препаратнинг антагонистик хусусиятини ўрганиш мақсадида Мюллер-Хинтон муҳитига 4 та бактерия культураси газон усулида экилди:

Staphylococcus aurlus (№1); Escherichia coli (№2); Salmonella spp (№3); Streptococcus faecalis (Enterococcus spp) (№4)

Культуралар суспензияси лойқаланиш даражасини стандарт лойқаланиш даражаси 5 бирликда бўлган ампула билан тенглаштирилди. Текшириладиган моддаларнинг эритмалари 2 қаватли фильтр коғоз дискларга шимдирилди. Газон усулида экилган культурали дисклар юзасига ораси 3 см дан қилиб қуйиб

чиқилди ва 37 °С да термостатга 24 соат қўйилди.

Бунда дисклар атрофида бактерияларнинг ўсиши маълум диаметрда тўхтаган. Staphylococcus aureus культурасига нисбатан (3-(2-гидроксибензамидо)пропан кислотанинг ҳамда (2-гидроксибензамидо)этан кислотанинг динатрийли тузи эритмалари шимдирилган дисклар атрофида бактериялар сезиларли даражада ўсмаган. Шу билан бирга бошқа моддаларнинг дискда антагонистик кўрсаткичи нисбатан пастлиги, аксинча бошқа дискларда эса жуда юқори эканлигини кузатилди. Бу эса культуранинг моддага нисбатан юқори сезувчанлик намоён қилганлигидан далолат беради.

Salmonella spp бактериясига нисбатан юқори активлик намоён қилган моддалар ҳам аниқланди. Бу эса ўз навбатида бу моддаларни антибактериал хоссалари тиббий нуқтаи назардан талаб даражасида эканлиги ва антагонистик дори воситаси сифатида қўлланилиши мумкинлигидан далолат беради.

3-жадвал

Синтез қилинган моддаларга нисбатан микроорганизмларнинг активлиги

№	Бирикма шифри	Микроорганизм номи, ўсишнинг кечикиши зоналари диаметри			
		Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Salmonella spp	Streptococcus faecalis (Enterococcus spp)
1	VI	10 ±0,15	-	5 ± 0,15	5 ± 0,12
2	XXV	8 ± 0,07	-	20 ± 0,17	9 ± 0,15
3	XXVII	-	20 ± 0,08	28 ± 0,08	-
4	XXVIII	-	10 ± 0,107	15 ± 0,12	0,5 ± 0,09
5	XIII	12 ± 0,11	15 ± 0,115	21 ± 0,105	20 ± 0,11

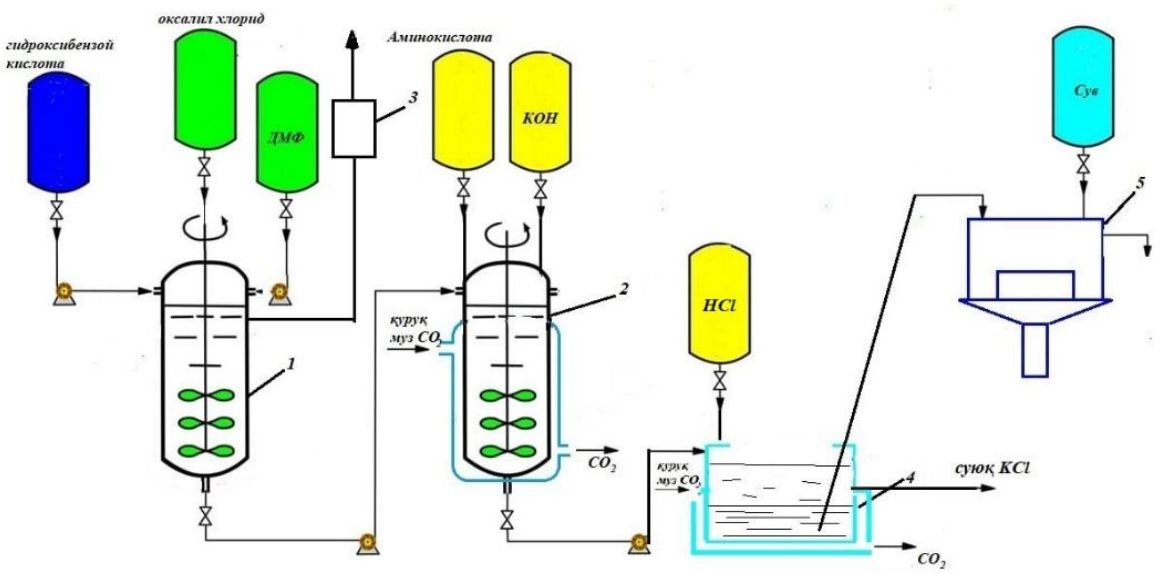
3-жадвалда келтирилган маълумотлардан, барча бактерияларга нисбатан энг юқори активликни XIII модда, Salmonella spp га нисбатан XX модда, Escherichia coli ва Salmonella spp га нисбатан XXVII шифрли моддалар намоён қилган. Шу билан бирга таркибида металл иони бўлмаган VI модда паст антагонистик хоссани намоён қилганлигидан, молекуладаги гидроксибензой кислота қолдиғи аминокислота қолдиғига нисбатан юқори активлик берганлигидан далолат

беради. VI модда таркибига темир иони киритилгандан сўнг эса Salmonella spp га нисбатан активликни намоён қилган, бу эса ўз навбатида молекуланинг биологик активлиги ўзгарганидан ва металл ҳам мустақил хосса намоён қилганлигидан далолат бериб, органик молекула ва металл синергизмини кузатишдан далолат беради.

Тажрибалар шуни кўрсатдики, синтез қилинган моддаларнинг орасидан (3-(2-гидроксибензамидо)пропан кислота, [4-(ацетиокси)бензамидо]этан кислотанинг калийли тузи, (4-гидроксибензамидо)этан кислоталар ўртача активликни намоён қиладиган бўлса, (2-гидроксибензамидо) этан кислотанинг динатрийли тузи ва (3-(2-гидроксибензамидо)пропан кислотанинг марганец (II) тузилари юқори активликни намоён қилди. Шу билан бирга молекулалар таркибига металл иони киритилган сўнг моддаларнинг активлиги ўзгариб, баъзи моддаларнинг бактерияларга қарши активлиги ошган бўлса, баъзиларида пасайиши кузатилди.

Синтезланган янги моддалар олинишини технологик жараённи бориш босқичларини қуйидагича изоҳладик: моддаларни тайёрлаш, модда синтезни амалга ошириш, олинган моддани ажратиш, тозалаш, қуритиш, тайёр маҳсулотн қадоқлаш.

Гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар билан ҳосил қилган амидларни олишнинг технологик схемаси 4-расмда келтирилган. Механик аралаштиргичли оддий реакторга гидроксибензой кислота ва ДМФА, оксалил хлорид керакли миқдорда солинади.



4-расм. 1 – механик аралаштиргичли оддий реактор, 2 – механик аралаштиргичли ғилофли реактор, 3 – ваакумликомпрессор, 4 – қуюқ фазали юқорига берувчи элеватор, 5 – сув билан ишлов бериш учун махсус сиғим

Реакторга солинган моддалар аралаштириб турилган ҳолда 298-303 К ҳароратда 1 соат давомида қиздирилади. Сўнгра аралашма механик

аралаштиргичли ғилофли реакторга юбоилади. 1,5-2 соат давомида аминокислота эритмаси махсус сиғим ёрдамида қўшилади. Аралашма яна 1,5 соат давомида арашлатириб нейтрал муҳит сақланиб турилади. Реакцион массани совуқ музли сув сақлаган махсус сиғим устига тўкилиб, pH = 5,0 бўлгунча хлорид кислота эритмаси қўшилади. Бунда оқ чўкма ҳосил бўлади. Чўктирилган масса юқорига берувчи элеватор орқали махсус сиғимга юборилиб сув билан ювилади ва қуритилади ҳамда қадоқланади. Маҳсулот унуми 78-93% ни ташкил этади.

