

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН МАШИНАСОЗЛИК ИНСТИТУТИ

ҚИРҒИЗОВ ФАЗЛИДИН БАХТИЁРИВИЧ

**АЙРИМ ТҶИЙИНГАН БИР АСОСЛИ КАРБОН КИСЛОТАЛАРНИНГ
ПРОПАРГИЛ ЭФИРЛАРИ АСОСИДА 1,2,3-ТРИАЗОЛ ҲОСИЛАЛАРИ
СИНТЕЗИ ВА УЛАРНИНГ ХОССАЛАРИНИ ҶРГАНИШ**

02.00.03 – Органик кимё

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам**
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on
chemical sciences**

Қирғизов Фазлидин Бахтиёрович

Айрим тўйинган бир асосли карбон кислоталарнинг пропаргил
эфирлари асосида 1,2,3-триазол ҳосилалари синтези ва уларнинг
хоссаларини ўрганиш.....5

Қирғизов Фазлидин Бахтиёрович

Синтез и изучение свойств производных 1,2,3- триазолов на основе
пропаргилловых эфиров некоторых насыщенных одноосновных
карбоновых кислот.....21

Qirgizov Fazlidin Baxtiyorivich

Synthesis and study of the properties of 1,2,3-triazole derivatives based
on propargyl ethers of some saturated monobasic carboxylic acids.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works42

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН МАШИНАСОЗЛИК ИНСТИТУТИ

ҚИРҒИЗОВ ФАЗЛИДИН БАХТИЁРИВИЧ

**АЙРИМ ТЎЙИНГАН БИР АСОСЛИ КАРБОН КИСЛОТАЛАРНИНГ
ПРОПАРГИЛ ЭФИРЛАРИ АСОСИДА 1,2,3-ТРИАЗОЛ ҲОСИЛАЛАРИ
СИНТЕЗИ ВА УЛАРНИНГ ҲОССАЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

02.00.03 – Органик кимё

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/K388 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон машинасозлик институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.ik-kimyo.nuuz.uz) ва "Ziyouel" Ахборот-таълим порталида (www.ziyouel.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Абдугафуров Ибрагимджан Азизович кимё фанлари доктори, доцент
Расмий опонентлар:	Махсумов Абдулхамид Гофурович кимё фанлари доктори, профессор Маулянов Салихжан Алимжанович кимё фанлари номзоди, доцент
Етакчи ташкилот:	Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил "19" февраль соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (998 71) 227-12-24, факс (998 71) 246-53-21; 246-02-24 e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_13_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (998 71) 227-12-24, факс (998 71) 246-53-21; 246-02-24.

Диссертация автореферати 2022 йил «5» февраль кун тарқатилди.

(2022 йил «5», «02» даги 4 - рақамли реестр баённомаси).



А. Сманова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, к.ф.д., профессор
Д. А. Гафуропа
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ишчи котиби, к.ф.д.
К. Абдушукуров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
Раёонидаги илмий семинар
раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё миқёсида таркибида учта азот атомларини тутувчи беш аъзоли гетероциклик бирикмаларни синтез қилиш жадал суръатда ривожланмоқда, бунга сабаб улар ҳозирги кунда қишлоқ хўжалиги ва тиббиётда қўлланилаётган кўпгина препаратлар таркибига киради. Мана шундай бирикмалар қаторига синтетик 1,2,3-триазол ҳосилаларини киритиш мумкин. Шу сабабли органик кимё соҳасида олиб борилаётган илмий тадқиқотлар натижасида синтез қилинаётган 1,2,3-триазоллар орасида турли фармакологик фаол препаратларнинг кўпайиб бораётганлиги алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳон кимёгар ва фармаколог олимлар олдида турган муҳим масалалардан бири кам заҳарли потенциал фаол дори воситаларини синтез қилиш ва амалиётга жорий этишдан иборат. Бу муаммони ҳал қилишда молекуласида 1,2,3-триазол ҳалқаси тутган гетероциклик бирикмалар истиқболли эканлигини намоён қилмоқда. Шунинг учун 1,2,3-триазол ҳосилаларини мақсадли синтез қилиш, тузилишини аниқлаш, улар асосида самарали биологик фаол препаратлар яратиш бўйича илмий тадқиқотлар изчил олиб борилмоқда. Натижада яллиғланишга, сил, саратон ва қанд касаллигига қарши, иситма туширувчи, оғриқ қолдирувчи, бактерицид, фунгицид, инсектицид ва бошқа фойдали хусусиятларга эга бўлган рақобатбардош препаратлар аниқланмоқда.

Республикамизда дори воситалар яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Натижада рақобатбардош препаратларни синтетик органик кимё маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида “фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш” вазифалари белгилаб берилган. Бу борада триазолларнинг янги ҳосилаларининг мақбул синтез усулларини топиш, уларнинг тузилиши ва реакция қобилиятининг ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, самарали биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим амалий аҳамиятга эга ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси” 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ-3983-сон “Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805-сон “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм фан натижадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида”ги ва 2021 йил 13 февралдаги ПҚ-4992-сон “Кимё саноати корхоналарини янада ислоҳ қилиш ва молиявий соғломлаштириш, юқори қўшилган қийматли кимёвий маҳсулотларни ишлаб

чиқаришни ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари тўғрисидаги, шунингдек, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. Кимё, кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. 1,2,3-Триазоллар соҳасида тадқиқотлар XIX асрнинг иккинчи ярмида бошланган бўлиб, ҳозирги вақтда дунёнинг кўпгина мамлакатларида бу синф бирикмалари асосидаги изланишлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – Michaelom A., Devi E., Griss L., Xyusgen R., Sharpless B., Meldal M., Shravan V. K., Mishra Abdel-Wahab B. F., Hanan A. M., Ghada E.A., Heriz M.H., Mohammed I., Kadhim Z., Abbas H.K., Mahdi I.K ва Юрий М.Ш., Татьяна В.Б., Илья В.Е., Василий А. Б. ва бошқалар 1,2,3-триазол ҳамда уларнинг ҳосилаларининг синтези, модификацияси ҳамда биологик фаолликларини ўрганиш билан шуғулланган. Республикада мазкур йўналишда ўзбек олимлари А.Г. Махсумов, Н. Мадихонов, И.А. Абдугафуров, А.Ж. Джураев ва бошқалар ўз изланишлари билан 1,2,3-триазоллар синтези ва биологик фаоллигини аниқлаш муаммоларини ҳал этишга ўз хиссаларини қўшиб келмоқдалар.

Адабиётларда турли хил ўринбосарлар сақлаган 1,2,3-триазолларнинг самарали синтез усуллари, кимёвий ўзгаришлари ва турли биологик фаолликлари ўрганилган. Лекин тўйинган бир асосли карбон кислоталарнинг пропаргил эфирларига *пара*-азидобензой кислота таъсир эттириб 1,2,3-триазол ҳосилаларининг синтези ўрганилмаган ва адабиётларда бу ҳақида маълумотлар келтирилмаган. Шунинг учун тегишли азид ва алкинлар орасида ўзаро 1,3-диполяр циклобирикиш реакцияларини амалга ошириш, ўрганиш, маҳсулотлар тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш ҳамда янги биологик фаол бирикмалар яратиш нуқтаи назаридан мақсадга мувофиқдир.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университети илмий тадқиқот ишлари режасининг ОТ-Ф-7-56 “Фенол пропаргил эфирларининг изомеризациясини ўрганиш” мавзусидаги фундаментал (2017-2020 й.й.) лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тўйинган бир асосли карбон кислоталарнинг пропаргил эфирлари асосида 1,2,3-триазол ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг тузилишини исботлаш, кимёвий хоссалари ва биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

тўйинган бир асосли карбон кислоталарнинг пропаргил эфирлари ва *пара*-азидобензой кислотани ўзаро 1,3-диполяр циклобирикиши орқали 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарни синтез қилиш;

реакциянинг боришига, маҳсулотнинг унумига таъсир этадиган асосий омилларни аниқлаш ва 1,2,3-триазол ҳосилалари синтезининг мақбул шароитларини топиш;

синтез қилинган моддаларни колонкали хроматография ёрдамида ажратиш ва уларнинг тузилишини замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида тасдиқлаш;

4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг мураккаб эфирини синтез қилиш, 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг калийли, натрийли, кумушли ва темир (III) тузларини олиш;

синтез қилинган янги бирикмаларни биологик фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тўйинган бир асосли карбон кислоталар, пропаргил спирти, *пара*-аминобензой кислота, *пара*-азидобензой кислота ва улар асосида синтез қилинган маҳсулотлар танланган.

Тадқиқотнинг предмети *пара*-азидобензой кислотани тўйинган бир асосли карбон кислоталарга 1,3-диполяр циклобирикиш реакциясида қўллашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Нозик органик синтез ва муқобил синтез усуллари, ИҚ-, ¹H ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, хроматография (юпка қатламли (ЮҚХ) ва колонкали хроматография) ҳамда биологик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарининг синтези амалга оширилган ҳамда реакцияларнинг боришига таъсир этувчи омиллар аниқланган;

4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг селектив синтезини амалга оширишда қўлланилган катализаторларнинг қуйидаги $\text{Cu}_2\text{I}_2 > \text{Cu}_2\text{Br}_2 > \text{Cu}_2\text{Cl}_2$ қатор бўйича фаолликларининг камайиши аниқланган;

4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг сувда эрийдиган натрийли ва калийли тузлари олинган;

4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарини этил спирти билан этерификация реакцияси олиб борилганда бир вақтнинг ўзида мураккаб эфир ҳосил бўлиши билан бирга ацетил-оксиметил боғининг гидролизланиши натижасида 4-(4-(гидроксиметил) 1*H*-1,2,3-триазол 1-ил) бензой кислотанинг этил эфири ҳосил бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

1H-1,2,3-триазол ҳосилалари синтезида катализатор сифатида мис (I) галогенидлардан фойдаланилганда реакция селектив бориб, асосан, 1,4-изомер маҳсулотларнинг юқори унумларда ҳосил бўлиши аниқланган;

биологик фаоллигини ўрганиш мақсадида 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг сувда эрувчан натрийли ва калийли тузлари олинган;

олинган янги ҳосилаларнинг оғриқ қолдирувчи, иситма туширувчи, яллиғланишга ва қандли диабетга қарши фаолликлари аниқланган;

синтез қилинган 4-(4-(ацетоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислота ва 4-(4-(пропионоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг калийли тузлари буғдойни ҳосилдорлигини ошириш хусусиятига эга эканлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги. Замонавий ИҚ-, ¹H ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, хроматографик (юпқа қатламли (ЮҚХ) ва колонкали (КХ) хроматография), биологик ва бошқа тадқиқот усулларида олинган натижалар асосида ишончли тарзда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор тўйинган бир асосли карбон кислоталарнинг пропаргил эфирларига *para*-азидобензой кислотани 1,3-диполяр циклобирикиш реакцияси амалга оширилган, олинган 57 та янги моддалар 1H-1,2,3-триазоллар кимёсини янги маълумотлар билан тўлдирган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, синтез қилинган бирикмалар орасида нозик органик синтезда реагент сифатида, тиббиётда оғриқ қолдирувчи, иситма туширувчи, яллиғланишга ва қандли диабетга қарши, уларнинг натрийли ва калийли тузлари қишлоқ хўжалигида буғдойнинг ҳосилдорлигини оширувчи стимулятор сифатида қўллаш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг жорий қилиниши. 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталар, уларни ҳосилаларининг самарали синтез усуллари ва модификацияларини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

стимуляторлик хусусиятга эга бўлган 4-(4-(ацетоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислота (ТФ-40) ва 4-(4-(пропионоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислота (ТФ-41) калийли тузлари Навоий вилояти Қизилтепа тумани фермер хўжаликлари дала майдонларида буғдой ҳосилдорлигини ошириш учун амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси қишлоқ хўжалиги вазирлигининг 2021 йил 28 сентябрдаги 02/025-3925-сон маълумотномаси). Натижада мазкур стимуляторлар таъсирида кузги буғдой ҳосилдорлигини 4.3- 3.7 ц/га ошириш имконини берган;

4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг синтез қилиш усулидан Тожикистон Миллий университети ҳузуридаги илмий тадқиқот институтида қатор органик моддаларни синтез қилишда

фойдаланилган (Тожикистон Миллий университети хузуридаги илмий тадқиқот институтининг 2021-йил 9-сентябрдаги 43-сон маълумотномаси). Натижада, 1,2,3-триазолларнинг янги биологик фаол ҳосилаларини синтез қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларини апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан 4 та халқаро ва 4 та республика илмий - амалий анжуманлар ва конференцияларда маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 та мақола республика, 2 та мақола хорижий ва халқаро журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация иши компьютер матнида ёзилган бўлиб 118 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.

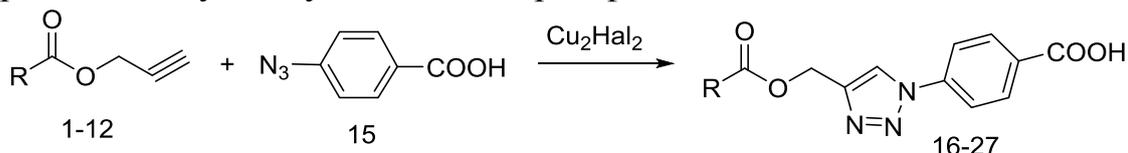
Диссертациянинг **“1Н-1,2,3-Триазолларнинг синтези, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаоллиги”** деб номланган **биринчи бобида** мавзу бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётларда турли хил органик азид ва алкинлар орасида ўзаро 1,3-диполяр циклобирикиш реакциялари, уларга таъсир этувчи омилларни ўрганишга доир маълумотлар таҳлил қилинган. Ушбу умумлаштирилган маълумотлар асосида илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда улар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг **“4-(4-(R-карбоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензой кислота ва уларнинг ҳосилалари синтези”** деб номланган **иккинчи бобида** тадқиқот натижалари таҳлили келтирилган. Бу ерда 4-(4-(R-карбоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг синтези, уларнинг этерификация реакцияси, турли хил калийли, натрийли, кумушли ва темир (III)ли тузларини олиш, шунингдек, уларнинг тузилишини тасдиқловчи спектрал маълумотлар ва физик константалар таҳлил қилинган.