ХУЛОСА

1. Илк бор изомер гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар (глицин, аланин, 4-аминомой кислоталари) билан амидлари ва улар асосида тузлар синтез қилинди. Олинган янги моддаларнинг тузилиши ЯМР, ИҚ-, УФ-спектроскопик усуллар ёрдамида тасдиқланди.
2. Гидроксибензой кислоталар амидлари синтез қилинишида эритувчиларнинг табиати (ДМФА, ацетонитрил, диметилэфир, сув), ҳарорати ҳамда реакция давомийлиги ўрганилди. Тадқиқот натижадасида маҳсулот унумининг 78-93% гача ошишига эришилди.
3. Гидроксибензой кислота амидларининг натрий ва калий металлар билан олинган тузларнинг сувли муҳитда улар гидролизга учратиши аниқланган. Натижада сувсиз муҳитида юқори унум (81-97%) билан туз олиш усули тавсия этилди.
4. Илк маротаба синтез қилинган гидроксибензой кислота амидлари ва тузларининг бактериоцид хоссалари ўрганилди ва уларнинг бактерияларга қарши ишлатиш мумкинлиги тасдиқланди.
5. Синтез қилинган бирикмаларнинг фунгицид активлиги “Зухро агро” фермер хўжалигининг назорат майдонида синалди. Фузариоз вилт касаллигига чалиниши назорат майдонида 15%-ни, синтез қилинган бирикмалар қўлланилганда эса мос равишда 10; 5,5 ва 4,8% ни ташкил этди (касалликни 5; 9,5 ва 10,2% га камайтиришга эришилган) ва ҳосилдорлик назорат вариантига нисбатан 2,60; 2,78 ва 3,01 ц/га ортиш имконини берди.
6. Гидроксибензой кислоталарнинг аминокислоталар билан ҳосил қилинган амидларининг синтези ва технологияси ишлаб чиқилди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.T.04.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ХИМИКО -ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ

БУХАРСКИЙ ИНЖЕНЕРНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

БАХРАМОВ ХАСАН КАЮМОВИЧ

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ С ЗАДАННЫМИ СВОЙСТВАМИ (ИЗ АМИНОКИСЛОТ И АМИДОВ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ)

02.00.14–Технология органических веществ и материалы на их основе

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ

Бухара-2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2021.2.PhD/K404.

Диссертация выполнена в Бухарский инженерно-технологический институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета по адресу (ik-kimyo.nuu.uz) и информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	**Ниязов Лазиз Нурхонович** доктор философии по физико-математическим наукам, доцент
Официальные оппоненты:	**Абдушукуров Анвар Кабирович**, доктор химических наук, профессор
	Вапоев Хусниддин Мирзаевич, доктор химических наук, доцент
Ведущая организация:	**Ферганский политехнический институти**

Защита диссертации состоится «____» _____ 2023 г. в _____часов на заседании научного совета DSc.03/30.12.2019.T.04.01 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@edu.uz).

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 «___» _____ 2023 года.

(протокол рассылки № ___ от «____» _____ 2023 г.).

С.М.Туробджонов
Председатель Научного совета
по присуждению учёной степени
доктора наук, д.т.н., профессор

Х.И.Кадиров
Учёный 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

Введение (аннотация диссертации доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сегодняшнее время включение дополнительных функциональных групп или катионов металлов в состав существующих биологически активных соединений применяется в медицине, фармацевтике, нефтегазовой и химической промышленности, а также функционально активные соединения с высокой реакционной способностью в органическом синтезе, в производстве различных лекарственных средств. В то же время важно совершенствовать методы получения веществ с обладающих антибактериальными свойствами.

В мире проводится ряд научных исследований по получению биологически активных веществ из амидных солей, содержащих катионы металлов. В связи с этим проведение целевых научных исследований по направлениям, включающим введение функциональных групп в состав органических молекул; при введении катионов металлов в состав органических соединений с использованием амидных солей обладающих самостоятельным фармакологическим действием или усиливающие действие друг друга, т.е. проявляющие синергизм и при этом особое внимание уделяется созданию веществ нового поколения с широким спектром биологического действия.

В нашей республике проводятся модернизация предприятий химической и нефтегазовой промышленности, создание новых запасов сырья, разработка технологий производства на их основе импортозамещающей продукции, в частности, на основе оксибензойных кислот и аминокислот достигаются определенные научные и практические результаты по получению новых видов веществ с антибактериальными свойствами и использованию их в качестве биостимуляторов. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены такие важные задачи, как «модернизация, техническая и технологическая модернизация предприятий химической промышленности». В связи с этим большое значение имеют научные исследования, направленные на создание способов получения продуктов органического синтеза на основе аминокислот и гидроксибензойных кислот, улучшение структуры и физико-химических свойств получаемых продуктов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 28 апреля 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы» и Постановлением Президента Республики Узбекистан от 13 февраля 2021 года № ПП-4992 «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью» и других нормативных актах, связанных с этой деятелностью.

[1] Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики: VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Особое место занимают исследования по синтезу соединений с заданными свойствами на сонове гидроксибензойных кислот всемирно известных ученых, таких как E.C.Lavelle, А.К.Брель, E.M.Scanlan, О.А.Нуркенов, C.F.Brereton, E.M.Vázquez-Lõpez, Ж.Б.Сатпаева, Н.С.Новикова, R.Carballo, Н.Р.Галимханов, Zhiguo Jiang.

В области соединений с заданными свойствами в Узбекистане проводили и продолжают исследования Б.Т.Ибрагимов, А.Г.Махсумов, А.К.Абдушукуров, С.Ш.Рашидова, Б.Ф.Мухиддинов, Т.С.Холиков, А.Д.Джураев, С.Э.Нурмонов и другие в области биологической активности, антибактериальных, ингибирующих свойств различных соединений гидроксибензойных кислот, синтезу соединений и солей на основе салициловой кислоты и получение биологически активных органических соединений.

Данная диссертационная работа направлена на решение таких проблем, как синтез амидных производных на основе гидроксибензойной кислоты и аминокислот, получение соединений, которые могут быть использованы в медицине и сельском хозяйстве и производстве антибактериальных препаратов, а также создание удобного метода получения солей.

Связь исследования диссертации с научно-исследовательскими работами высшего учебного заведения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках хоздоговора № 37-22, в соответствии с планом научных исследований Бухарского инженерно-технологического института «Разработка состава и создание технологии антибактериальной композиции» (2021-2022 гг.).

Цель исследования является создание технологии получения амидных производных гидроксибензойных кислот и аминокислот и определение антибактериальных свойств новых полученных составов на их основе.

Задачи исследования:

синтез соединений с биологически активными свойствами на основе оксибензойных кислот, аминокислот и катионов металлов;

исследование свойств синтезированных веществ и влияния различных факторов на реакцию;

разработка эффективного метода получения солей амидов, синтезированных на основе гидроксибензойных кислот и аминокислот, и катионов металлов;

изучение влияния ионов металлов на молекулярные свойства и биологическую активность;

определение актибактериальных свойств синтезированных соединений;

синтез и разработка технологии амидов оксибензойных кислот на основе аминокислот.

Объектом исследования являются изомеры гидрокобензойных кислот, аминокислот (глицин, α-аминопропион, γ-аминомаслянная кислота), катионы металлов, расворы неорганических и органических солей.

Предметом исследования является определить высокоэффективный способ получения амидных солей, позволяющий ускорить процесс синтеза, определить биологическую активность путем изучения функциональности солей под влиянием различных органических фрагментов и ионов металлов.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы методы ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии, дифференциально-термический анализ, определение биологической активности, квантово-химические(РМЗ, MNDO-3) полуэмпирические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Доказано, что изомеры гидроксибензойной кислоты - глицин, α-аминопропион-, γ -аминомасляная кислота на основе растворителей ДМФА, ацетонитрила и диметилового эфира при низких температурах 0-5°С образуют амиды гидроксибензойной кислоты с выходом 78 - 93%;

амиды оксибензойных кислот и катионы натрия, калия, кальция, железа, никеля, кобальта, цинка, хрома основаны на образовании солей с выходом 81 - 97% в обезвоженных условиях;

определена биологическая активность амидов гидроксибензойной кислоты с включенными в молекулу катионами металлов в отношении бактерий Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Escherichia coli и Streptococcus faecalis (Enterococcus spp) и доказано их эффективное действие в повышении плодородия почвы;

амиды гидроксибензойной кислоты, содержащие в молекуле катионы натрия, калия и железа позволяют снизить заболеваемость семян фузариозным увяданием на 5, 9,5 и 10,2 % и повысить урожайность на 2,60, 2,78 и 3,01 ц/га;

Разработана технология получения амидных производных из оксибензойной кислоты и аминокислот.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложен эффективный метод получения соединений с заданной физико-химической и биологической активностью на основе гидроксибензойных кислот, аминокислот и катионов металлов;

изучено влияние включения ионов металлов в состав синтезированных соединений на их биологическую активность, созданы соединения, проявляющие антибактериальные свойства;

создана технология получения производных амидов из гидроксибензойных кислот и аминокислот.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждена физико-химическими (ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия), гравиметрическими и другими методами исследования, результаты, полученные с помощью спектральных методов, объясняются тем, что они проверены в современных компьютерных программах HyperChem, Gaussian и ChemDraw Ultra.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований объясняется введением в состав органических молекул функциональных групп, определением оптимальных условий синтеза органических солей с заданными свойствами, усилением фармакологического действия молекул, созданием научной основы получения веществ с антибактериальными свойствами путем введения ионов металлов в состав получаемых солей.

Практическая значимость результатов исследований заключается в разработке технологии получения биологически активных веществ нового поколения с использованием амидных солей при введении катионов металлов в органические соединения.

Внедрение результатов исследований. На основании собранных научных результатов по созданию технологии получения амидных производных из оксибензойной кислоты и аминокислот и определению антибактериальных свойств новых видов композиций, полученных на их основе:

железо (III) и цинковая соль 2-(2-гидроксибензамидо) ацетамидо) этановой кислоты внедрена в практику в качестве активатора роста растений в хозяйстве «Зухро Агро» Гиждувонского района Бухарской области (справка № 04/22-04/4636 от 14.06.22 года Министерства сельского хозяйства). В результате при увеличении количества хлорофилла в листьях хлопчатника происходило утолщение листовой пластины, снижение пораженности насекомыми, ускорение созревания стручков на 3,5-5,6% и повышение урожайности на 2,6-3,0 ц/га;

железо (III) и цинковая соль (2-(2-гидроксибензамидо)-ацетамидо) этановой кислоты внедрена в практику в качестве активатора роста растений в хозяйстве «Зухро Агро» Гиждувоного района Бухарской области (справка № 04/22-04/4636 от 14.06.22 года Министерства сельского хозяйства). В результате удалось создать препарат, ускоряющий прорастание семян и рост хлопчатника, против болезней увядания и гумоза.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По результатам диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 научных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских (PhD) диссертаций, в том числе 2 зарубежных и 4 республиканских научных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованной литературы, приложения. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИСЕРТАЦИИ

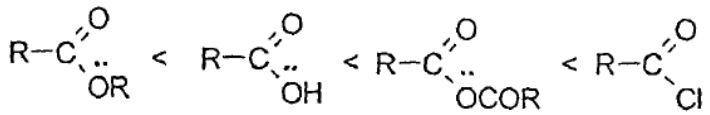
Во введение обоснованы актуальности и необходимости исследования, описываются цели и задачи, объекты и предметы исследования, соответствие приоритетам науки и техники республики, научная новизна и практические результаты исследования. Описаны научная и практическая значимость результатов, информация о структуре опубликованных научных работ и диссертаций.

В первой главе озаглавленной «**Синтез производных гидроксибензойной кислоты**», дается всесторонний анализ тенденций развития химии оксибензойных кислот, перспективы развития исследований в области биологически активных веществ и современное состоянии.

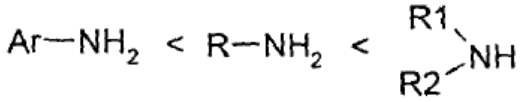
«**Физико-химические свойства амидов, образованных на основе оксибензойных кислот и аминокислот и их солей»** главе включает физико-химические параметры и характеристики исходных материалов, При изучении структурной активности соединений амидов и солей гидроксибензойных кислот показаны квантово-химические методы и причины комплексообразования.

В главе «**Синтез амидов и их солей на основе аминокислот оксибензойных кислот и анализ их строения**» приводятся синтез амидов оксибензойных кислот и аминокислот, способы получения солей, анализ состава синтезированных соединений, а также методика эксперимента. Отражено изучение их физико-химических свойств и квантово-химический анализ веществ.

Получение амидных соединений происходит в основном за счет образования связи между ацилом и аминогруппой в результате ацилирования аммиака, первичных и вторичных аминов. На активность ацилирующего агента влияет величина δ+ частично положительно заряженного атома углерода, реагирующего с атомом азота. Чем больше величина заряда на атоме углерода, тем легче реакция с нуклеофильной группы. Свойство ацилирования функциональных групп можно выразить следующим образом:



Реакционная способность аминов увеличивается с увеличением их действия, однако уменьшается с увеличением углеводородного радикала. Нуклеофильность аминов также изменяется по приведенной выше схеме как основная: алифатические амины имеют более высокую нуклеофильность, чем ароматические; вторичные амины обладают более высокой нуклеофильностью, чем первичные амины и аммиак:



Поскольку реакция взаимодействия аминов с галогенангидридами является необратимым процессом, соотношение реагентов следует брать близким к теоретическому. Как правило, в реакциях амидирования не требуется дополнительного катализатора, потому что сами избыточные амины действуют как катализаторы с основными свойствами. Однако в качестве катализаторов используют третичные амины, азотфиксирующие гетероциклические соединения, такие как N-алкилимидазол. Амиды гидроксибензойных кислот были получены действием аминокислот на хлоргидриды гидроксибензойных кислот. Реакция протекает относительно быстро и с высоким выходом.

Согласно научным исследованиям, амиды гидроксибензойных кислот синтезируются путем защиты фенольной группы, что затрудняет проведение синтеза. Для облегчения процесса синтеза использовали реакцию Шоттена-Баумана. При этом подтверждено, что физико-химические свойства амидов, синтезированных на основе оксибензойной кислоты и аминокислот, соответствуют данным, приведенным в литературе.

Для синтеза необходимых веществ использовали следующие методы.

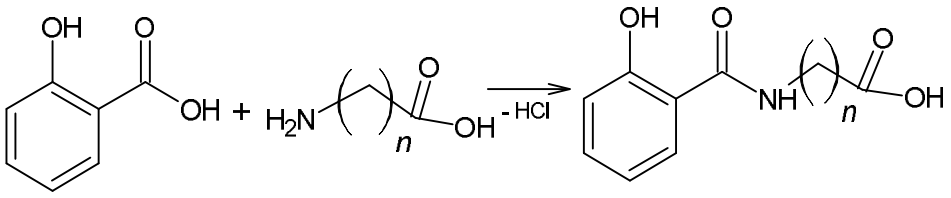
Метод 1

Аминокислоту добавляют к хлоргидриду гидроксибензойной кислоты при температуре 0-5 ℃ в течение 1,5-2 ч с получением соответствующего амида. Смесь перемешивают еще 1,5 часа с поддерживанием нейтральной среды. Полученную смесь выливают на лед и добавляют раствор соляной кислоты до pH=5,0. При этом образуется белый осадок.

Метод 2

Для получения соответствующего амида раствор аминокислоты в органическом растворителе (ацетонитрил, диметилэфир, диэтиловый эфир, этилацетат) добавляют к хлоргидриду гидроксибензойной кислоты при температуре 0-5 ℃ в течение 1,5-2 часов. Смесь перемешивают еще 1,5 часа для с поддерживанием нейтральной среды. Полученную смесь выливают на лед и добавляют раствор соляной кислоты до pH=5,0. При этом образуется белый осадок.

Схему синтеза амидов оксибензойных кислот с аминокислотами можно записать следующим образом:



где n = 1-3.

Выход синтезированных веществ составил 78-93%.