4-(4-(R-карбоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталар синтези. Дастлаб, тўйинган бир асосли карбон кислоталар билан турли хил эритувчилар ва катализаторлар иштирокидаги реакциялар олиб борилди ва барча олиб борилган усулларда 4-(4-(R-карбоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-

ил) бензой кислота олишга эришилди. Реакция этанолда олиб борилганда маҳсулот унуми 35 %, бензолда 47 %, толуолда эса энг юкори (87 %) унум билан *мета*-ксилолда 73 % маҳсулотлар олинди. Ушбу эритувчилар орасида толуол энг самарали эритувчи сифатида танлаб олинди.

Тадқиқотлар давомида маҳсулот унумига катализаторлар таъсирини ўрганиш мақсадида – реакциялар бир хил вақт (6 соат) давомида мис (I) галогенидлар қўллаб олиб борилди. Натижада Cu_2Cl_2 қўлланилганда ўртача 47-55 %, Cu_2Br_2 иштирокида олиб борилганда 52-61 % ва Cu_2I_2 да олиб борилганда эса юкори унумлар (75-87 %) билан маҳсулотлар олишга эришилди ва у мақбул катализатор сифатида танлаб олинди



1, 16 R=H; 2, 17 R=CH₃; 3, 18 R=C₂H₅; 4, 19 R=C₃H₇; 5, 20 R=C₄H₉; 6, 21 R=C₅H₁₁; 7, 22 R=C₆H₁₃; 8, 23 R=C₇H₁₅; 9, 24 R=C₈H₁₇; 10, 25 R=C₉H₁₉; 11, 26 R=C₁₀H₂₁; 12, 27 R=C₁₁H₂₃; Hal = Cl, Br, I.

Синтез қилиб олинган янги моддалар колонкали хроматография усулида тоза ҳолда ажратиб олинди, индивидуаллиги ЮҚХ ёрдамида аниқланди ва тузилиши ИҚ-, ¹Н ЯМР-спектроскопия ва хромато-масс-спектрометрия усуллари ёрдамида тасдиқланди.

1-жадвал.

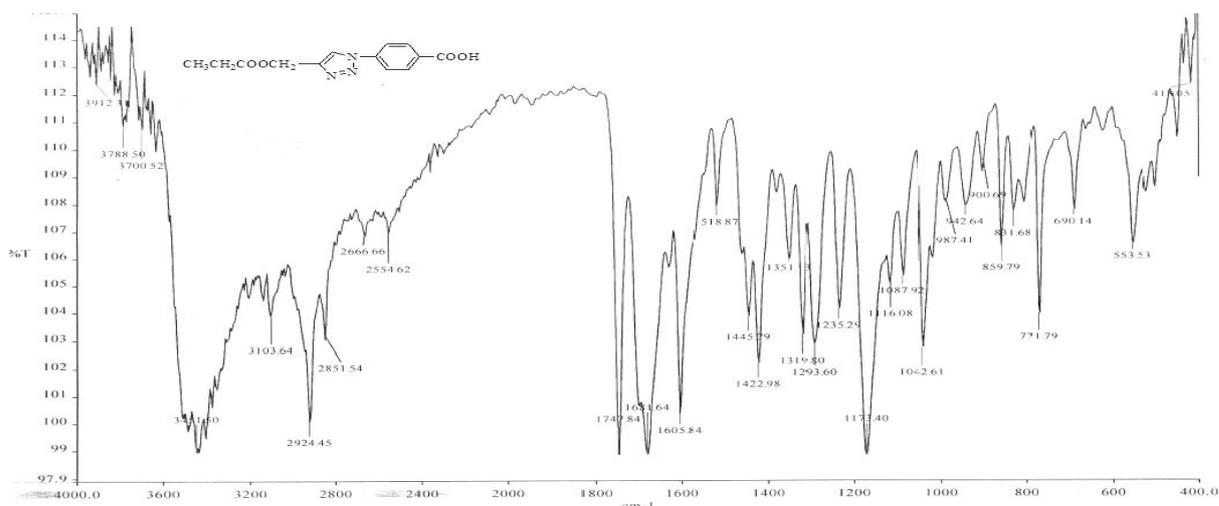
4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензой кислоталар-нинг айрим физик-кимёвий катталиклари ва ИҚ-спектр натижалари

№	Брутто Формула	Унум, %	R _f [*]	T _{суюқ} , °C**	ИҚ-спектр (ν, см ⁻¹)		
					ОН	C=O	O-C=O
16	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₄	75	0.33	240-241	3417	1726	1683
17	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄	77	0.37	238-239	3415	1750	1686
19	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	81	0.44	235-236	3417	1738	1684
20	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	83	0.50	233-234	3426	1739	1681
21	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄	87	0.53	229-230	3477	1739	1682
22	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	82	0.31	228-229	3412	1738	1682
23	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₄	71	0.34	225-226	3480	1740	1681
24	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄	78	0.42	223-225	3422	1741	1683
25	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₄	76	0.43	221-222	3122	1741	1683
26	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₄	73	0.45	217-218	3512	1741	1682
27	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₄	71	0.44	216-217	3417	1726	1683

*система: (бензол:метанол- 5:1); **этанолдан қайта кристалланган.

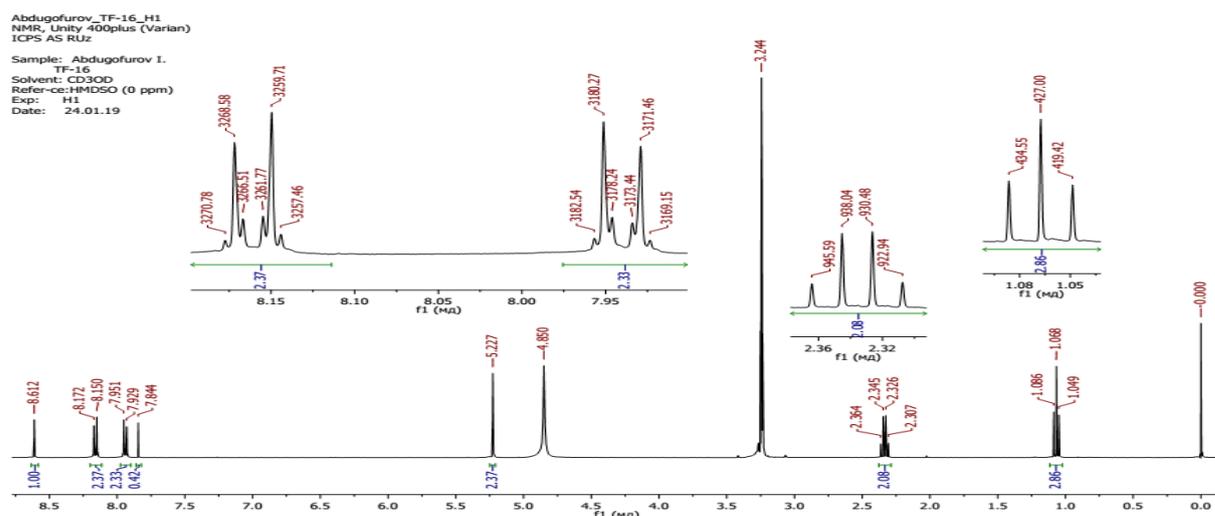
4-(4-(Пропионоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотани (**18**) тузилиши ИҚ-, ¹Н ЯМР- спектроскопия ва хромато-масс-спектрометрия усуллари ёрдамида исботланди. Айтиш лозимки, **18**-модданинг ИҚ-спектридаги ютилиш частоталари тегишли: 3417 см⁻¹ (ОН), 1748 см⁻¹ (C=O), 1683 см⁻¹ (O-C=O), 1608 см⁻¹ (C=C), 1519 см⁻¹ (N=N), 1322 см⁻¹ (C-O), 1220

cm^{-1} (C-N), 1116 cm^{-1} (C-H арил) cm^{-1} соҳаларда намоён бўлиб, молекуладаги барча функционал гуруҳлар мавжудлигини тўлиқ тасдиқлайди (1-расм).



1-расм. 4-(4-(Пропионоксиметил) -1Н -1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотани (18) ИҚ- спектри

^1H ЯМР- спектрида CH_3 гуруҳи уч протонли триплет (3Н, т) кўринишида 1.07 м.у. соҳада, карбонил гуруҳи билан боғланган CH_2 гуруҳи протонлари икки протонли кватрет (2Н, кв) 2.33 м.у. соҳада, кислота қолдиғи билан боғланган OCH_2 гуруҳи нисбатан кучсиз майдонда (5.22 м.у.) икки протонли синглет (2Н, с), бензол ҳалқасидаги 4 та ароматик протон: иккита эквивалент ($\text{H}_{\text{Ar}}-2,6$) протонлар 7.94 м.у. соҳада дублетлар дублети (2Н, дд), тегишли спин-спин таъсирлашиш константасига ($J=8.8$, $J=2.0$) эга бўлади, карбоксил гуруҳига *орто*-ҳолатда жойлашган тегишли эквивалент ароматик протонлар ($\text{H}_{\text{Ar}}-3,5$) эса 8.16 м.у. соҳада дублетлар дублети (2Н, дд, $J=8.8$, $J=2.0$) ҳолида намоён бўлади, триазол ҳалқасига тегишли бир протонли синглет 8.61 м.у. (1Н, с) соҳада кимёвий силжишга эга эканлиги аниқланди. Бу натижалар бирикма (18) тузилишини тўлиқ тасдиқлайди (2-расм).

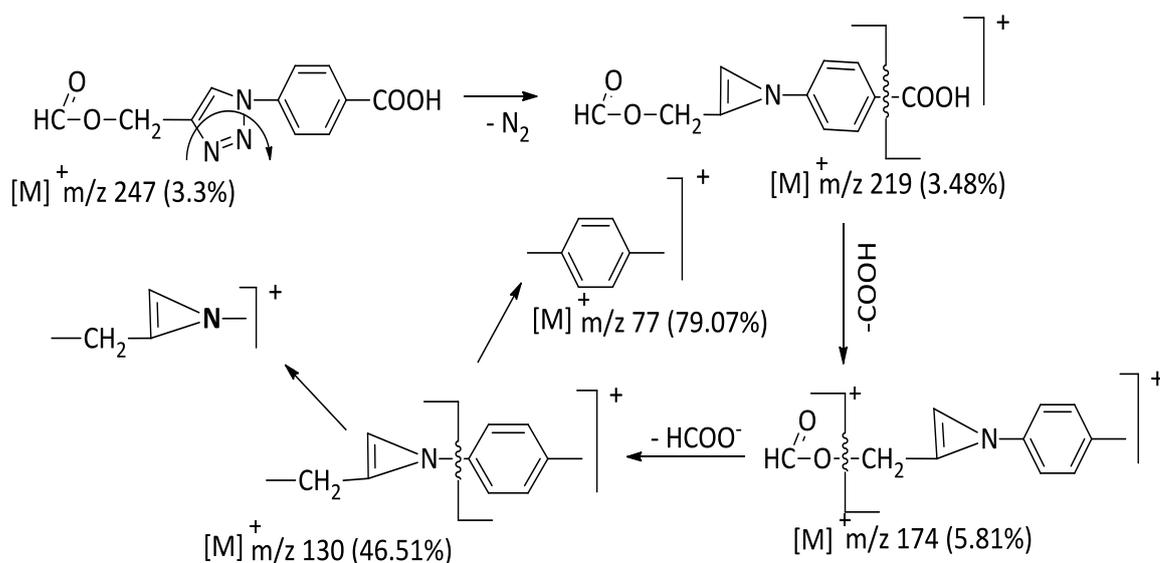


2-расм. 4-(4-(Пропионоксиметил) -1Н -1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотани (18) ^1H ЯМР спектри

16-27- Моддаларнинг ^1H ЯМР-спектр натижалари (δ , м.у.)

№	CH_3	OCH_2	$-(\text{CH}_2)_n-$	C-H арил	CH (триазол)
16	-	5.37 (2H, с.)	-	7.95 (2H, д, H-2,6), 8.21 (2H, д, H-3,5)	8.49(1H, с)
17	2.02 (3H, с)	5.28 (2H, с)	-	7.95(2H, д, H-2,6), 8.2 (2H, д, H-3,5)	8.47 (1H, с)
19	1.1 (3H, т, J=5.6)	5.22 (2H, с)	1.72, (2H, м); 2.54, (2H, т, J=6.4)	7.94 (2H, д, H-2,6), 8.14 (2H, д, H-3,5)	8.61 (1H, с)
20	0.85 (3H, т, J=2.8)	5.22 (2H, с)	1.29 (2H, м); 1.55(2H, м); 2.31(2H, т, J=2.8)	7.93 (2H, д, H-2,6), 8.16 (2H, д, H-3,5)	8.57 (1H, с)
21	0.82 (3H, т, J=2.8)	5.2 (2H, с)	1.24(4H, м); 1.56 (2H, м); 2.30 (2H, т, J=7.6)	7.98 (2H, д, H-2,6), 8.13 (2H, д, H-3,5)	8.61 (1H, с)
22	0.802 (3H, т, J=6.8)	5.22 (2H, с)	1.22 (6H, м); 1.55 (2H, м); 2.30(2H, т, J=7.6)	8.00 (2H, д, H-2,6), 8.124 (2H, д, H- 3,5)	8.60 (1H, с)
23	0.801 (3H, т, J=6.4)	5.31 (2H,с)	1.22 (2H, м); 1.28 (6H, м); 1.54 (2H, м); 2.31 (2H, т, J=7.4)	7.91 (2H, д, H-2,6), 8.08 (2H, д, H-3,5)	8.58 (1H, с)
24	0.798 (3H, т, J=5.4)	5.33 (2H, с, OCH_2)	1.23 (2H, м), 1.27 (8H, м), 1.56 (2H, м), 2.30 (2H, т, J=7.4,)	7.92 (2H, д, H-2,6), 8.10 (2H, д, H- 3,5)	8.59 (1H, с)
25	0.794 (3H, т, J=6.8)	5.35 (2H, с, OCH_2),	1.21 (2H, м), 1.26 (2H, м), 1.32 (8H, м), 1.58 (2H, м) 2.28 (2H, т, J=7.6),	7.91 (2H, д, H-2,6), 8.11 (2H, д, H- 3,5),	8.58 (1H, с)
26	0.791 (3H, т, J=6.4)	5.36 (2H, с, OCH_2),	1.20 (2H, м), 1.25 (6H, м), 1,32 (6H, м), 1.59 (2H, м) 2.29 (2H, т, J=7.4)	7.90 (2H, д, H-2,6), 8.11 (2H, д, H- 3,5)	8.56 (1H, с)
27	0.785 (3H, т, J=6.2,)	5.35 (2H, с, OCH_2),	1.19 (2H, м), 1.24 (8H, м), 1.30 (6H, м), 1.58 (2H, м) 2.28 (2H, т, J=7.4)	7.91 (2H, д, H-2,6), 8.10 (2H, д, H- 3,5)	8.57 (1H, с)

4-(4-(Формилоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотани (16) электронлар зарби таъсирида парчаланишидан ҳосил бўлган ион бўлақларининг (m/z) интенсивлиги (%) қуйидаги схемада келтирилган:



16-Модданинг хромато-масс-спектри таҳлил қилинганда молекуляр ион ($M^+=247$) 3.3% интенсивликда намоён бўлади. Бирикманинг протонланган молекуляр иони ($[M+H]^+=248$) паст интенсивликда (2.3 %), депротонланган молекуляр ионнинг ($[M-H]^+=246$) интенсивлиги эса яна ҳам пастроқ интенсивликда (1.7 %) эканлигини кўришимиз мумкин. Фрагментланишнинг давом этиш йўналишлари таркибдан азот молекуласи чиқиб кетиши билан бошланади. Хусусан, азот молекуласининг узилишидан m/z 219 (3.48 %) бўлган асосий ионни аниқлашимиз мумкин. Кейинги фрагментация молекуладаги карбоксил гуруҳнинг узилиши билан боради ва m/z 174 (5.81 %) ионни ҳосил қилади. Таъкидлаш керакки, молекуланинг бундан кейинги босқичда электронлар зарби таъсирида фрагментацияга учраши мураккаб эфир боғини узилиши билан давом этади. Ион бўлақларининг, кейинги парчаланиши куйидаги тарзда боради m/z 148 (16.27 %), m/z 130 (46.51 %) ва m/z 103 (60.46 %) фрагментациянинг сўнгги босқичида юқори интенсивликдаги фенил m/z 77 (79.07 %) иони ҳосил бўлади.

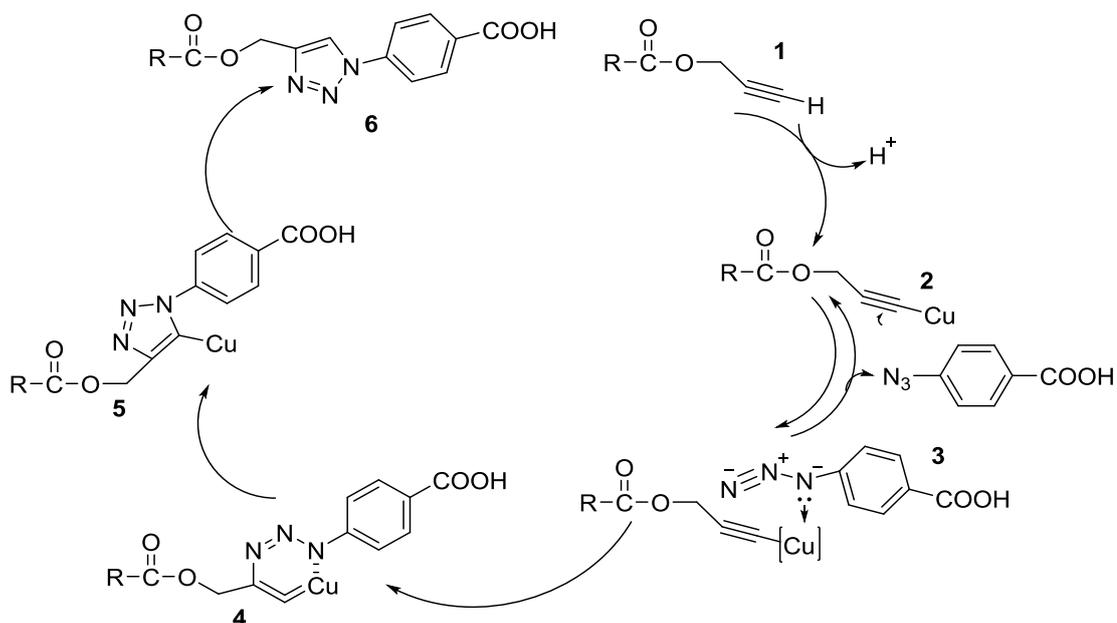
3-жадвал

Электрон зарби таъсирида молекулани парчаланишидан ҳосил бўлган ион бўлақларининг (m/z) интенсивлиги (%)

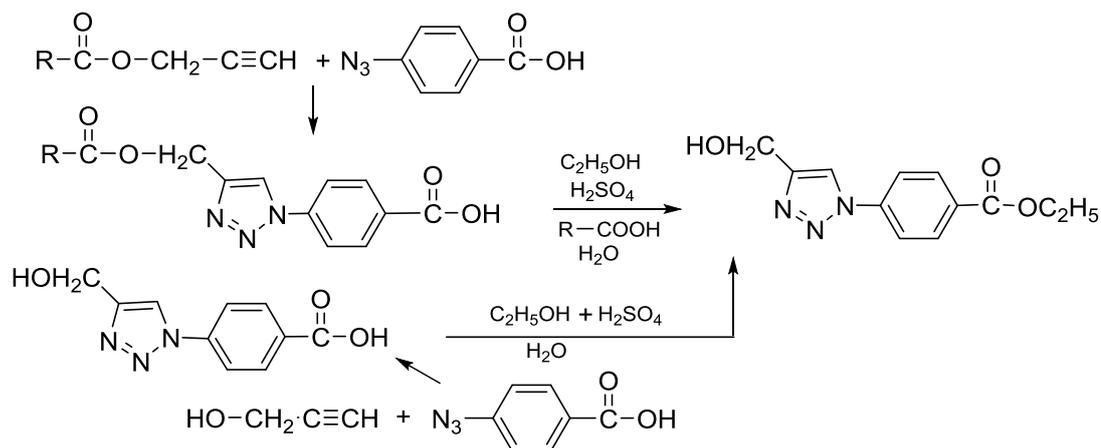
17	262 ($[M]^+$, 2.3), 219 (2.2), 174 (3.46), 130 (5.86), 103 (61.21), 77 (81.88)
20	303 ($[M]^+$, 2.3), 284 (1.5), 174 (3.4), 130 (5.9), 103 (61.2), 77 (82.4)

1,2,3-Триазолларнинг ҳосил бўлиш механизми. Янги синтез қилинган 1,2,3-триазоллар учун адабиётлардаги маълумотларга асосланиб реакция механизмини таклиф этиш мумкин. CuAAC реакциясининг каталитик жараёни, миснинг алкин (1) билан таъсирлашиши натижасида металлорганик бирикма - мис ацетиленид (2) ҳосил бўлиши билан бошланади. Ҳосил бўлган ацетиленид азид билан координацияланиб мис (I) комплексини (3) ҳосил қилади, сўнгра у олти аъзоли металлохалқасига (4) айланади. Кейинги босқич

мис (I) триаголид (5) ҳосил бўлиши орқали бориб, уни протонолизга учраши натижасида, тегишли 1,4-диалмашинган 1,2,3-триаголлари (6) ҳосил қилади:

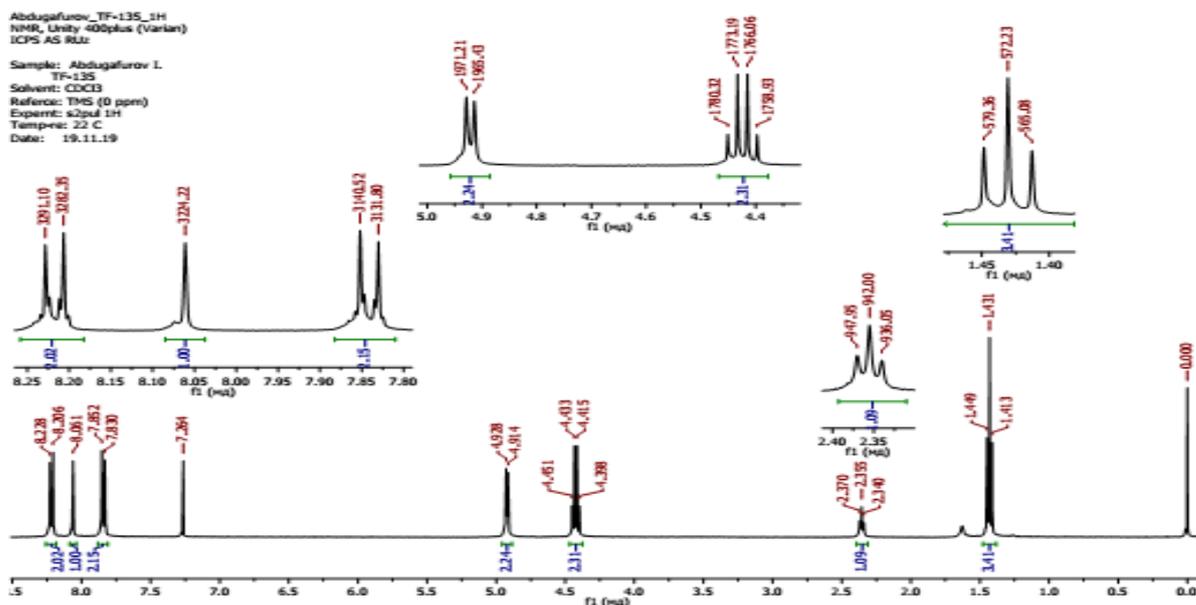


4-(4-(Ацетоксиметил)-1Н-1,2,3-триагол-1-ил) бензой кислотасини этил спирти билан этерификация реакцияси. Олинган янги 1,2,3-триагол ҳосилаларининг кимёвий хоссаларини ўрганиш мақсадида этил спирти билан сульфат кислота иштирокида этерификация реакцияси амалга оширилди, натижада 4-(4-(гидроксиметил) 1Н-1,2,3-триагол-1-ил) бензой кислота этил (28) эфири ҳосил бўлди. Реакцияларнинг бориши қуйидаги схемада келтирилган:



Олинган (28)нинг ^1H ЯМР-спектри таҳлил қилинганда, кучли майдондаги 1.42 м.у. да (3Н, т) триплет кўринишида эфирдаги CH_3 -гурухга, 4.4 м.у. даги мультиплет (2Н, м) сигнал $-\text{CH}_2-$ гурухига, 4,4 м.у. соҳада мультиплет (2Н, м) $\text{HO}-\text{CH}_2$ -гидроксиметил гурухидаги CH_2 гурух протонларига, 4.9 м.у даги дублет (1Н, д) сигналлар $\text{HO}-$ протонига тегишли эканлиги кўринади. Кучсиз майдондаги 7.84 м.у. (2Н, д,) ва 8,02 м.у. (2Н, д) сигналлар *para*-алмашган бензол халқага тегишли тўртта протонларни дублет ҳолидаги сигналлардир, 8,06 м.у. (1Н, с) соҳадаги синглет сигнал эса триагол

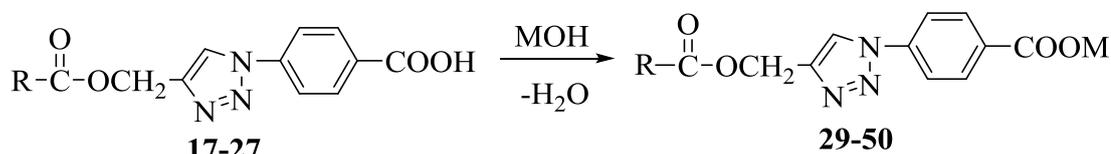
ҳалқадаги протонга (-C-H) тегишли бўлиб, у ароматик ҳалқа протонлари сигналлари ўртасида жойлашган.



3-расм. 4-(4-(Гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислота этил эфири (**28**) ^1H ЯМР-спектри

Демак, бунда бензой кислота фрагментида этерификация реакцияси кетиши билан бирга ацетоксиметил-фрагментида эфир боғининг гидролизи содир бўлади. Ҳосил бўлган бирикманинг тузилиши муқобил синтез ва ^1H ЯМР-спектроскопия усули ёрдамида тасдиқланди. Натижалар ҳосил бўлган маҳсулотнинг (**28**) тузилишини тўлиқ тасдиқлайди.

4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотани натрийли ва калийли тузлари синтези. Юқорида синтез қилинган 1H-1,2,3-триазол ҳосилаларининг сувда эрувчан бирикмаларини олиш мақсадида уларнинг натрий ва калий гидроксидларнинг 1n эритмаларини бевосита таъсир эттириб, 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотанинг натрийли ва калийли тузлари юқори унумлар (80-93 %) билан олинди:

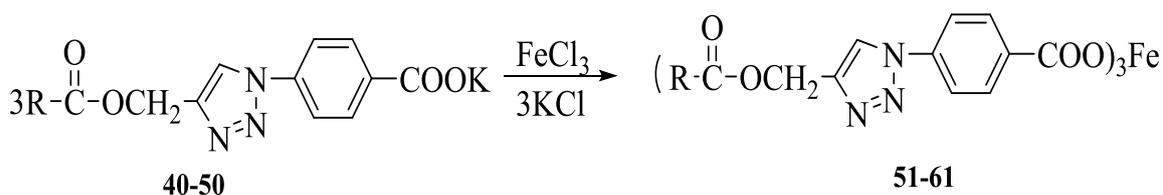


R = 17, 29, 40: CH₃; 18, 30, 41: C₂H₅; 19, 31, 42: C₃H₇; 20, 32, 43: C₄H₉;
 21, 33, 44: C₅H₁₁; 22, 34, 45: C₆H₁₃; 23, 35, 46: C₇H₁₅; 24, 36, 47: C₈H₁₇;
 25, 37, 48: C₉H₁₉; 26, 38, 49: C₁₀H₂₁; 27, 39, 50, C₁₁H₂₃; M = Na, K.