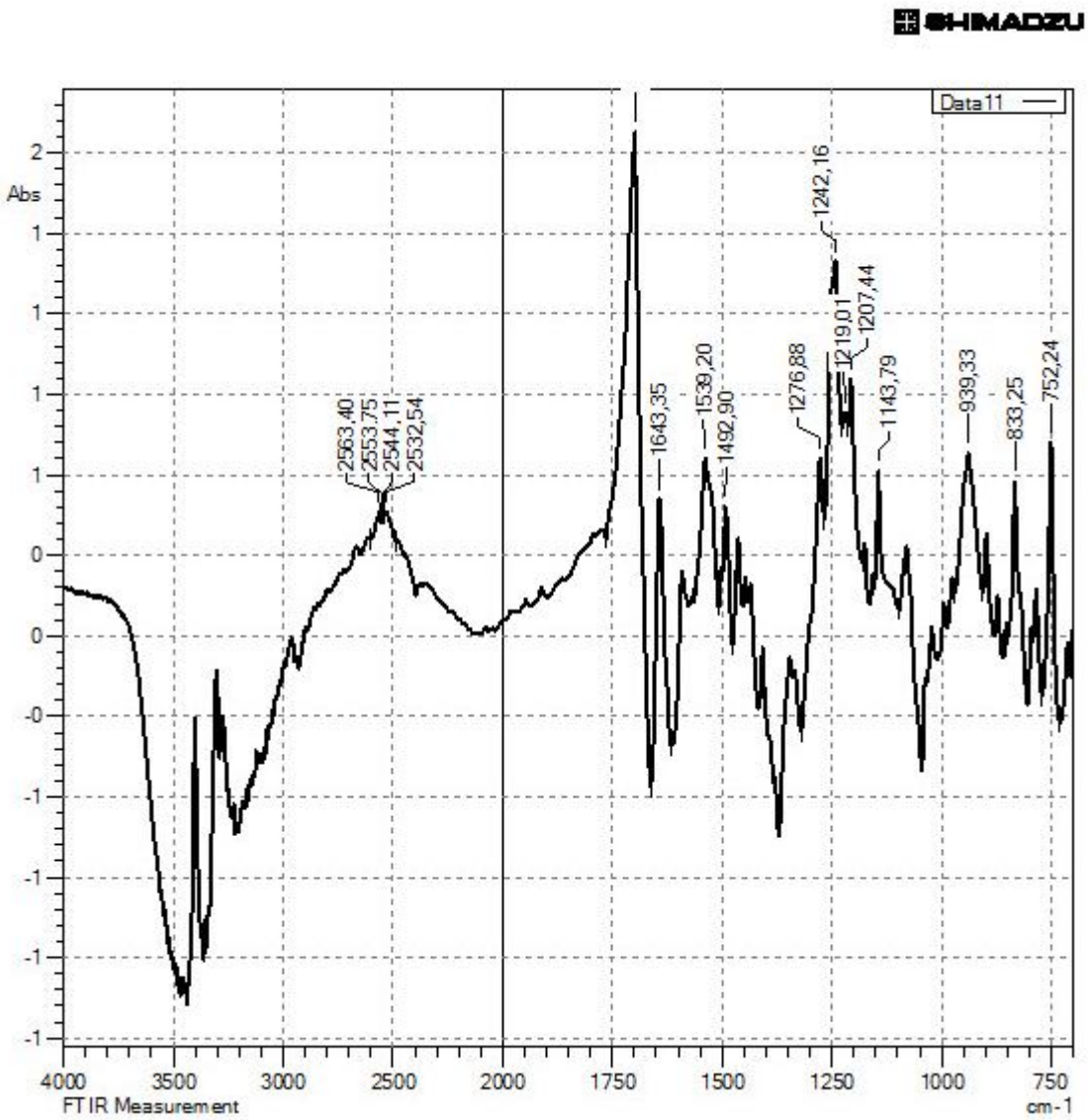
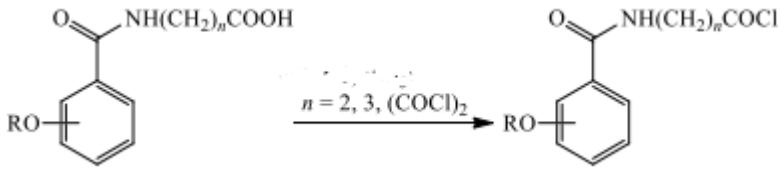


Рис. 1. ИК-спектр (2-гидроксибензамидо) этановой кислоты

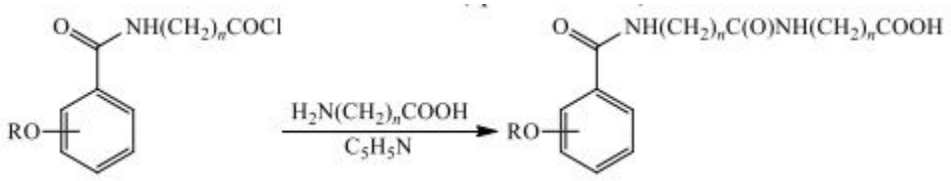
В ИК спектре (2-гидроксибензамидо) этановой кислоты (рис.1) наблюдалось амидная группа (-CO-NH-) в виде двух острых пиков в области 3448 и 3380 см$^{-1}$, гидроксидная группа (-OH) широкий пик в области 3220 см$^{-1}$, группа CH_2 наблюдалась в области 2936 см$^{-1}$, в области 1670, 1621 см$^{-1}$ (C = C), -C_6H_5 в области до 1512, 1477 см$^{-1}$. Также для определения структуры вещества была проведена ЯМР спектроскопия в частоте 300 MHz, при этом мультиплеты наблюдались при 7,01-7,78 Гц (4H, ароматические H), 3,96 Гц (1H, CH_2).

Из полученных амидов также были синтезированы диамиды. Схему синтеза можно написать следующим образом:

1



2



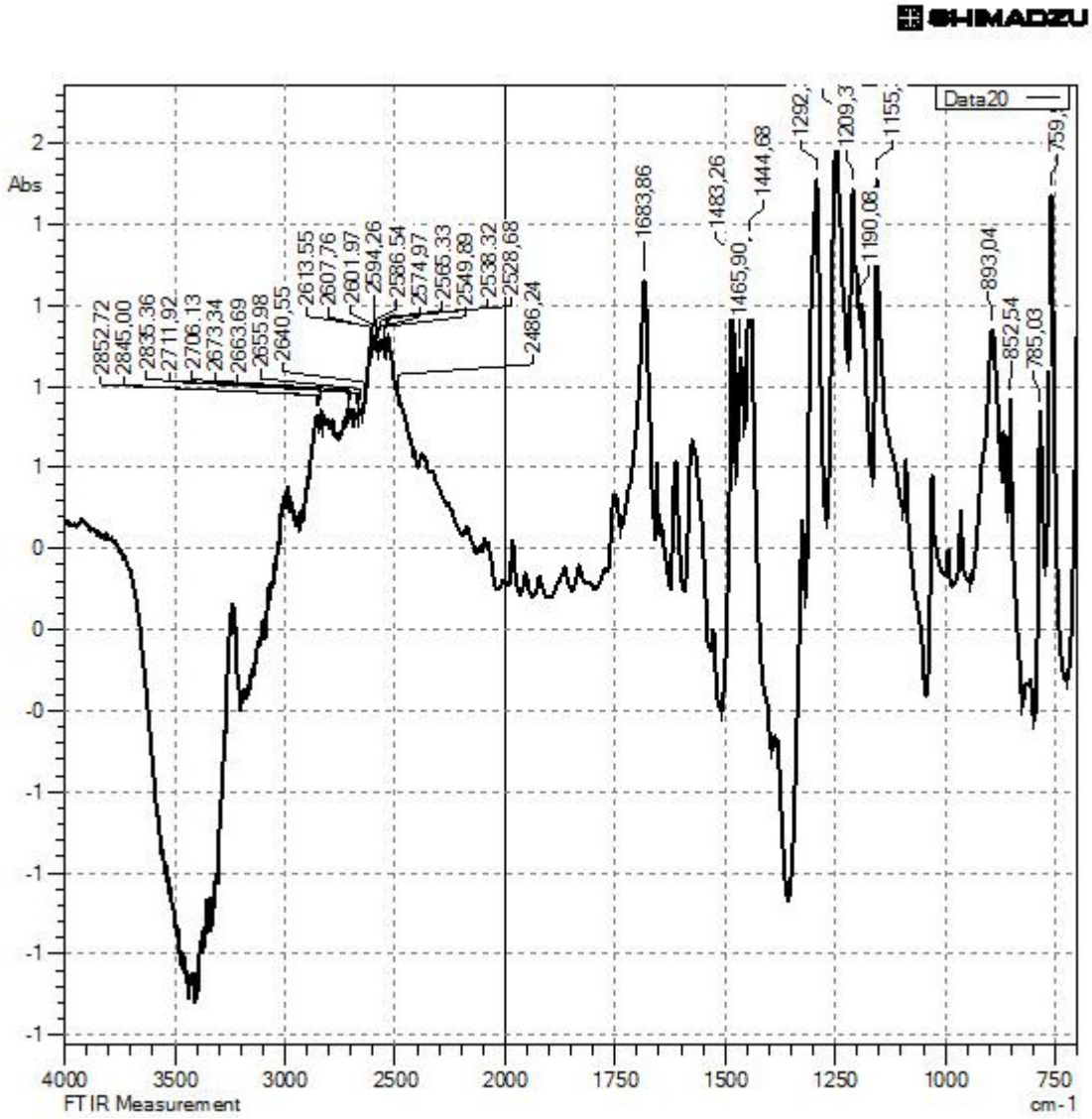


Рис.2. ИК-спектр [2-(2-гидроксибензамидо)ацетамидо] этановой кислоты

В ИК спектре [2-(2-гидроксибензамидо)ацетамидо]этановой кислоты (рис. 2) наблюдается пик амидной группы (-CO-NH-) в 3474 и 3410 см$^{-1}$, пик гидроксильной группы (-OH) в области 3205 см$^{-1}$, а группа CH_2 в области 2918 см$^{-1}$, в области 1618, 1590 см$^{-1}$ (C=C), в области 1503 см$^{-1}$ до -C_6H_5.

Молекулы производных салициловой кислоты, имеющие амидные и эфирные связи и составе имеящие калий и натрий, легко расщепляются ферментами в организме человека и хорошо растворяются. При этом введение в синтезированную молекулу катионов щелочных и щелочноземельных металлов увеличивает их растворимость в воде. Кроме того, сам катион может обладать

самостоятельным фармакологическим действием, что позволяет создавать удобную с фармакологической точки зрения форму (порошок, таблетка). Исходя из этого, можно предположить, что такие молекулы могут оказывать самостоятельное фармакологическое действие на организм человека или усиливать одну из функциональных групп.

С учетом этого в молекулу синтезированных амидов были введены атомы калия и натрия. Кроме того, получены комплексные соли с металлами железа, цинка, кобальта и никеля для повышения биологической активности амидов гидроксибензойных кислот.

Исследования показали, что натриевые и калиевые соединения производных гидроксибензойной кислоты получают добавлением производных гидроксибензойной кислоты к водным растворам гидроксидов натрия и калия при комнатной температуре. Образовавшийся в ходе реакции продукт гидролизуется в водной среде, что приводит к низкому выходу соли. Сведения о солях амидов гидроксибензойных кислот приведены в нескольких литературе. Изучены лишь некоторые соли с металлами лития и натрия.

Недавние исследования показали, что для получения литиевых солей органических кислот применяли гидроксид лития или карбонаты или сульфатные соли были получены с выходом 60% за 6 часов. С целью увеличения выхода солей органических кислот с металлами и сокращения времени реакции предложен способ получения амидных солей гидроксибензойных кислот с аминокислотами.

Учитывая гидролиз солей в водном растворе, для увеличения выхода калиевых и натриевых солей амидов гидроксибензойных кислот вместо гидроксидов металлов использовали их этилаты. Синтезированные вещества растворяли в бензоле, добавляли этилаты калия и натрия и нагревали при 90-100°С в течение 15-20 мин. По окончании реакции растворитель удаляют, оставшуюся соль промывают этанолом и сушат. Выход солей составил 81-97% (табл. 1). В предлагаемом способе выход амидных солей оксибензойных кислот с аминокислотами высокий. Для обнаружения ионов калия и натрия в полученных солях использовали ионоселективные электроды.

Также соли синтезированных амидов были синтезированы и с некоторыми d-металлами. На сегодняшний день комплексы цинка с металлом и аминокислотой получены двумя способами:

1) реакция соответствующей аминокислоты с водной суспензией гидроксида цинка;

2) добавлением аминокислоты в водный раствор хлорида цинка.

Выбор метода зависел от свойств соединений. Следует отметить, что каждый метод был выбран таким образом, чтобы последние комплексы цинка (II) не содержали противоионы, такие как ионы хлорид или нитрат.

Если сравнивать два метода, то первый метод удобен, если образующийся комплекс растворим в воде. Это связано с тем, что в результате реакции образуются комплексные соединения и вода в качестве продуктов. То есть не содержит загрязняющих продукт примеси. Если рассматривать второй метод, то в нем в качестве примеси образуется соль щелочного металла, т.е. хлорид,

который хорошо растворяется в воде.

Таблица 1

Физико-химические свойства солей амидов гидроксибензойных кислот с аминокислотами

Общая формуа соли	выход, %	Теоретическое количество метлла, %	Количество метлла на практике, %	Температура плавления	Температура разложения	Шифр
$C_9H_7NK_2O_4$	91	28,8	28,83	210-212		XIII
$C_9H_7NNa_2O_4$	97	6,71	6,77	325	325	XIV
$C_{11}H_{11}NK_2O_4$	81	26,10	26,13	219-221		XV
$C_{11}H_{11}NNa_2O_4$	92	17,18	17,20		291-292	XVI
$C_9H_7NK_2O_4$	86	28,77	28,81	255-257		XVII
$C_9H_7NNa_2O_4$	90	19,22	19,24		315-316	XVIII
$C_{11}H_{11}NK_2O_4$	82	26,07	26,11	219-221		XIX
$C_{11}H_{11}NNa_2O_4$	89	17,20	17,22		318	XX
$C_9H_7NK_2O_4$	85	28,78	28,81	255-257		XXI
$C_9H_7NNa_2O_4$	91	19,22	19,24		336	XXII
$C_{11}H_{11}NK_2O_4$	87	26,11	26,12	215-217		XXIII
$C_{11}H_{11}NNa_2O_4$	89	17,19	17,22		295-296	XXIV

На наш взгляд, этим методом целесообразно получать нерастворимые в воде комплексные соединения, так как если полученные комплексные соединения будут в виде осадков, то их будет легче очистить от водорастворимого хлорида. Если полученный комплекс является водорастворимым, то хлорид щелочного металла также остается в растворе полученного комплекса и его трудно отделить, поэтому приходится использовать дополнительные растворители. Это в свою очередь увеличивает стоимость получаемого вещества и требует дополнительных экономических затрат.

Поэтому для получения соединений амидов оксибензойных кислот с металлами сначала получали гидроксиды некоторых металлов. При этом гидроксиды получали по стандартной методике, при добавлении раствора едкого натра к соответствующим солям, рассчитанным по соответствующим мольным отношениям, исходя из валентности металла. Полученные осадки после декантации отфильтровывали, обрабатывали небольшим количеством гидроксида аммония на фильтре Шотта. Затем его промывали несколькими порциями дистиллированной воды, нагретой до 40-50 °С. Целью промывки подогретой дистиллированной водой является смывание водорастворимых солей с осадка и удаление остатков аммиака.

При воздействии растворов гидроксида кальция и магния были получены соединения гидроксибензойных кислот с глицином, аланином и ГАМК (I-XII) в

виде белого осадка.

При реакции с катионом железа (III) образовался раствор фиолетового цвета характерной качественной реакции для группы –OH фенолов. Это означает, что в амидах синтезированных оксибензойных кислот группы –COOH и –NH– непосредственно не реагируют.

Соответствующие реакции были проведены также с катионами никеля, кобальта, цинка, хрома. При этом были получены соединения в виде соответствующих осадков.

Методом Жоба был также изучен состав образующихся солей. Для этого проводили УФ-спектроскопию исходя из определенных соотношений полученных растворов солей. В полученном спектре видны 2 кривые поглощения при 235 и 300 нм. На рис. 3 представлены УФ-спектры различных соотношений 3-(2-гидроксибензамида) пропановой кислоты с катионом Fe^{3+} при 300 нм, можно заметить, что пик поглощения также увеличивается с увеличением концентрации 3-(2-гидроксибензамидо)пропановой кислоты. Это означает, что цвет раствора меняется от светло-фиолетового до темно-фиолетового, а соотношение катиона и амида в соли не меняется.