Юқоридаги синтез қилинган 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотанинг натрийли ва калийли тузлари тузилиши бошланғич моддаларнинг ИҚ-спектрлари билан таққослаб таҳлил қилинганда 3300-3400 см⁻¹ даги ОН гуруҳига тегишли кучли кенг ютилиш ва 1650-1750 см⁻¹ соҳада С=О гуруҳига тегишли тор ва кучли ютилиш чизиқларининг йўқолганлиги,

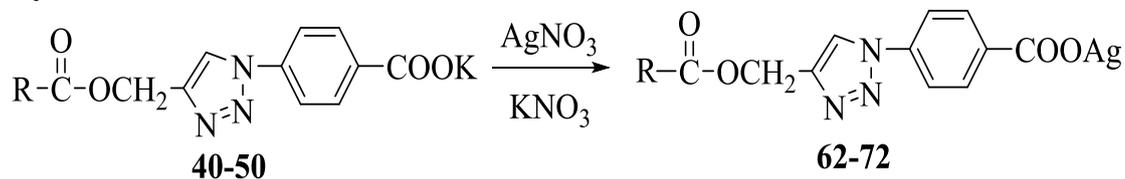
бундан ташқари синтез қилинган тузларни сувда жуда яхши эриши ва дастлабки моддаларга нисбатан суюқланиш ҳарорати анча юқори эканлигини кўришимиз мумкин.

4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензой кислотанинг кумушли ва темир (III) ли тузлари синтези. Олинган янги модда 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислота калийли тузлари (40-50) эритмасига эквивалент миқдорда темир (III) хлорид эритмаси қўшилганда 1,2,3-триазол ҳосиласининг кўнғир рангли чўкма ҳосил бўлди. Чўкма филтрланиб, дистилланган иссиқ сувда ювиб тозаланди. Олинган тузлар юқори унумларда ҳосил бўлди (52-72). Синтез қилинган тузларни суюқланиш ҳароратлари аниқланиб, ИҚ-спектрлари таҳлил қилинди:



R = 40, 51) CH₃, 41, 52) C₂H₅, 42, 53) C₃H₇, 43, 54) C₄H₉, 44, 55) C₅H₁₁, 45, 56) C₆H₁₃, 46, 57) C₇H₁₅, 47, 58) C₈H₁₇, 48, 59) C₉H₁₉, 49, 60) C₁₀H₂₁, 50, 61) C₁₁H₂₃.

4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг калийли тузлари (40-50) эритмасига кумуш нитрат эритмаси билан 1:1 моль нисбатда аралаштирилганда оқ рангли чўкма (62-72) юқори унумлар билан ҳосил бўлди:



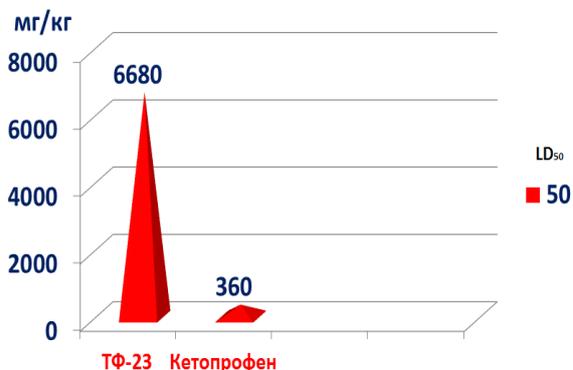
R = 40, 62: CH₃; 41, 63: C₂H₅; 42, 64: C₃H₇; 43, 65: C₄H₉; 44, 66: C₅H₁₁; 45, 67: C₆H₁₃; 46, 68: C₇H₁₅; 47, 69: C₈H₁₇; 48, 70: C₉H₁₉; 49, 71: C₁₀H₂₁; 50, 72: C₁₁H₂₃.

Диссертациянинг “Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги” деб номланган учинчи бобда ТФ-23 моддасининг захарлилиги ва яллиғланишга қарши фаоллиги, ТФ-25 моддасини аллоксан диабетда қонда глюкоза миқдорига ҳамда қон плазмасида триглицерид, умумий холестерин ва инсулин миқдорига таъсири, шунингдек, ТФ-40 ва ТФ-41 бирикмаларининг буғдойнинг ҳосилдорлигига таъсири ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

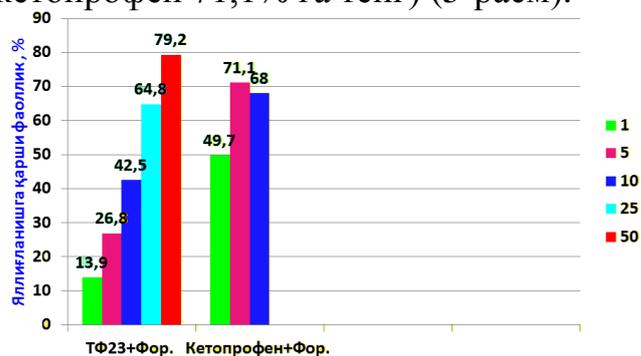
Яллиғланишга қарши фаоллиги ¹. Шартли ТФ-23 деб номланган модданинг захарлилик даражаси ва яллиғланишга қарши фаоллиги тиббиётда

¹ Яллиғланишга қарши фаоллиги ЎзРФА Ўсимлик моддалари кимёси институти. “Фармакология ва токсикология” бўлими кичик илмий ходими (PhD) Азаматов А. томонидан ўрганилган.

қўлланилаётган кетопрофен дори воситасига солиштириб ўрганилганда 18 марта безарар захарли эканлиги (LD_{50} кетопрофен 360 мг/кг, ТФ-23 6680 мг/кг) (4-расм) ва яллиғланишга қарши фаоллиги эса ундан юқори эканлигини кўрсатди (ТФ-23 79,1 %, кетопрофен 71,1% га тенг) (5-расм).



4-расм. ТФ-23 ва кетопрофенларни захарлилиги (LD_{50})



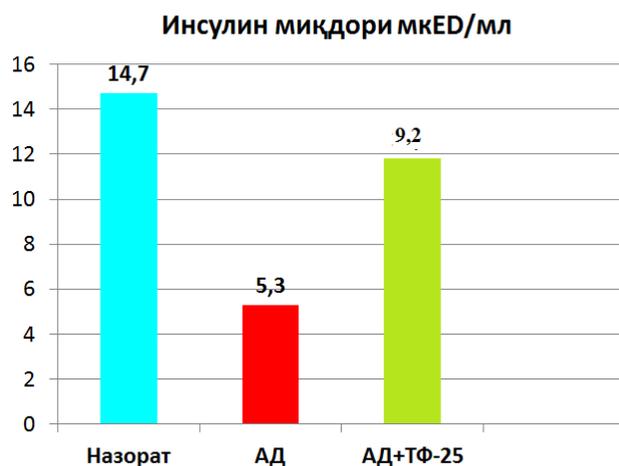
5-расм. ТФ-23 ва кетопрофенларни каламушлардаги формалинли яллиғланишга қарши назоратга нисбатан солиштирма фаоллигини гистограммада кўриниши

ТФ-23 бирикмасининг фармакологик текширув натижалари ЎзР Адлия Вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк агентлигига ихтиро патенти олиш учун талабнома топширилган ва 08.10.2021 санада IAP 2021 0186 рақам билан рўйхатга олинган.

*Қандли диабетга қарши фаоллиги*². Синтез қилинган янги триазол ҳосилаларидан ТФ-25 бирикмаси каламушларда аллоксан препарати ёрдамида сунъий чақирилган диабетга таъсири ўрганилганда қонидаги глюкоза миқдори 18,5 ммол/л дан 7,7 ммол/л га камайганлиги кузатилди. (6-расм).



6-расм. ТФ-25 бирикмасини глюкоза миқдорини камайишига таъсири

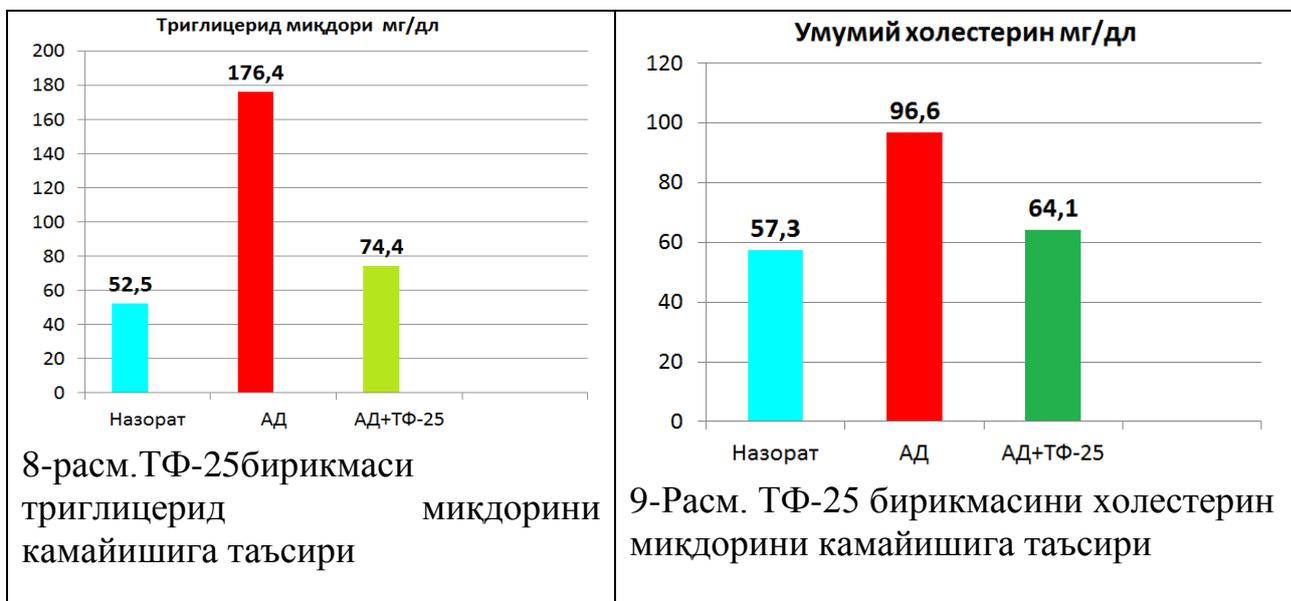


7-расм. ТФ-25 бирикмасини инсулин секрециясига таъсири

² Қандли диабетга доир тажрибалар ЎзМУ ҳузуридаги “Биофизика ва биокимё” институти, “Молекуляр биофизика” лабораторияси б.ф.д. катта илмий ходими Фозилов М. томондан ўрганилган

Навбатдаги тажрибада аллоксан диабет шароитида каламуш қон плазмасидаги инсулин миқдорининг ўзгаришига ТФ-25 препаратининг таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, аллоксан диабетли ҳайвонлар қон плазмасидаги инсулиннинг миқдори $5,3 \pm 0,4$ мкЕд/мл ни ташкил этиб назоратга нисбатан 2,7 марта камайганлиги аниқланди. Каламушларга ТФ-25 моддасидан перораль юборилганда инсулин миқдори $9,2 \pm 0,6$ мкЕд/мл га кўтарилган. Бу эса инсулиннинг аллоксан диабетли ҳайвонлар кўрсаткичига нисбатан мос равишда 1,7 марта ортганлиги аниқланди.

Аллоксан диабетли III гуруҳ каламушлар ТФ-25 билан 10 кун давомида перорал усулда даволанганда уларнинг қон плазмаси тақрибидаги глицид миқдори $74,4 \pm 5,3$ мг/дл ташкил этиб II-гуруҳга нисбатан камайганлиги аниқланди. Демак триазолларнинг янги ҳосиласи аллоксан диабет каламушларда триглицеридлар миқдорини камайтирди. Бу борада стрептозотацин диабетда ҳам биологик фаол бирикмалар триглицеридлар миқдорини самарали камайтириш бўйича адабиётларда маълумотлар учрайди ва бу натижалар адабиётларга мос келади.



Навбатдаги тажрибада аллоксанли диабет шароитида плазма таркибидаги умумий холестеринлар миқдорини ўзгариши ва уларга ТФ-25 нинг таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, аллоксанли диабет чақирилган II гуруҳ каламушларни плазмасидаги умумий холестерин миқдори $96,6 \pm 6,1$ мг/дл ни ташкил этиб назоратга нисбатан ортганлиги аниқланди. Аллоксанли диабет чақирилган каламушларни ТФ-25 билан 10 кун перорал усулда фармакотерапия қилинди. Бунда диабетли каламушларнинг плазмаси таркибидаги умумий холестерин миқдори аллоксанли диабет II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан камайганлиги аниқланди ($64,1 \pm 4,2$).

Шундай қилиб, ТФ-25 препарати аллоксан препарати ёрдамида чақирилган қандли диабетга қарши фаоллиги ўрганилганда, қонда глюкоза миқдорини камайтириб гипогликемик фаолликни намоен этган, қон

плазмасида триглицерид ва умумий холестерин миқдорини диабет шароитида камайтирган, инсулин миқдорини эса ошириб унинг секрециясини тикланлиги аниқланди.

Стимуляторлик хоссаси. Синтез қилиб олинган моддаларнинг стимуляторлик фаоллигини ўрганиш мақсадида шартли номланган ТФ-40 ва ТФ-41 бирикмаларни буғдойнинг “Васса” номли навида дала шароитида синаб кўрилганда ҳосилдорлик мос равишда 4.3 ва 3.7 ц/га ортганлиги кузатишган. Бунинг натижасида ҳар гектар ердан 1226.4 минг сўм ва 1024.7 минг сўм фойда кўрилган.

Диссертациянинг **“1Н-1,2,3-триазол ҳосилалари синтези”** деб номланган **тўртинчи боби** тажрибалар қисми бўлиб, тадқиқотларни олиб бориш учун бошланғич моддалар синтези, 1,2,3-триазоллар ҳосилаларини олиш ва олинган бирикмаларнинг этерификация реакцияси ва уларнинг натрийли, калийли, кумушли ва темир (III)ли тузларини олиш усуллари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор 12 та тўйинган бир асосли карбон кислота пропаргил эфирларига *пара*-азидобензой кислотани 1,3-диполяр циклобирикиш реакцияси орқали янги 1,2,3-триазол ҳосилалари синтез қилинган, реакцияларнинг боришига таъсир қилувчи асосий омиллар (эритувчи, ҳарорат ва катализатор) аниқланган ва мақбул шароитлар таклиф этилган.

2. Синтез қилинган 4-(4-(R-карбоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислоталарнинг этанол билан реакциялари сульфат кислота катализаторлигида олиб борилганда бензой кислота фрагментида этерификация жараёни, ацетоксиметил-фрагментида эса эфир боғининг гидролизи содир бўлиши кўрсатилган.

3. Алмашинган 1Н-1,2,3-триазоллар синтези мис (I) галогенидлари иштирокида олиб борилганда катализаторларнинг $Cu_2Cl_2 < Cu_2Br_2 < Cu_2I_2$ қаторида фаолликнинг ортиши ва реакцияларнинг селектив тарзда бориб асосан, 1,4-изомер маҳсулотларни юқори унумлар билан синтез қилиш усуллари тавсия этилган.

4. Олиб борилган мақсадли тадқиқотлар натижасида нозик органик синтезда муҳим синтонлар сифатида фойдаланиш мумкин бўлган 57 та янги ҳосила синтез қилинган ва уларнинг тузилиши замонавий физик-тадқиқот усуллари (ИК-, 1H ЯМР-спектроскопия ва хромато-масс-спектрометрия) асосида таклиф этилган.

5. Синтез қилинган ТФ-23 бирикманинг заҳарлилиги ҳамда яллиғланишга қарши фаоллиги ўрганилган ва унинг тиббиёт амалиётида қўлланилаётган кетопрофен дори воситасига нисбатан 18 марта кам заҳарли ва юқори фаолликка эга эканлиги аниқланган.

6. ТФ-25 бирикмани қандли диабетга қарши фаоллиги ўрганилган ва унинг аллоксанли диабетда қондаги глюкоза миқдорини камайтириб гипогликемик фаолликка эга эканлиги кўрсатилган.

7. Шартли равишда ТФ-40 ва ТФ-41 деб номланган бирикмаларнинг стимуляторлик фаоллиги бугдойнинг “Васса” номли навида дала шароитида текширилганда ҳосилдорлик мос равишда 4.3 ва 3.7 ц/га ортганлиги аниқланган.

8. Илк бор олинган 1,2,3-триазолларнинг ишлаб чиқилган синтез ва модификация усуллари, реакция механизмлари ва спектрал таҳлил натижалари органик кимёда қўллаш учун тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019K.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

АНДИЖАНСКИЙ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ

КИРГИЗОВ ФАЗЛИДИН БАХТИЁРИВИЧ

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-
ТРИАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ПРОПАРГИЛОВЫХ ЭФИРОВ
НЕКОТОРЫХ НАСЫЩЕННЫХ ОДНООСНОВНЫХ КАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ**

02.00.03-Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2021.2.PhD/К388.

Диссертация выполнена в Андижанском машиностроительном институте
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.ik-kimyo.nuuz.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net/uz.

Научный руководитель: Абдугафуров Ибрагимджан Ализович
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: Махсумов Абдухамид Гофурович
доктор химических наук, профессор

Маулянов Салихжан Алмжанович
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится « 19 » « 02 » 2022 года в « 14 ⁰⁰ » часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019K.01.03 при Национальном университете Узбекистана (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24, факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru.).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №_13_ (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24; факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24.

Автореферат диссертации разослан « 5 » « 02 » 2022 года.
(реестр протокол рассылки №_4_ от « 5 » « 02 » 2022 года).



З.А. Сманова
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

Д.А. Гафурова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

А. К. Абдушукуров
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В глобальном масштабе стремительно развивается синтез пятичленных гетероциклических соединений, содержащих в своем составе три атома азота, благодаря чему в настоящее время они входят в состав многих препаратов, используемых в сельском хозяйстве и медицине. К числу таких соединений можно отнести синтетические производные 1,2,3-триазола. Поэтому особенно важно, что среди 1,2,3-триазолов, синтезированных в результате научных исследований в области органической химии, растет число различных фармакологически активных лекарственных средств.

Одной из важнейшей задачей, стоящей сегодня перед химиками и фармакологами со всего мира является синтез и внедрение потенциально активных малотоксичных лекарственных средств. В решении этой проблемы проявляют себя перспективными гетероциклические соединения содержащие в молекуле 1,2,3-триазольное кольцо. По этому направлению ведутся систематические научные исследования целенаправленного синтеза производных 1,2,3-триазолов и установление их структуры, создание биологически активных препаратов. В результате достигаются значительные успехи в создании конкурентоспособных препаратов, обладающих противовоспалительными, противотуберкулезными, противораковыми, антидиабетическими, противовоспалительными, жаропонижающими, обезболивающими, бактерицидными, фунгицидными, инсектицидными и другими полезными свойствами.

В стране предпринимаются масштабные меры по организации на высоком уровне научных исследований по направлению создания лекарственных средств и обеспечению фармацевтического рынка качественными лекарственными средствами. В результате достигнуты значительные успехи в создании конкурентоспособных лекарственных препаратов на основе синтетических органических химических продуктов.

В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены задачи "дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшения обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными средствами". В связи с этим большое практическое значение имеют научно-практические исследования, направленные на поиск оптимальных методов синтеза новых производных триазолов, определение особенностей их структуры и реакционной способности, создание эффективных биологически активных веществ.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, в ПП-3983 "О мерах по ускоренному развитию химической промышленности в Республике Узбекистан" от 25 октября 2018 года, № ПП-4805 "О мерах по повышению качества непрерывного

образования и результативности науки по направлениям «химия» и «биология» от 12 августа 2020 года, №ПП-4992 “О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью” от 13 февраля 2021 года и в других нормативно-правовых актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Это исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики VII. Химические технологии и нанотехнологии.

Степень изученности проблемы. Исследования в области 1,2,3-триазолов начались во второй половине девятнадцатого века, в настоящее время ведутся интенсивно исследования на основе соединений этого класса во многих странах мира. В частности, синтезом, модификацией и изучением биологической активности 1,2,3-триазола и его производных занимались зарубежные ученые - Mixaelom A, Devi E, Griss L., Xyusgen R, Sharpless, Meldal, Shravan V. K, Mishra Abdel-Wahab B. F, Hanan A. M, Ghada E.A, Heriz M.H, Mohammed I, Kadhim Z, Abbas H.K, Mahdi I.K. и Юрий М. Ш, Татьяна В.Б, Илья В. Е, Василий А. Б. и другие. Ученые нашей Республики Махсумов А.Г, Мадихонов Н. Абдугафуров И.А. Джураев А. Ж. и другие вносят свой вклад в решение проблемы синтеза и определения биологической активности 1,2,3-триазолов своими собственными исследованиями.

В литературе приводятся результаты изучения методов эффективного синтеза, химических превращения и биологической активности 1,2,3-триазолов, содержащих различные заместители. Но синтез производных 1,2,3-триазола действием пара-азидобензойной кислоты на пропаргиловые эфиры насыщенных одноосновных карбоновых кислот не изучались и данные в литературе не представлены. Поэтому изучение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между соответствующими азидами и алкинами, установление структуры продуктов, осуществление целенаправленного синтеза перспективных веществ целесообразно с точки зрения создания новых биологически активных соединений.

Взаимосвязь исследовательской работы с планами научно-исследовательских работ учреждения, где была выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментального проекта Национального университета Узбекистана (2017-2020 г.г.) ОТ-Ф-7-56 на тему "Изучение изомеризации пропаргилового эфира фенола".

Цель исследования – синтез производных 1,2,3-триазолов на основе пропаргиловых эфиров насыщенных одноосновных карбоновых кислот, установление структуры, изучение их химических свойств и определение биологической активности.

Задачи исследования:

синтез 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты 1,3-диполярным циклоприсоединением пропаргиловых эфиров

насыщенных одноосновных карбоновых кислоты и *para*-азидобензойной кислоты;

определение основных факторов, влияющих на ход реакции и выход продуктов, а также оптимальных условий синтеза производных 1,2,3-триазола;

индивидуальное выделение синтезированных веществ колоночной хроматографией и установление их структуру современными физико-химическими методами;

синтез эфиров 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты, 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойными кислоты и получать солей калия, натрия, серебра и железа (III);

изучение биологической активности синтезированных новых соединений.

В качестве объекта исследования были выбраны насыщенные одноосновные карбоновые кислоты, пропаргильный спирт, *para*-аминобензойная кислота, *para*-азидобензойная кислота и продукты синтезированные на их основе.

Предметом исследования является применение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *para*-азидобензойной кислоты и насыщенных одноосновных карбоновых кислот;

Методы исследования использованы методы тонкого органического синтеза, альтернативный синтез ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, хроматография (тонкослойная (ТСХ) и колоночная хроматография), а также методы биологических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые осуществлен синтез 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот, а также определены факторы, влияющие на его протекание;

определено, что в селективном синтезе 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот активность используемых катализаторов понижается следующем ряду $\text{Cu}_2\text{I}_2 > \text{Cu}_2\text{Br}_2 > \text{Cu}_2\text{Cl}_2$;

получены водорастворимые натриевые и калиевые соли 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот;

определено что, при изучении этерификации 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты с этиловым спиртом одновременно образуется сложный эфир бензойной кислоты и происходит гидролиз ацетилоксиметилового связи с образованием этилового эфира 4-(4-(гидроксиметил) 1H-1,2,3-триазол 1-ил) бензойной кислоты.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

в синтезе производных 1H-1,2,3-триазола в качестве катализатора используются галогениды меди (I), при этом реакция протекает селективно и в основном получают 1,4-изомеры с высокими выходами;

с целью изучения биологической активности синтезированных 4-(4-(R-карбоксиметил-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот были получены их водорастворимые соли натрия и калия;

установлено, что из полученных производных калиевые соли 1H-1,2,3-триазола 4-(4-(ацетоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты и 4-(4-(пропионксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты обладают стимулирующими свойствами в повышении урожайности пшеницы;

выявлены анальгетическая, обезболивающая, жаропонижающая, противовоспалительная и антидиабетическая активность, а также стимуляторные свойства синтезированных веществ.

Достоверность результатов исследования. Полученные экспериментальные данные подтверждены методами исследования на основе: ИК-, ¹H ЯМР- спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, хроматографическими методами (тонкослойной хроматографии (ТСХ) и колонночной хроматографии), биологических и других исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость исследовательской работы заключается в том, что впервые была проведена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения *para*-азидобензойной кислоты с пропаргиловыми эфирами насыщенной одноосновной карбоновой кислоты и в общей сложности было получено 57 новых веществ, которые дополняют химию 1,2,3-триазолов новыми данными.

Практическая значимость исследования. Заключается в том, что синтезированные соединения могут использоваться в качестве реагентов в тонком органическом синтезе, в медицине в качестве местноанестезирующих, обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных, антидиабетических препаратов, а их натриевые и калиевые соли как стимуляторы, влияющие на урожайность зерна в сельском хозяйстве,

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов исследования методов эффективного синтеза и модификации 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты и ее производных:

калиевые соли 4-(4-(ацетоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (ТФ-40) и 4-(4-(пропионксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (ТФ-41), обладающие стимулирующими свойствами, были внедрены для повышения урожайности на полях фермерских хозяйств Кызылтепинского района Навоийской области. В результате эти стимуляторы повысили урожайность осеннего сорта зерна на 4,3- 3,7 ц/га (Справка № 02/025-3925 Министерства сельского хозяйства Республики Узбекистан от 28 сентября 2021 года).

Использование методов синтеза 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот в научно-исследовательском институте при Таджикском Национальном университете, позволило синтезировать ряд новых

биологические активных органических соединений - производных 1,2,3-триазолов (Справка №43 научно-исследовательский институт Таджикского национального университета от 9 сентября 2021 года)

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 4 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 статьи в республиканских научных изданиях, 2 статьи в зарубежных и международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость проведенных исследований, описаны цели, задачи объекты и предметы исследования, показано соответствие темы исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, приведены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научное и практическое значение полученных результатов, приведены данные по внедрению результатов исследования в практику, опубликованности полученных результатов структуре диссертации.

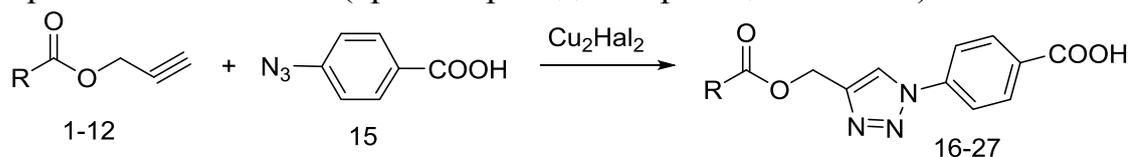
В первой главе диссертации под названием "**Синтез, химические превращения и биологическая активность 1H-1,2,3-триазолов**" приведены литературные данные местных и зарубежных источников о реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между различными органическими азидами и алкинами, о влиянии различных факторов на ход этих реакций. На основе этих обобщенных данных были сделаны научно-аналитические выводы, на основе которых были определены цель, задачи, актуальность и значимость диссертационной работы.

Во второй главе диссертации под названием "**Синтез 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты и её производные**" приведены результаты исследования: данные о синтезе 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты и её реакции этерификации, получению её калиевых, натриевых, серебрянных и железных (III) солей, спектральные данные и физические константы, подтверждающие их строение.

Синтез 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты. Вначале были проведены реакции с насыщенными одноосновными карбоновыми кислотами в присутствии различных растворителей и

катализаторов, во всех случаях была получена 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойная кислота. При проведении реакции в этаноле выход продукта составил 35 %, в бензоле 47 %, толуоле 87 % мета-ксилоле 73 %; среди этих растворителей толуол оказался самым эффективным.