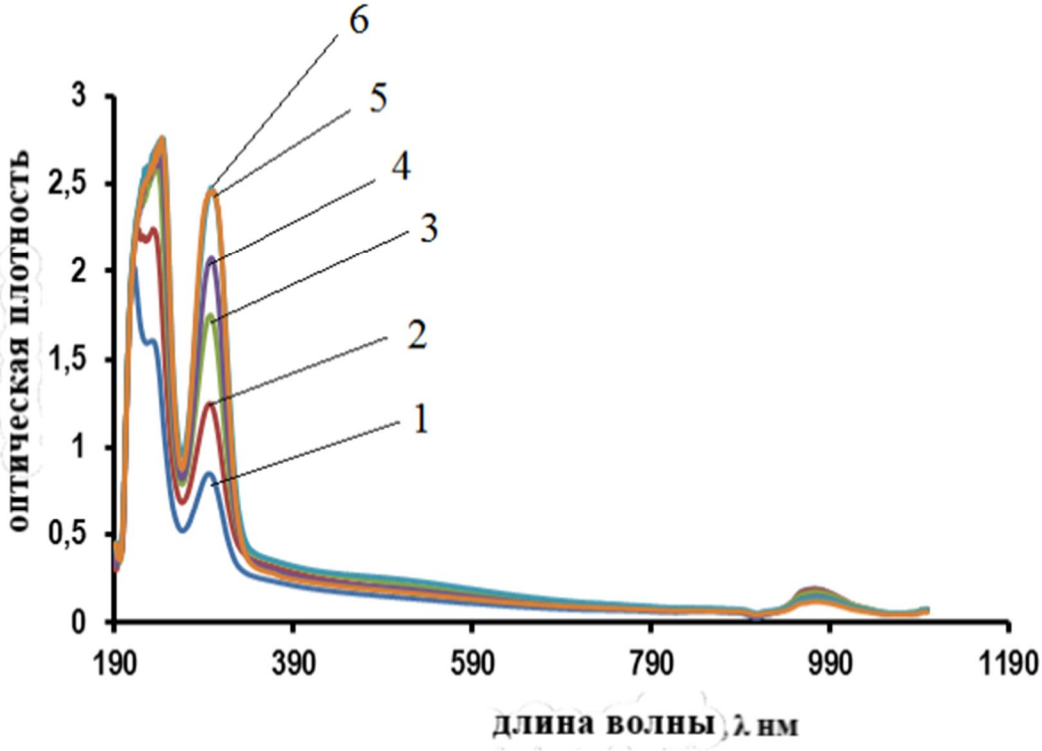


Рис. 3. УФ-спектр, полученный в различных соотношениях катиона Fe^{3+} с 3-(2-гидроксибензамидо)пропановой кислоты

Производные гидроксибензойных кислот обладают различными свойствами в зависимости от содержащихся в них молекул или функциональной группы, и необходимо определить, в каких растворителях они растворимы, так как они являются промежуточными продуктами при получении лекарственных средств. Причина в том, что с точки зрения фармацевтического производства целесообразно использовать обычные растворители с целью экономии промежуточных продуктов и удешевления последующих процессов синтеза.

Примерами таких растворителей являются вода, этилацетат, этанол и другие. Вода, этанол и различные масла обычно используются в качестве растворителей в фармацевтике. В живых организмах растворителями лекарств являются вода и липиды.

Для определения различной активности лекарственных средств необходимо нахождение свойства прохождения через гематоэнцефалический барьер. Это напрямую связано с липофильностью (Log*P*) и молекулярной полярной поверхностью (TPSA). Вещества с высокой липофильностью Log*P* (3,5-6) и малой величиной TPSA (TPSA <60) легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Если липофильность низкая, а площадь молекулярной полярной поверхности велика, действие препарата будет длительным и проявляет такие свойства, как противовоспалительное, антибактериальное, жаропонижающее. Например, если проанализировать вещества, широко используемые в медицине: для салициловой кислоты Log*P* (1,87) и TPSA (57,53); для ацетилсалициловой кислоты (АСК) Log*P* (1,43) и TPSA (63,60); для парацетамола Log*P* (0,68) и TPSA (49,33); для стрептоцида Log*P* (-2,29) и TPSA (86,19); для нитроксолина Log*P* (1,89) и TPSA (78,94); для диклофенака Log*P* (4,57) и TPSA (49,33). Для сравнения и анализа с известными препаратами из синтезированных веществ были отобраны вещества для рсчета физико-химических свойств. Для расчета Log*P* и TPSA использовалось онлайн-программное обеспечение Molinspiration Cheminformatics Software.

Таблица 2

Величины Log*P* и TPSA амидов гидроксибензойной кислоты

Шифр	Log*P*	TPSA
V	- 1,04	86,62
IX	- 1,01	86,62
IV	- 0,44	115,72
I	- 0,05	86,6
VI	0,14	86,62
X	0,17	86,6
VII	0,41	86,6
II	1,14	86,62
III	1,41	86,62

Расчеты Log*P* варьировались от -1,04 до 1,41, а TPSA - от 86,6 до 115,72, что указывает на низкую липофильность и умеренную скорость пересечения гематоэнцефалического барьера. Исходя из этого по сравнению с величинами существующих препаратов, можно прогнозировать, что синтезированные вещества проявляют антибактериальные, жаропонижающие и противовоспалительные свойства. В прохождении лекарственных перпаратов содержащие остатки аминокислот и амнокислот через гематоэнцефалический барьер участвуют специальные транспортеры. Таким образом, амиды и соли

металлов, синтезированные на основе гидроксибензойных кислот, могут проявлять такие свойства, как антибактериальные, противовоспалительные, жаропонижающие и применяемые при заболеваниях нервной системы лекарственные средства.

Для прогнозирования спектров биологической активности синтезированных веществ использовали веб-ресурс PASSOnline (Prediction of Activity Spectra for Substances). В этом случае Pa – величина активности, Pi – величина инактивности.

При анализе веществ по прогнозу обнаружены преимущественно высокая вероятность ингибитора метилентетрогидрофолатредуктазы (NADPH), ингибитор протеиндисульфидредуктазы (глутатион), лечение фобий, агонист целостности мембраны и ингибитор монодегидроаскорбат редуктазы (NADH). Это указывает на то, что аминокислотный остаток в молекулах проявляет более высокую активность, чем остаток гидроксибензойной кислоты. Параллельно проведены расчеты для прогнозирования спектров биологической активности солей кальция, магния, кобальта, никеля, цинка и хрома. В этом анализе была обнаружена потенциальная активность как противовоспалительная, системное лечение красной волчанки, лечение сахарного диабета, лечение заболеваний связанных с фобией, антигистаминные, антиишемические, лечение церебральных заболеваний и связывание кислорода с вероятностью 80,3-97,2%. Результаты расчетов показывают, что после введения в молекулы металлов в некоторых молекулах наблюдалось радикальное изменение активности. То есть было отмечено, что металлы повышают активность оксибензойных кислот по отношению к аминокислотам, проявляя совершенно новые свойства.

Были проведены эксперименты на основе стандартных методик по изучению действия синтезированных соединений на бактерии и грибки. Растворы синтезированных соединений замачивали в бумажных дисках и инкубировали в течение суток при температуре 37 ℃ в чашках Петри с бактериальной средой. После инкубации измеряли диаметр зон задержки роста микроорганизмов. Опыты проводились в лаборатории кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Бухарского государственного медицинского института.

С целью изучения антагонических свойств препарата на среду Мюллера-Хинтона высевали 4 культуры бактерий методом газона:

Staphylococcus aurlus (№1); Escherichia coli (№2); Salmonella spp (№3); Streptococcus faecalis (Enterococcus spp) (№4)

Уровень мутности культуры приравнивали к ампуле со стандартным уровнем мутности 5 единиц. Растворы испытуемых веществ замачивали в 2-слойных дисках из фильтровальной бумаги. Культивированные диски, посаженные газонным способом, насыпали на поверхность на расстоянии 3 см друг от друга и помещали в термостат 37 ℃ на 24 часа.