Исследовано влияние катализаторов на выход продуктов реакции. В качестве катализатора использовали галогениды меди (I). В частности в при использовании Cu_2Cl_2 получены продукты с выходом 47-55%. При таких условиях с использованием катализатора Cu_2Br_2 выход продукта составил 52-61%, при проведении реакции в присутствии катализатора Cu_2I_2 были получены продукты с наибольшим выходом (75-87%) и это условие было выбрано оптимальным (время и проведения реакции 6 часов).



1, 16 R=H; 2, 17 R=CH₃; 3, 18 R=C₂H₅; 4, 19 R=C₃H₇; 5, 20 R=C₄H₉; 6, 21 R=C₅H₁₁; 7, 22 R=C₆H₁₃; 8, 23 R=C₇H₁₅; 9, 24 R=C₈H₁₇; 10, 25 R=C₉H₁₉; 11, 26 R=C₁₀H₂₁; 12, 27 R=C₁₁H₂₃; Hal = Cl, Br, I.

Синтезированные новые вещества были выделены в чистом виде методом клончатой хроматографии, их индивидуальность определена методом ТСХ и структура подтверждена методами ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрией.

Таблица 1

Некоторые физико-химические константы 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойных кислот и данные ИК-спектроскопии

№	Брутто Формула	выход, %	R _f [*]	T _{жид.} , °C ^{**}	ИК-спектр (ν, δ, см ⁻¹)		
					-OH	C=O	O-C=O
16	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₄	75	0.33	240-241	3417	1726	1683
17	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄	77	0.37	238-239	3415	1750	1686
19	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	81	0.44	235-236	3417	1738	1684
20	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	83	0.50	233-234	3426	1739	1681
21	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄	87	0.53	229-230	3477	1739	1682
22	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	82	0.31	228-229	3412	1738	1682
23	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₄	71	0.34	225-226	3480	1740	1681
24	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄	78	0.42	223-225	3422	1741	1683
25	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₄	76	0.43	221-222	3122	1741	1683
26	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₄	73	0.45	217-218	3512	1741	1682
27	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₄	71	0.44	216-217	3417	1726	1683

Примечание: *(бензол: метанол - 5:1), ** перекристаллизованный в этаноле.

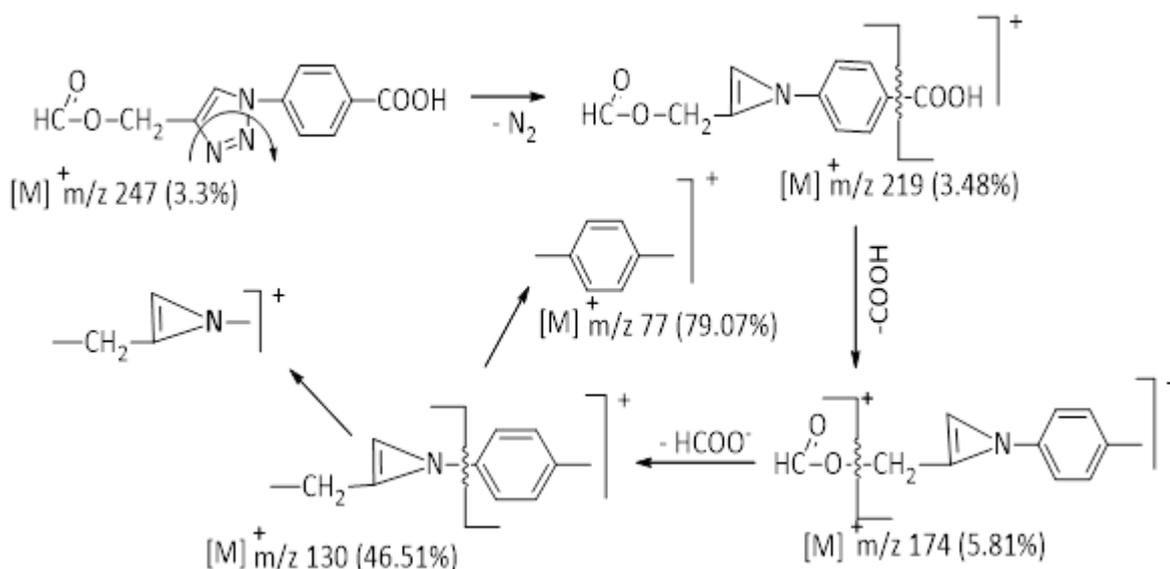
Структура образовавшегося производного триазола 4-(4-(пропионоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (**18**) была подтверждена с методами ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-

Таблица 2

Результаты ^1H ЯМР-спектра веществ 16-27 (δ , м.у.)

№	CH_3	OCH_2	$-(\text{CH}_2)_n-$	C-H арил	СН (триазол)
16	-	5.37 (2H, c.)	-	7.95 (2H, д, H-2,6), 8.21 (2H, д, H-3,5)	8.49(1H, c)
17	2.02 (3H, c)	5.28 (2H, c)	-	7.95(2H, д, H-2,6), 8.2 (2H, д, H-3,5)	8.47 (1H, c)
19	1.1 (3H, т, J=5.6)	5.22 (2H, c)	1.72, (2H, м); 2.54, (2H, т, J=6.4)	7.94 (2H, д, H-2,6), 8.14 (2H, д, H-3,5)	8.61 (1H, c)
20	0.85 (3H, т, J=2.8)	5.22 (2H, c)	1.29 (2H, м); 1.55(2H, м); 2.31(2H, т, J=2.8)	7.93 (2H, д, H-2,6), 8.16 (2H, д, H-3,5)	8.57 (1H, c)
21	0.82 (3H, т, J=2.8)	5.2 (2H, c)	1.24(4H, м); 1.56 (2H, м); 2.30 (2H, т, J=7.6)	7.98 (2H, д, H-2,6), 8.13 (2H, д, H-3,5)	8.61 (1H, c)
22	0.802 (3H, т, J=6.8)	5.22 (2H, c)	1.22 (6H, м); 1.55 (2H, м); 2.30(2H, т, J=7.6)	8.00 (2H, д, H-2,6), 8.124 (2H, д, H-3,5)	8.60 (1H, c)
23	0.801 (3H, т, J=6.4)	5.31 (2H,c)	1.22 (2H, м); 1.28 (6H, м); 1.54 (2H, м); 2.31 (2H, т, J=7.4)	7.91 (2H, д, H-2,6), 8.08 (2H, д, H-3,5)	8.58 (1H, c)
24	0.798 (3H, т, J=5.4)	5.33 (2H, c, OCH_2)	1.23 (2H, м), 1.27 (8H, м), 1.56 (2H, м), 2.30 (2H, т, J=7.4,)	7.92 (2H, д, H-2,6), 8.10 (2H, д, H-3,5)	8.59 (1H, c)
25	0.794 (3H, т, J=6.8)	5.35 (2H, c, OCH_2),	1.21 (2H, м), 1.26 (2H, м), 1.32 (8H, м), 1.58 (2H, м) 2.28 (2H, т, J=7.6),	7.91 (2H, д, H-2,6), 8.11 (2H, д, H-3,5),	8.58 (1H, c)
26	0.791 (3H, т, J=6.4)	5.36 (2H, c, OCH_2),	1.20 (2H, м), 1.25 (6H, м), 1.32 (6H, м), 1.59 (2H, м) 2.29 (2H, т, J=7.4)	7.90 (2H, д, H-2,6), 8.11 (2H, д, H-3,5)	8.56 (1H, c)
27	0.785 (3H, т, J=6.2,)	5.35 (2H, c, OCH_2),	1.19 (2H, м), 1.24 (8H, м), 1.30 (6H, м), 1.58 (2H, м) 2.28 (2H, т, J=7.4)	7.91 (2H, д, H-2,6), 8.10 (2H, д, H-3,5)	8.57 (1H, c)

Интенсивность (%) ионных осколков (m/z), образованных при распаде молекулы 4-(4-(Фармилоксиметил) -1H -1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (16) от электронного удара, приведена ниже:



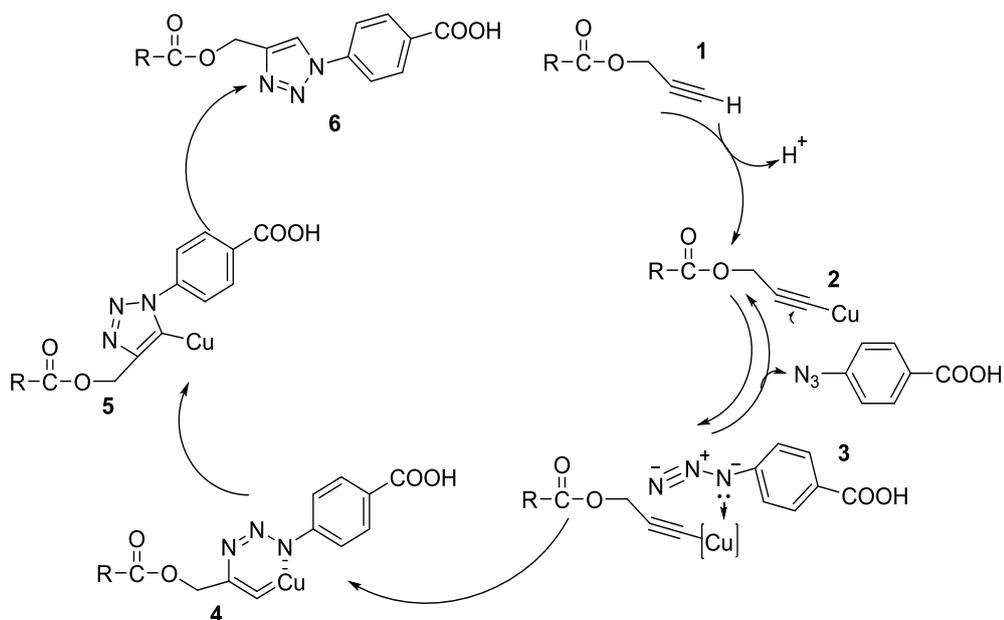
Из данных анализа хромато-масс-спектра (**16**) вещества можно увидеть сигналы молекулярного иона ($M^+=247$) с интенсивностью 3,3%. Сигналы протонированных молекулярных ионов соединения ($[M+H]^+=248$), имеют низкую интенсивность (2,3%), интенсивность депротонированных молекулярных ионов ($[M-H]^+=246$) ещё ниже (1,7%). Фрагментация продолжается с выходом из состава молекулы азота. Можно определить основной ион после отрыва молекулы азота $m/z 219$ (3.48 %). Следующая фрагментация происходит за счёт отщепления из молекулы карбоксильной группы и образуется ион $m/z 174$ (5.81 %). Следующая фрагментация молекулы в результате электронного удара происходит с разрывом связи сложного эфира. Дальнейший распад ионовых осколков протекает следующим образом: $m/z 148$ (16.27 %), $m/z 130$ (46.51 %) и $m/z 103$ (60.46 %). На последней стадии фрагментации образуется ион фенила с высокой интенсивностью $m/z 77$ (79.07 %).

Таблица 3

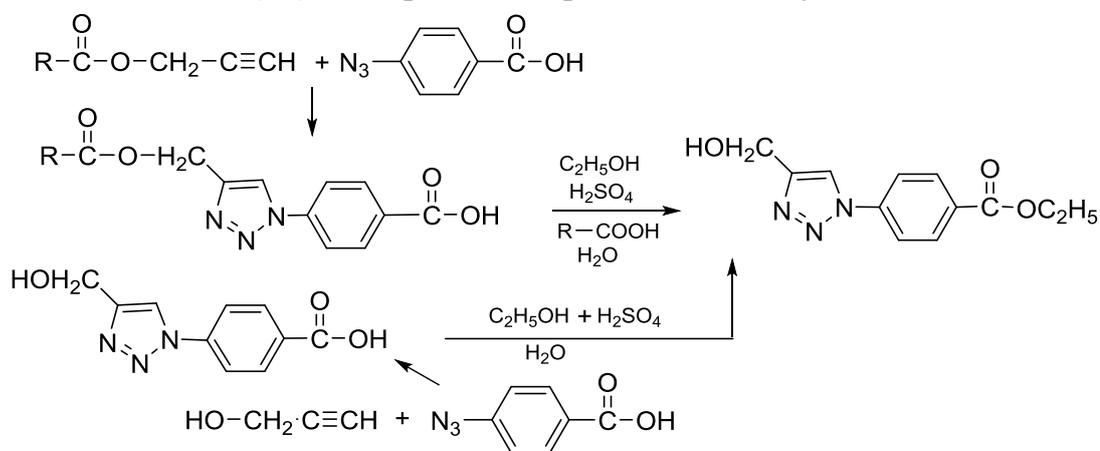
Интенсивность (%) ионных осколков (m/z), образованных при распаде молекулы от электронного удара

17	262 ($[M]^+, 2.3$), 219 (2.2), 174 (3.46), 130 (5.86), 103 (61.21), 77 (81.88)
20	303 ($[M]^+, 2.3$), 284 (1.5), 174 (3.4), 130 (5.9), 103 (61.2), 77 (82.4)

Механизм образования 1,2,3-триазолов. Для синтезированных 1,2,3-триазолов, основываясь на литературных данных можно предложить механизм реакции. Каталитический процесс реакции CuAAC, начинается с взаимодействия меди с алкином и образования металлоорганического соединения – ацетиленида меди (2). Затем образованный ацетиленид координируется с азидом образуя комплекс меди (3), который превращается в шестичленный металлоцикл (4). Следующий этап протекает с образованием триазолида меди (I) (5), который подвергается протонолизу с образованием соответствующих 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов (6).



Реакция этерификации 4-(4-(*R*-карбоксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты с этиловым спиртом. В целях изучения химических свойств синтезированных новых производных 1,2,3-триазолов проведена реакция этерификации этилового спирта с серной кислотой, в итоге был получен этиловый эфир 4-(4-(гидроксиметил)1*H*-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (28). Ход реакции приведен в следующей схеме:



При анализе спектра ^1H ЯМР полученного вещества (28), триплетный сигнал в относительно сильном поле 1.42 м.д. (3*H*.т.) соответствует группы CH_3 - эфира, мультиплет при 4,4 м.д. (2*H*.м) группе $-\text{CH}_2-$, мультиплет при 4,4 м.д. соответствует протонам группы CH_2 при гидроксиметильной группе $\text{HO}-\text{CH}_2-$, дублетные сигналы при 4,9 м.д. (1*H*, д) соответствуют протону $-\text{OH}$ - группы. Сигналы слабого поля при 7,84 м.д. (2*H*.д.) и 8.02 м.д. (2*H*.д) сигналы дублетного состояния четырех протонов паразамещенного бензольного кольца, синглетный сигнал при 8,06 м.д. (1*H*,с) принадлежит протону триазольного кольца ($-\text{C}-\text{H}$), он расположен в середине протонов ароматического кольца.

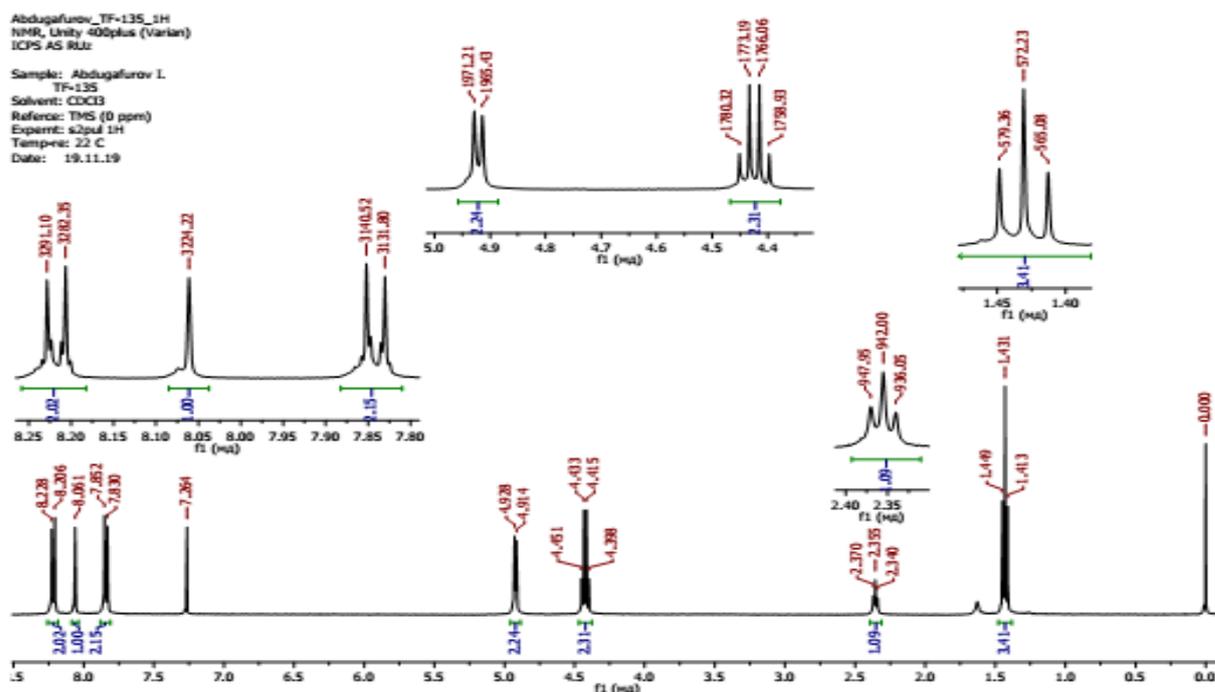
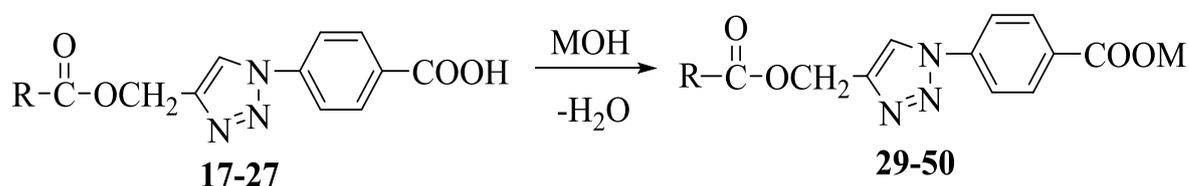


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр этилового эфира 4-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (**28**).

Это означает, что в реакции этерификации во фрагменте бензойной кислоты наряду с образованием эфира происходит гидролиз эфирной связи в ацетоксиметиле фрагменте. Структура образовавшегося соединения была подтверждена методами альтернативного синтеза и ^1H ЯМР-спектроскопии. Результаты полностью подтверждают структуру образованного продукта (**28**).

Синтез натриевой и калиевой солей 4-(4-(ацетоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты. В целях получения водорастворимых производных синтезированных 1,2,3-триазолов, взаимодействием их с 1 н растворами гидроксидов натрия и калия были получены натриевые и калиевые соли 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты с высоким выходом (80-93%).

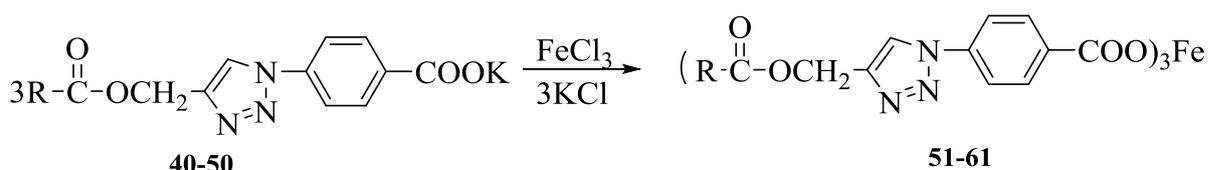


R = 17, 29, 40: CH_3 ; **18, 30, 41:** C_2H_5 ; **19, 31, 42:** C_3H_7 ; **20, 32, 43:** C_4H_9 ;
21, 33, 44: C_5H_{11} ; **22, 34, 45:** C_6H_{13} ; **23, 35, 46:** C_7H_{15} ; **24, 36, 47:** C_8H_{17} ;
25, 37, 48: C_9H_{19} ; **26, 38, 49:** $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$; **27, 39, 50,** $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$; M = Na, K.

При сопоставительном анализе ИК-спектров синтезированных натриевых и калиевых солей 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты с исходными веществами выявлено, что широкая полоса поглощения, относящаяся к группе OH- при $3300\text{-}3400\text{ см}^{-1}$ и узкая и сильная

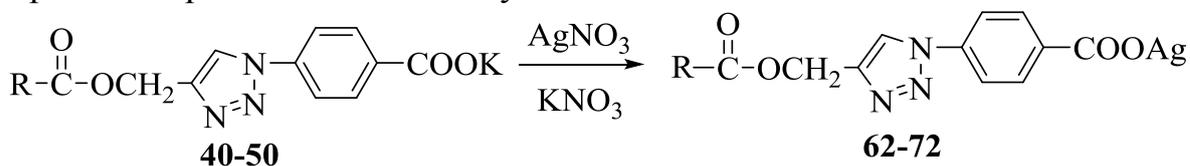
полоса поглощения в области 1650-1750 см⁻¹ принадлежащая группе С=О, исчезает, кроме этого синтезированные вещества хорошо растворяются в воде, температура плавления намного выше чем у исходных веществ.

Синтез серебряных и железных (III) солей 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты. В результате добавления хлорида железа (III) в эквивалентном количестве в растворы калиевых солей 4-(4-(карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты (**40-50**), красноватый осадок соли железа (III) соответственно. Образовавшиеся осадки отфильтровали и очистили промыванием горячей дистиллированной водой и получили продукт с высоким выходом (**52-72**).



R = 40, 51) CH₃, **41, 52**) C₂H₅, **42, 53**) C₃H₇, **43, 54**) C₄H₉, **44, 55**) C₅H₁₁, **45, 56**) C₆H₁₃, **46, 57**) C₇H₁₅, **47, 58**) C₈H₁₇, **48, 59**) C₉H₁₉, **49, 60**) C₁₀H₂₁, **50, 61**) C₁₁H₂₃.

При добавлении в раствор 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) бензоат калия (**40-50**) раствора нитрата серебра в соотношении 1:1 моль выпадает белый осадок (**62-72**), продукт получается с высоким выходом. Уравнение реакции имеет следующий вид:



R = 40, 62: CH₃; **41, 63:** C₂H₅; **42, 64:** C₃H₇; **43, 65:** C₄H₉; **44, 66:** C₅H₁₁; **45, 67:** C₆H₁₃; **46, 68:** C₇H₁₅; **47, 69:** C₈H₁₇; **48, 70:** C₉H₁₉; **49, 71:** C₁₀H₂₁; **50, 72:** C₁₁H₂₃.

Определены температуры плавления синтезированных солей и их структуры доказано снятием ИК-спектров.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **"Биологическая активность синтезированных веществ"** приведены данные о токсикологии и противовоспалительной активности вещества ТФ-23, действии вещества ТФ-25 на количество глюкозы в крови при аллоксановом диабете, триглицерида в плазме крови, общего холестерина и инсулина, а также действии препаратов ТФ-40 и ТФ-41 на урожайность пшеницы.

*Противовоспалительная активность*³. При сравнении токсикологии противовоспалительной активности препарата ТФ-23 с лекарственным средством кетопрофеном, используемым в медицине, его токсичность была в 18 раз ниже (LD₅₀ кетопрофен 360 мг/кг, ТФ-23 6680 мг/кг), а

³ Противовоспалительная активность изучена в Институте химии растительных веществ АН РУз, младшим научным сотрудником отдела Фармакологии и токсикологии (PhD) Азаматовым А

противовоспалительная активность была выше (ТФ-23 79,1 %, чем у кетопрофена 71,1%).



Рис.4. Токсичность ТФ-23 и кетопрофена (LD₅₀)

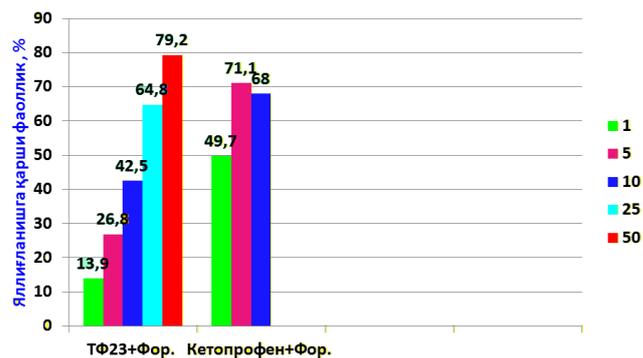


Рис. 5. Гистограмма относительной активности ТФ-23 и кетопрофена против воспаления формалиновой воспаленности у крыс

По результатам применения препарата ТФ-23 была подана заявка, представленная в Агентство интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции Республики Узбекистан для получения патента на изобретение и зарегистрированы под номером IAP 2021 0186 датой 08.10.2021.

*Противодиабетная активность*⁴. При изучении воздействия соединения ТФ-25 (синтезированное новое производное триазола) на искусственно вызванный препаратом аллоксан диабет у крыс наблюдали уменьшение количества глюкозы в крови с 18,5 до 7,7 ммоль/л. (Рис. 6.)

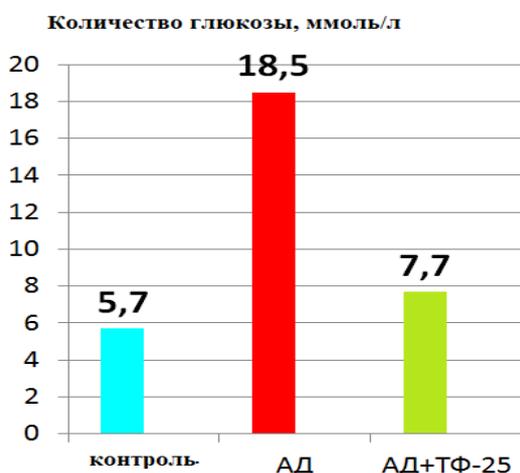


Рис.6. Влияние соединения ТФ-25 на количество глюкозы

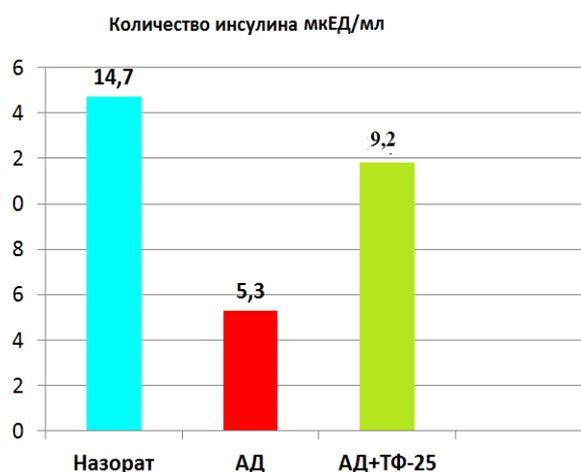


Рис.7. Влияние соединения ТФ-25 на секрецию инсулина

В следующем эксперименте было изучено влияние препарата ТФ-25 на изменение количества инсулина в плазме крови крыс в условиях аллоксанового диабета. Согласно полученным результатам количество инсулина в плазме крови животных с аллоксановым диабетом составило

⁴ Опыты против сахарного диабета были проведены старшим научным сотрудником Института биофизики и биохимии, старшим научным сотрудником лаборатории молекулярной биофизики, д.б.н. Фазиловым М.

5,3±0,4 мкЕд/мл, это в 2,7 раза меньше по сравнению с контролем. При пероральном введении ТФ-25 крысам содержание инсулина повысилось до 9,2±0,6 мкЕд/мл. Это в 1,7 раза больше показателя инсулина, чем у животных с аллоксановым диабетом.

Когда лечили крыс III группы с аллоксановым диабетом производным триазола ТФ-25 в течение 10 дней пероральным способом, было обнаружено, что содержание глицирида в их плазме крови составляло 74,4±5,3 мг/дл и было достоверно снижено по сравнению со II группой. Это означает, что новый производный триазолов уменьшил количество триглицеридов у крыс с аллоксановым диабетом. Встречаются данные в литературе об эффективном снижении стрептозотоцином уровня триглицеридов в обоих биологически активных соединениях при диабете и полученные результаты согласуются с литературными данными (Рис.8).