При этом рост бактерий вокруг дисков прекращался на определенном диаметре. В культуре Staphylococcus aureus, рост бактерий вокруг дисков, вымоченных в растворах пропановой кислоты 3-(2-гидроксибензамидо) и (2-гидроксибензамидо)этановой кислоты, незначителен, что свидетельствует о

высокой чувствительности культуры к данному веществу. Также было замечено, что антагенность других веществ в диске была относительно низкой, тогда как в других дисках она была очень высокой. Это свидетельствует о высокой чувствительности культуры к веществу.

Также были идентифицированы вещества, проявляющие высокую активность в отношении бактерий Salmonella spp. Это, в свою очередь, свидетельствует о том, что антибактериальные свойства этих веществ востребованы с медицинской точки зрения и могут быть использованы в качестве антагонистических препаратов.

Таблица 3

Активность микроорганизмов по отношению к синтезированным веществам

№	Шифр соединения	Название микроорганизма, диаметр зон задержки роста			
		Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Salmonella spp	Streptococcus faecalis (Enterococcus spp)
1	VI	10 ±0,15	-	5 ± 0,15	5 ± 0,12
2	XXV	8 ± 0,07	-	20 ± 0,17	9 ± 0,15
3	XXVII	-	20 ± 0,08	28 ± 0,08	-
4	XXVIII	-	10 ± 0,107	15 ± 0,12	0,5 ± 0,09
5	XIII	12 ± 0,11	15 ± 0,115	21 ± 0,105	20 ± 0,11

Из данных, представленных в табл. 3, наибольшую активность в отношении всех бактерий показали вещества XIII, в отношении Salmonella sp вещество XXV, в отношении Escherichia coli и Salmonella spp вещество под шифром XXVII. Также, вещество VI, не содержащее ионов металлов, проявляет низкие антагонистические свойства, что указывает на то, что остаток оксибензойной кислоты в молекуле обладает более высокой активностью, чем остаток аминокислоты. После введения к веществу VI ионов железа соединение проявило активность в отношении Salmonella sp, что, в свою очередь, свидетельствует об изменении биологической активности молекулы и о том, что металл также проявлял самостоятельное свойство, позволяющее наблюдать синергизм между органической молекулой и металлом.

Эксперименты показали, что среди синтезированных веществ умеренную активность проявляют 3-(2-гидроксибензамидо)пропановая кислота, калиевая соль [4-(ацетиокси)бензамидо]этановой кислоты, (4-гидроксибензамидо)этановая кислоты, высокую активность проявляют

динатриевая соль (2-гидроксибензамидо) этановой кислоты и марганцевая (II) соль (3-(2-гидроксибензамидо)) пропановой кислоты. А также после введения в молекулы иона металла активность веществ менялась, при этом антибактериальная активность одних веществ увеличивалась, а других уменьшалась.

Мы объяснили этапы технологического процесса получения новых синтезированных веществ следующим образом: приготовление веществ, синтез вещества, выделение полученного вещества, очистка, сушка, упаковка готового продукта.

Технологическая схема получения амидов, образованных оксибензойными кислотами с аминокислотами, представлена на рисунке 4. Гидроксибензойную кислоту и ДМФА, оксалилхлорид в необходимом количестве помещают в простой реактор с механической мешалкой.

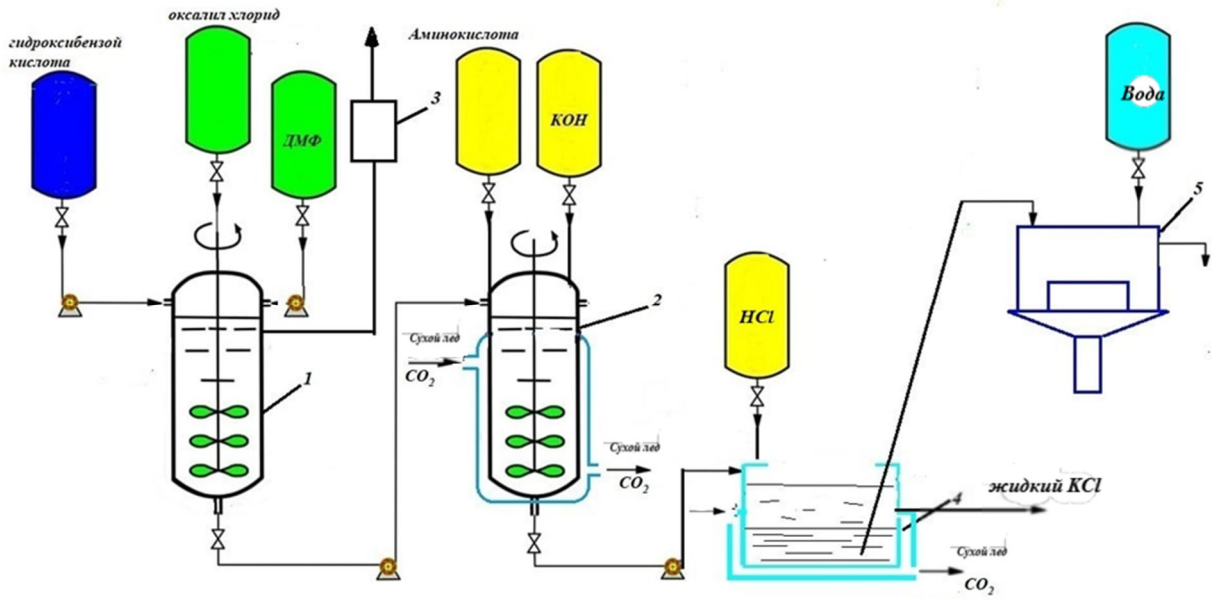


Рис. 4. 1 – простой реактор с механической мешалкой, 2 – реактор с рубашкой с механической мешалкой, 3 – вакуумный компрессор, 4 – восходящий элеватор густой фазы, 5 – специальная емкость для очистки воды

Вещества, помещенные в реактор, перемешивают и нагревают при температуре 298-303 К в течение 1 часа. Затем смесь промывают в реактор с рубашкой с механической мешалкой. В течение 1,5-2 часов с помощью специальной емкости добавляют раствор аминокислоты. Смесь перемешивают еще 1,5 часа и поддерживают нейтральную среду. Реакционную массу сливают в специальную емкость с холодной ледяной водой и добавляют раствор соляной

кислоты до pH = 5,0 . Образуется белый осадок. Осажденная масса через восходящий элеватор направляется в специальную емкость, промывается водой, высушивается и упаковывается. Выход продукта 78-93%.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Впервые синтезированы амиды изомерных оксибензойных кислот с аминокислотами (глицин, аланин, 4-аминомасляная кислота) и соли на их основе. Строение новых веществ подтверждено методами ЯМР, ИК-, УФ-спектроскопии.

2. Исследованы природа растворителей (ДМФА, ацетонитрил, диметиловый эфир, вода), температура и продолжительность реакции при синтезе амидов оксибензойных кислот. В результате исследований достигнуто увеличение выхода продукта до 78-93%.

3. Установлено, что соли амидов оксибензойной кислоты, полученные с металлами натрия и калия, гидролизуются в водной среде. В результате был рекомендован способ извлечения соли с высоким выходом (81-97%) в безводной среде.

4. Впервые изучены бактериоцидные свойства синтезированных амидов и солей гидроксибензойной кислоты и подтверждено их применение против бактерий.

5. Фунгицидную активность синтезированных соединений испытывали на контрольном участке хозяйства «Зухро Агро». Заболеваемость фузариозным увяданием на контроле в хозяйстве «Зухро Агро» на контроле составила 15 %, а при использовании синтетических препаратов составила – 10 %; 5,5 и 4,8% (достигнуто снижение заболеваемости на 5; 9,5 и 10,2%) и урожайность по сравнению с контролем; Это позволило увеличить производительность на 2,60, 2,78 и 3,01 ц/ч.

6. Разработана классификация синтеза и технология получения амидов на основе образованных оксибензойных кислот и аминокислотами.