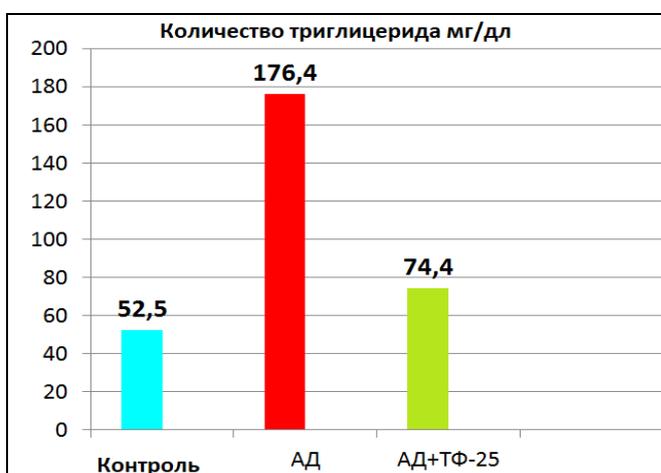


Рис.8. Влияние соединения ТФ-25 на понижения количества триглицерида

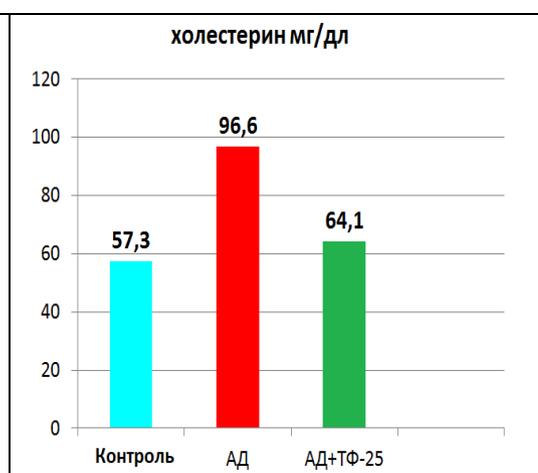


Рис.9. Влияние соединения ТФ-25 на понижения количества холестерин

В нашем следующем эксперименте изучено изменения содержания общего холестерина в плазме в условиях аллоксанового диабета и влияние на них ТФ-25. Согласно полученным результатам было установлено, что содержание общего холестерина в плазме крыс II группы, вызванного аллоксановым диабетом, увеличилось на 96,6±6,1 мг/дл по сравнению с контролем. Крысам, получившим аллоксановый диабет, была проведена перфальная фармакотерапия новым производным триазола ТФ-25 в течение 10 дней. Установлено, что содержание общего холестерина в плазме крови крыс с сахарным диабетом, получавших препарата ТФ-25 снизилось (64,1±4,2), по сравнению с показателями II группы с аллоксановым диабетом (Рис. 9).

Таким образом, при исследовании активности препарата ТФ- 25 против дибета, вызванного препаратом аллоксан, было выявлено, что он снижает уровень глюкозы в крови и проявляет гипогликемическую активность, снижает общее количество триглицерида и холестерина в плазме крови в

условиях диабета, увеличивает количества инсулина и восстанавливает его секреции.

Стимуляторные свойства. С целью изучения стимулирующей активности синтезированных веществ, было проведено испытание условно названных препаратов ТФ-40 и ТФ-41 в полевых условиях на сорте пшеницы "Васса", при этом наблюдалось повышение урожайности до 4,3 и 3,7 ц/га. В результате этого с каждого гектара земли было получено прибыли 1226,4 и 1024,7 тыс. сумов соответственно.

Четвертая глава диссертации, называемая "**Синтез производных 1,2,3-триазола**", является экспериментальной частью, где приведены методы синтеза первичных веществ, используемых для исследований, синтеза производных 1,2,3-триазола и реакции этерификации полученных соединений, методы получения натриевых, калиевых, серебрянных и железа (III) солей.

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы новые производные 1,2,3-триазола по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *пара*-азидобензойной кислоты-12 пропаргиловых эфиров предельных одноосновных карбоновых кислот, определены и предложены оптимальные условия, основные факторы, влияющие на ход реакций (растворитель, температура и катализатор).

2. Показано что, реакция этерификация синтезированных 4-(4-(R-карбоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойных кислот с этанолом в присутствии катализатора серной кислотой протекает в фрагменте бензойной кислоты и одновременно происходит гидролиз эфирной связи в ацетоксиметильном группе.

3. Рекомендуются методы селективного синтеза с высокими выходами 1,4-изомерных продуктов замещенных 1H-1,2,3-триазолов в присутствии галогенидов меди(I) и активность катализаторов увеличивается в ряду: $\text{Cu}_2\text{Cl}_2 < \text{Cu}_2\text{Br}_2 < \text{Cu}_2\text{I}_2$.

4. В результате целенаправленных исследований синтезировано 57 новых продуктов, которые могут быть использованы в качестве синтонов в тонком органическом синтезе и предложена их структура на основе современных физических методов исследования (ИК-, ^1H ЯМР-спектроскопия и хромато-масс-спектрометрия).

5. Изучение токсичности и противовоспалительной активности синтезированного соединения ТФ-23 показало, что оно в 18 раз менее токсично и более активно, чем применяемый в медицинской практике препарат кетопрофен.

6. Результаты изучения антидиабетической активности соединения ТФ-25 показали, что за счет снижения уровня глюкозы в крови при аллоксановом диабете оно проявляет гипогликемическую активность.

7. Стимулирующая активность условно названных соединений ТФ-40 и ТФ-41 испытывали в полевой условиях на пшенице сорта «Васса», и установлено, что ее урожайность повысилась на 4,3 и 3,7 ц/га соответственно.

8. Разработанные методы синтеза и модификации впервые полученных 1,2,3-триазолов, механизмы реакций и результаты спектрального анализа рекомендуются для использования в органической химии

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/30.12.2019K.01.03
BY ACCORDANCE OF ACADEMIC DEGREES
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

ANDIJAN MACHINE BUILDING INSTITUTE

KIRGIZOV FAZLIDIN

**SYNTHESIS AND STUDY OF PROPERTIES OF 1, 2, 3-TRIAZOLES
DERIVATIVES BASED ON PROPARYL ETHERS OF SOME SATURATED
MONOBASIC ACIDS**

02.00.03 – Organic chemistry

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

Tashkent – 2022

The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2021.2.PhDFK388.

The dissertation has been prepared at the Andijan machine building institute.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online www.ik-kimyo.nuuz.uz and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Abdugafurov Ibragimdjan**
Doctor of Chemical Sciences, dosent

Official opponents: **Makhsuimov Abdulkhamid**
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Maulyanov Salikhjan
Candidate of Chemical Sciences, dosent

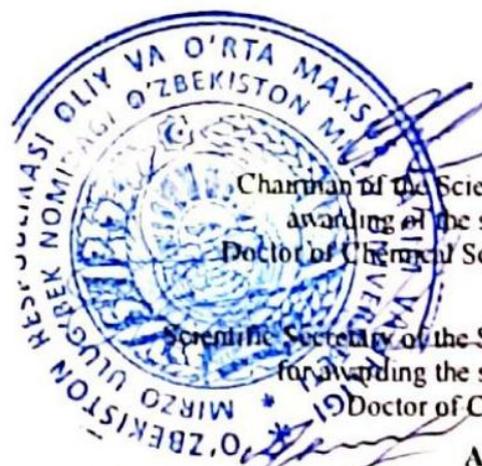
Leading organization : **Tashkent Pharmaceutical Institute**

The defense of the dissertation will take place on « 19 » « 02 » 2022 in « 14⁰⁰ » at the meeting of Scientific Council DSc.03/30.12.2019K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Phone: (998 71) 227-12-24, Fax: (998 71) 246-53-246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №13 (Address: 100174, Universitetical street, 4. Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel: (998 71) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on « 5 » « 02 » 2022 year

Protocol at the register № 4 dated « 05 » « 02 » 2022 year



Z. Smanova

Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

D. Gafurova

Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences

A. Abdushukurov

Chairman of the Scientific Seminar under Scientific
Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study research work is synthesize of derivatives of 1,2,3-triazoles based on propargyl esters of saturated monobasic carboxylic acids, determination of structures, study their chemical properties and biological activity.

The object of study-Saturated monobasic carboxylic acids, propargyl alcohol, para-aminobenzoic acid, para-azidobenzoic acid and products synthesized on their basis.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time the synthesis of 4-(4-(R-carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-benzoic acids was carried out and the factors influencing the course of processes were determined;

it was determined that, selective in the synthesis of 4-(4-(R-carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoic acids and the activity of the used catalysts decreased in the next row $\text{Cu}_2\text{I}_2 > \text{Cu}_2\text{Br}_2 > \text{Cu}_2\text{Cl}_2$;

water-soluble sodium and potassium salts of 4-(4-(R-carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-benzoic acids were obtained;

it was determined that, when the esterification of 4-(4-(R-carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoic acid with ethyl alcohol, a benzoic acid ester and hydrolysis of the acetyloxymethyl bond with formation of 4-(4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-benzoic acid ethyl ester were observed.

Implementation of research results. Based on scientific results of research into methods for efficient synthesis and modification of 4-(4-(R-carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoic acid and its derivatives:

potassium salts of 4-(4-(acetoxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoic acid (TF-40) and 4-(4-(propionoxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoic acid (TF-41), were introduced to increase productivity in the fields of farms in the Kyzyltepa district of the Navoi region. As a result, these stimulants gave increasing of in the yield of autumn grain varieties by 4.3-3.7 q/ha. (Reference No. 02/025-3925 of the Ministry of Agriculture of the Republic of Uzbekistan dated September 28, 2021).

The use of methods for the synthesis of 4-(4-(R-carboxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) benzoic acids in a research institute at the Tajik National University, made it possible to synthesize a number of new biologically active derivatives of 1,2,3-triazoles. (Reference No. 43 Research Institute of the Tajik National University dated September 9, 2021).

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion a list of references and applications. The dissertation work consists of 118 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Абдугафуров И.А., Қирғизов Ф.Б., Мадихонов Н., Ортиқов И.С. Тўйинган бир асосли карбон кислота пропаргил эфирлари ва пара-азидобензой кислота асосида 1,2,3- триазол ҳосилалари синтези // Ўзбекистон кимё журнали. -2020. -№ 4. -Б. 76-85. (02.00.00. № 6)

2. Abdugafurov I.A., Qirgizov F.B., Ortikov I.S. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives based on propargyl ester of a saturated single – basic carbonic acid and para-azidobenzoic acid // European journal of Chemistry, 2021. -V.12. №1.-P.13-17. (R. G. IF. =0.4860.)

3. Киргизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Ортиқов И.С., Ахмедова Н.Н. Синтез натриевых солей 4-(4-(R-оксиметил) -1Н-1,2,3-триазол-1-ил) бензойной кислоты // Universum. Химия и биология (электронный научный журнал. Российская Федерация.-Москва, -2021.-№. 6 (84). - Р. 7-12. (02.00.00. № 2)

4. Қирғизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Ортиқов И.С. 4-(4-(R-оксиметил)-1Н-1,2,3-триазол -1-ил) бензой кислоталар ва уларнинг калийли тузи синтези // Ўзбекистон кимё журнали. - 2021. -№1. -53-61б. (02.00.00. № 6)

II бўлим (II часть; II part)

5. Абдугафуров И.А., Мадиханов Н., Эргашев М.С., Киргизов Ф.Б. Циклоприсоединения азид пара-бензойной кислоты с пропаргильевыми эфирами насыщенных жирных кислот // “Достижения, проблемы и современные тенденции развития горно-металлургического комплекса” материалы IX-международная научно-техническая конференция. Навои. - 2017. –Б. 460.

6. Қирғизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Мадихонов Н. Тўйинган ёғ кислоталари пропаргил эфирларининг азидлари билан реакцияларини ўрганиш. Республика илмий-амалий анжумани. Урганч. -2017. –Б. 36.

7. Абдугафуров И.А., Қирғизов Ф.Б., Мадиханов Н., Низомов Б. 4-Фармилоксиметил -1- (4-карбоксилфенил)-1,2,3-триазол синтези // “Кимё фани ва таълимнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари. Фарғона. -2019. –Б. 41.

8. Abdugafurov I.A., Mamazhonov J.Sh., Kirgizov F.B. “Study of inhibitor properties of some derivatives 1, 2, 3-triazoles” International scientific and practical conference." Problem and solution of advanced scientific research" EvrAsian Conferences. Indonesia. -2019. –Б. 277-278.

9. Қирғизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Мадихонов Н., Ортиқов И.С.

4-(4-(Гексаноилоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-бензой кислота синтези // “Илм-фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг инновацион ривожлантиришдаги замонавий муаммолар” мавзусидаги Халқаро илмий-амалий конференция материаллари. -Андижон. -2020. -Б. 830-833.

10. Қирғизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Мадиханов Н., Ортиқов И.С., Эргашев М.С. 4-(4-(Пропионилоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-бензой кислотанинг ИҚ- ва ^1H ЯМР-спектрлари таҳлили // “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” VI-Республика илмий-амалий анжумани. Термиз. -2020 йил. –Б. 271-272.

11. Қирғизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Ортиқов И.С. 4(4-(Ацетоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотанинг натрийли тузи синтези // “Кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент. -2021. –Б. 274.

12. Қирғизов Ф.Б., Абдугафуров И.А., Ортиқов И.С., Мадихонов Н., Жўраев Т.Э. 4(4-(Ацетоксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) бензой кислотанинг темир (III) ли тузи синтези // “Кимё технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари (Халқаро олимлар иштирокидаги). Тошкент.ТКТИ, -2021. 10 март.–Б. 110-111.

Автореферат “ЎзМУ хабарлари” тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 05.02.2022
Бичими 60x84 1/8 « Times New Roman»
Гарнитурада рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи 2.75. Адади 100. Буюртма № 27
Тел (99) 832 99 79; (97) 815 44 54.
Гевоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6-уй.