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES DSc.03.30.2019.T.04.01 UNDER TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE

BUKHARA ENGINEERING AND TECHNOLOGY INSTITUTE

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

BAHROMOV HASAN KAYUMOVICH

OBTAINING AND PROPERTIES OF ORGANIC SALTS WITH DESIRED PROPERTIES (FROM AMINO ACIDS AND AMIDES OF HYDROXYBENZOIC ACIDS)

02.00.14 – Technology of organic substances and materials based on them

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON CHEMICAL SCIENCES

Bukhara-2023

The theme of dissertation of doctor of philosophy (PhD) on the chemical sciences was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2021.2.PhD/K404.

The dissertation has been carried out at the Institute of General and Inorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

The abstract of dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (abstract)) on the Scientific Council website www. (ik-kimyo.nuu.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziyonet.uz)..

Scientific advisor: **Niyazov Laziz,**
doctor of phylosophy in physics and mathematics, docent

Official opponents: **Abdushukurov Anvar,**
doctor of chemical sciences, professor

Vapoev Khusniddin,
doctor of chemical sciences, docent

Leading organization: **Fergana polytechnic Institute**

The defense will take place on «_____» 2023 in «_____» at the meeting of Scientific Council DSc.03.30.2019.T.04.01 at the Tashkent chemical-technological institute (Address: 100011, Uzbekistan. Tashkent. A.Navoi street. 32. Phone: (+998 71) 244-79-21: fax: (+998 71 244-79-17; E-mail: tkti_info@edu.uz.

The doctoral dissertation can be reviewed at the Informational Resource Centre of Tashkent chemical-technological institute under _____ (Address: 100011. Uzbekistan, Tashkent. A. Navoi street. 32. Phone.: (+998 71) 244-79-21).

The abstract of the dissertation has been distributed on «_____» 2023

Protocol at the register dated «_____» 2023

S. Turobjonov
Chairman of the scientific Council
on awarding scientific degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor

Kh. Kodirov
Scientific Secretary of the scientific Council for
awarding the scientific degrees
Doctor of Chemical Sciences, professor

G. Rakhmonberdiev
Chairman of the Scientific Seminar at the
Scientific Council for the Award of the scientific Degrees,
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (the abstract of PhD thesis)

The aim of research work. Create a technology for obtaining amide derivatives of hydroxybenzoic acids and amino acids and to determine the antibacterial properties of new compounds obtained based on them.

The objects of research work. of hydrocobenzoic acids, amino acids (glycine, α-aminopropion-, γ-aminobutyric acids), metal cations, inorganic and organic salts.

The scientific novelty of the research work is as follows:

hydroxybenzoic acid isomers - glycine, α-aminopropion, γ-aminobutyric acids based on solvents DMFA, acetonitrile and dimethyl ether, at low temperatures of 0 - 5° C, it has been proven that hydroxybenzoic acid amides can be formed with a yield of 78 - 93%;

amides of hydroxybenzoic acids and cations of sodium, potassium, calcium, iron, nickel, cobalt, zinc, chromium are based on the formation of salts with a yield of 81-97% in dehydrated conditions;

the biological activity of hydroxybenzoic acid amides with metal cations included in the molecule against Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Escherichia coli and Streptococcus faecalis (Enterococcus spr) bacteria was determined, and their effective effect on increasing soil fertility was proven;

hydroxybenzoic acid amides containing sodium, iron and zinc cations in the molecule reduce fusarium wilt disease by 5, 9.5 and 10.2% and increase productivity by 2.60, 2.78 and 3.01 centners per hectare;

A technology for obtaining amide derivatives from hydroxybenzoic acid and amino acids has been developed.

Implementation of the research results. Based on the collected scientific results on the creation of a technology for obtaining amide derivatives from hydroxybenzoic acid and amino acids and the determination of the antibacterial properties of new types of compositions derived from them:

iron (III) and zinc salts of 2-(2-hydroxybenzamido) acetamido) ethanoic acid was put into practice as a plant growth activator in the “Zukhro Agro” farm, Gijduvon district, Bukhara region (Certificate No. 04/22-04/4636 of 06.14.22 year of the Ministry of Agriculture). As a result, with an increase in the amount of chlorophyll in cotton leaves, a thickening of the leaf plate occurred, a decrease in insect infestation, an acceleration of pod ripening by 3.5-5.6% and an increase in yield by 2.6-3.0 q/ha;

iron (III) and zinc salt of 2-(2-hydroxybenzamido)-acetamido)ethanoic acid was put into practice as a plant growth activator in the “Zukhro Agro” farm of the Gijduvon district of the Bukhara region (Certificate No. 04/22-04/4636 dated 14.06. 22 year of the Ministry of Agriculture). As a result, it was possible to create a drug that accelerates the germination of seeds and the growth of cotton, against diseases of wilting and humosis.

The structure and volume of the dissertation. The content of the thesis consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a references and an appendix. The volume of the thesis is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
Список опубликованных работ
List of published works
I бўлим (I часть; I part)

1. Бахромов Х.К., Ниязов Л.Н. Квантово-химический расчет производной салициловой кислоты с пиримидином // Universum: химия и биология – 2020. – №. 3-2 (69). – С. 36-38. (02.00.00. №1)
2. Бахромов Х.К., Ниязов Л.Н., Гапуров У.У. 4-Гидроксибензой кислотанинг баъзи аминокислоталар билан ҳосилалари квант-кимёвий хоссалари // Фан ва технологиялар тараққиёти. – 2020. – № 4. – С. 74-78. (02.00.00. №11)
3. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К. Салицил кислота амиди тузининг аминобутан кислота билан синтези // Фан ва технологиялар тараққиёти. – 2020. – № 5. – С. 44-46. (02.00.00. №11)
4. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К. Салицил кислота ҳосиласи, унинг натрийли ва калийли тузлари синтези ҳамда хоссалари // Андижон давлат университети Илмий хабарномаси. – 2020. – №7 (51). – С. 28-38. (02.00.00. №13)
5. Ниязов Л.Н., Бахромов Х.К. Синтез производных гидроксибензойных кислот и их антибактериальная активность // Наманган давлат университети Илмий ахборотномаси. – 2020. – №12. – С. 69-73. (02.00.00. №18)
6. Bakhramov K.K., Niyazov L.N. Synthesis of 4-hydroxibenzoic acid derivatives with amino acids and their potential pharmacological properties // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences . – 2022. – №1-2 . – P. 24-27. (02.00.00. №2)

II бўлим (II часть; II part)

7. Ниязов Л.Н., Бахромов Х.К., Гапуров У.У. Квантово химическое исследование производных гидроксибензойной кислоты с аминокислотами / IV international scientific conference of young researches. – Baku, Azerbaijan. – 2020. – P. 245-246
8. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К., Гапуров У.У. 4-гидроксибензой кислотанинг ҳосилалари потенциал дори воситалари сифатида / I Республиканская научно-практическая конференция фармакологов с международным участием. – Бухара, Узбекистан. – 2020. – С. 159-160
9. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К., Гапуров У.У. Квантово-химическое исследование N-[8-(4-ацетоксибензоил)амино]каприлата калия / I Республиканская научно-практическая конференция фармакологов с международным участием. – Бухара, Узбекистан. – 2020 . – С. 160-161
10. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К., Солипризводных салициловой кислоты с некоторыми d-металлами / II Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения».– Бухара. – 2021 . – С. 152
11. Ниязов Л.Н., Брель А.К., Бахромов Х.К., Гапуров У.У., Каримов Ж.С. Синтез натриевой соли производной салициловой кислоты. / Международная научно-теоретическая конференция «Куатбековские чтения-1: Уроки Независимости». – Шымкент, Казахстан. – 2021. – С. 29
12. Бахромов Ҳ.Қ., Ниязов Л.Н. Салицил кислота амидларининг баъзи d-металлар билан комплекслари / ЎзР ФА академиги, профессор Парпиев Нусрат Агзамович таваллудининг 90 йиллик хотирасига бағишланган «Комплекс бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий конференцияси. – Тошкент. – 2021. – Б. 193

Автореферат “Фан ва технологиялар тараққиёти” журнали таҳририятида таҳрир қилинди

Бичими: 84x60 $^{1}/_{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 18/21.

Гувоҳнома № 851684.
«Tipograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй