

**АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/29.10.2021.К/Т.60.05 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**АБДУЛЛОЕВ ОБИДЖОН ШАХАБИДИНОВИЧ**

***ARTEMISIA ANNUA L.* ЎСИМЛИГИ ВА ФЕРРОЦЕН АСОСИДА ХАЛҚ  
ТАБОБАТИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН БИОЛОГИК ФАОЛ  
БИРИКМАЛАР ОЛИШ ВА УЛАРНИ СИНФЛАШ**

**02.00.09 – Товарлар кимёси**

**14.00.41 – Халқ табobati**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Андижон – 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of the abstract of dissertation doctor of science**

**Абдуллоев Обиджон Шахабидинович**

*Artemisia annua* L. ўсимлиги ва ферроцен асосида халқ табобатида қўлланиладиган биологик фаол бирикмалар олиш ва уларни синфлаш..... 3

**Абдуллоев Обиджон Шахабидинович**

Получение и классификация биологически активных добавок на основе растения *Artemisia annua* L. и ферроцена, применяемые в народной медицине ..... 29

**Abdulloev Obidjon Shakhabidinovich**

Obtaining and classification of biologically active additives based on the plant *Artemisia annua* L. and ferrocene, used in traditional medicine ..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 59

**АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/29.10.2021.К/Т.60.05 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**АБДУЛЛОЕВ ОБИДЖОН ШАХАБИДИНОВИЧ**

***ARTEMISIA ANNUA L.* ЎСИМЛИГИ ВА ФЕРРОЦЕН АСОСИДА ХАЛҚ  
ТАБОБАТИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН БИОЛОГИК ФАОЛ  
БИРИКМАЛАР ОЛИШ ВА УЛАРНИ СИНФЛАШ**

**02.00.09 – Товарлар кимёси**

**14.00.41 – Халқ таботати**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Андижон – 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Махкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3.DSc/K135 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.adu.uz](http://www.adu.uz)) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Аскарлов Иброҳим Раҳмонович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Махсумов Абдулхамид Ғофурович**  
кимё фанлари доктори, профессор  
**Шамшидинов Исроилжон Турғунович**  
техника фанлари доктори, профессор  
**Ахмадалиев Махаммаджон**  
техника фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Фарғона давлат университети**

Диссертация химояси Андижон давлат университети хузуридаги DSc.03/29.10.2021.K/T.60.05 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил 20 сентябрь соат 14:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100 Андижон ш., Университет кўч. 129. Тел.: (99877) 223 88 30, факс: (99874) 223 84

Диссертацияси билан Андижон давлат университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 170100, Андижон ш., Университет кўч. 129. Тел.: (99874) 223 88 30, факс : (99874) 223 84 33) e-mail: [agsu\\_info@edu.uz](mailto:agsu_info@edu.uz)).

Диссертация автореферати 2022 йил 7 сентябр куни тарқатилди.  
(2022 йил 7 сентябрдаги № 09 рақамли реестр баённомаси)



**Х.Исаков**

Илмий даража берувчи илмий кенгаш  
раиси, тех.ф.д., профессор

**М.М.Мўминжонов**

Илмий даража берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, к.ф.д.

**Ш.В.Абдуллаев**

Илмий даража берувчи илмий кенгаш  
кошидаги илмий семинар  
раиси, к.ф.д., профессор

## **КИРИШ (фан доктори ( DSc) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда доривор ўсимликлар таркибидан ажратиб олинган биологик фаол бирикмалар асосида тайёрланган озиқ-овқат қўшилмалари ва шифобахш моддаларга бўлган эҳтиёж ортиб бормоқда. Бу ўринда касалликларни даволаш учун биологик фаол моддаларни яратиш ва уларни халқ табobati ҳамда тиббиётга тадбиқ этиш муҳим аҳамиятга эга. Шунинг учун янги турдаги биологик фаол моддалар манбаларини аниқлаш, уларни модификациялаш, аналогларини синтез қилиш ҳамда янги турдаги зарарсиз ва экологик тоза биологик фаол озиқ-овқат қўшилмаларини ишлаб чиқиш, уларни амалиётга татбиқ этиш долзарб муаммолардан ҳисобланади.

Жаҳонда охирги пайтларда халқ табobati билан боғлиқ фанлар соҳасида экологик тоза, организмга зарар келтирмайдиган шифобахш доривор моддаларни олиш ва уларнинг самарадорлигини ошириш, янги биологик фаол қўшилмалар ҳамда дори воситаларини амалиётда қўллаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада хоссалари жиҳатидан амалдаги препаратлардан устун бўлган доривор озиқ-овқат қўшилмаларни яратиш, табиий органик пероксидлар асосида саратон, вирус ва паразитларга қарши юқори фаолликка эга бирикмаларни синтез қилиш, уларнинг кимёвий ва биологик фаоллигини тадқиқ этиш, ферроцен ва органик пероксидларнинг янги биологик фаол ҳосилаларини олиш, темир тутган органик пероксидлар асосида биологик фаол бирикмалар синтез қилиш ҳамда ТИФ ТН бўйича синфлашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамызда табиий манбалардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш ва улар асосида янги турдаги биологик фаол озиқ-овқат қўшилмалари ишлаб чиқиш, айрим бирикмалар асосида биологик фаол моддалар синтез қилиш ва амалиётда қўллаш борасида муайян натижаларга эришилди. Ушбу йўналишда таркибда саратонга қарши фаоллик намоён қилувчи моддалар бўлган ўсимликлардан янги турдаги шифобахш озиқ-овқат қўшилмалари тайёрлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Амалга оширилган чора-тадбирлар асосида бир қатор доривор ўсимликлар таркибидан биологик фаол бирикмаларни ажратиб уларни амалиётда қўллашда муҳим натижаларга эришилмоқда. Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясида<sup>1</sup> “озиқ-овқат ва ноозиқ-овқат маҳсулотлари бозорларида таклифни ошириш ва мавсумий тақчилликларни бартараф этиш” бўйича амалга оширилиши муҳим бўлган вазифалар белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, маҳаллий хом-ашёлардан фойдаланиб, саратонга қарши биологик фаол озиқ-овқат қўшилмаларини ишлаб чиқиш, уларнинг таркиби асосида биологик фаол препаратлар синтез қилиш, кимёвий таркиби бўйича тегишли товар кодлари беришга қаратилган илмий-тадқиқот ишларини ташкил этиш муҳим илмий-амалий аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968-сон «Ўзбекистон Республикасида халқ табobati соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «Янги

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 12 апрелдаги ««Ўзкимёсаноат» АЖ бошқарув тузилмасини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2884-сон, 2018 йил 25 октябрдаги «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3983-сон Қарорлари ҳамда бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. “Кимё технологиялар ва нанотехнологиялар” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.** *Artemisia annua L* ўсимлиги таркибига кирувчи ва синтетик органик пероксидлар ҳамда ферроцен асосида биологик фаол моддалар синтези ва уларни тадқиқотига йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан The University of North Carolina, Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology of the University of Michigan (АҚШ), Botanical Institute of the University of Koeln (Германия), Department of Industrial Engineering of the University of Salerno (Италия), Department of Pediatric Cardiology of Children's Heart Centre of the Skåne University Hospital (Швеция), Department of Natural Medicinal Chemistry of the China Pharmaceutical University, South China University of Technology (Хитой), Academy of Scientific and Innovative Research, CSIR-Human Resource Development Centre, Division of Organic Chemistry of the CSIR-National Chemical Laboratory (Ҳиндистон), Department of Chemistry, University of Sargodha (Покистон), Россия ФА Органик кимё институти, Санкт-Петербург давлат технология институти (Россия Федерацияси), Тожикистон миллий университетиди (Тожикистон) олиб борилмоқда.

Табий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда ферроцен асосида биологик фаол моддалар синтезига оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: артемизинининг антималяриал ва саратонга қарши қатор ҳосилалари синтез қилинган (The University of North Carolina, АҚШ); ферроценнинг антималяриал, фунгицид, бактерицид, саратонга қарши фаолликка эга бўлган ҳосилалари олинган (Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology of the University of Michigan, АҚШ); синтетик пероксидлар, жумладан, 1,2,4,5-тетраоксанлар, 1,2,4-триоксаланлар синтез қилинган; (Россия ФА Органик кимё институти, Россия Федерацияси); олинган бирикмаларнинг антималяриал, саратон хужайраларига қарши, фунгицидлик фаолликлари аниқланган (Botanical Institute of the University of Koeln (Германия), Department of Industrial Engineering of the University of Salerno (Италия), артемизинин асосида биологик фаол қўшилмалар ишлаб чиқилиб, малярия вирусига қарши фаоллиги исботланган (Department of Pediatric

---

<sup>2</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com); [www.pubs.acs.org](http://www.pubs.acs.org); [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com); [www.scielo.br](http://www.scielo.br); [www.pubs.rsc.org](http://www.pubs.rsc.org); [www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com); [www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com); [link.springer.com](http://link.springer.com) ва бошқа манбалар асосида ишлаб чиқилган.

Cardiology of Children's Heart Centre of the Skåne University Hospital (Швеция), Department of Natural Medicinal Chemistry of the China Pharmaceutical University, South China University of Technology (Хитой), Academy of Scientific and Innovative Research, CSIR-Human Resource Development Centre, Division of Organic Chemistry of the CSIR-National Chemical Laboratory (Ҳиндистон), Тоҷикистон миллий университетида (Тоҷикистон).

Дунёда табиий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда ферроцен асосида биологик фаол моддалар олиш ва уларни амалиётда қўллаш бўйича қатор, жумладан, куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, артемизинин ва унинг ҳосилалари асосида безгак вирусига қарши самарали дори воситалари ишлаб чиқиш; таркибида битта ва иккита пероксид гуруҳ тутган халқали синтетик пероксидлар синтез қилиш ҳамда уларнинг безгакка, саратонга қарши, фунгицидлик хоссаларини тадқиқ этиш, уларнинг орасидан самарали бирикмаларни дори воситаси сифатида ишлаб чиқариш; ферроценнинг турли биологик фаол бирикмалар, хусусан, артемизинин билан малярия, саратон, замбуруғлар ва бактерияларга қарши юқори фаолликка эга бўлган ҳосилаларини синтез қилиш; *Artemisia annua* L ўсимлиги асосида саратон ва коронавируsgа қарши биологик фаол қўшилмалар ишлаб чиқиш ва амалиётга қўллаш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ферроценнинг карбоксил гуруҳи тутган ҳосилалари синтези ва хоссаларини ўрганиш борасида АҚШда Robert Woodward, John Tebboth, John Tremaine, Россияда А.Н.Несмеянов, Н.А.Несмеянов, Н.С.Кочеткова, Э.Г.Перевалова, В.Д.Вильчевская, Л.В.Снегур, Японияда S.Yamada, A.Nakahira, M.Kumada ва бошқа олимлар, Ўзбекистонда А.Ғ.Маҳсумов, И.Р.Асқаров, А.М.Жўраев, Ш.М.Қирғизов ва бошқалар, *Artemisia annua* L ўсимлиги кимёвий таркибини ўрганиш, ундан артемизининни ажратиб олиш ҳамда ярим синтетик ҳосилаларини синтез қилиш бўйича Хитойда Tu You You, Li Zhang, Richard Haynes, АҚШ да Patrick R. Arsenault, Kristin K. Wobbe, Буюк Британияда Stephen Hindley, Paul M. O'Neill, Францияда Guillaume Magueur, Danièle Bonnet-Delpon ва бошқалар тадқиқотлар олиб боришган. Синтетик органик пероксидлар ва уларнинг ферроцен билан ҳосилалари синтези бўйича АҚШда Jonathan Vennerstrom, James Wood, Буюк британияда Gary Posner, Хитойда Ho-Wai Chan, Wai-Lun Lam, Россияда А.О.Терентьев, В.А.Виль, И.А.Яременколарнинг тадқиқот натижалари диққатга сазовор.

Илмий манбаларда *Artemisia annua* L ўсимлиги кимёвий таркиби, ундан артемизининни ажратиб олиш, у асосида ярим синтетик, синтетик органик пероксидлар олиш, уларнинг ферроценли ҳосилалари синтези, хоссаларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган бўлсада, ферроценликарбон кислоталар, уларнинг ҳосилалари билан таркибида органик пероксид тутган ҳосилаларини синтез қилиш ҳамда уларнинг доривор хусусиятлари системали тарзда ўрганилмаган. Таркибида ферроцен ва органик пероксидлар тутган бирикмалар кимёвий таркиби бўйича товарлар номенклатурасига биноан синфларга ажратилмаган. Ўзбекистонда ўсадиган *Artemisia annua* L ўсимлиги асосида саратонга қарши биологик фаол озик-овқат қўшилмалари ишлаб чиқилмаган.

Мазкур диссертация иши ферроцен ва органик пероксидлар асосида янги бирикмалар синтез қилиш, олинган бирикмаларнинг таркиби, тузилиши ва доривор хусусиятларини тадқиқ этиш, кимёвий таркиби асосида синфлаш, ТИФ ТН бўйича тегишли янги товар кодлари ажратиш ва тавсия этилган товар кодларини амалиётга жорий этиш, *Artemisia annua L* ўсимлиги асосида биологик фаол қўшилмалар ишлаб чиқиш ва амалиётга қўллаш каби муаммоларни ечишга йўналтирилган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Андижон давлат университети илмий тадқиқот ишлари режасининг “Таркибида темир тутган биологик фаол моддалар, уларни кимёвий таркиби асосида синфлаш” йўналиши доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** *Artemisia annua L* ўсимлиги кимёвий таркибидаги таркибидаги артемизинин ва синтетик органик пероксидларнинг ферроценли ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг биологик фаоллигини аниқлаш, кимёвий таркиби асосида синфлаш, ҳамда *Artemisia annua L* ўсимлиги асосида биологик фаол озиқ-овқат қўшилмаси ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Фарғона водийсида ўсадиган *Artemisia annua L*, ўсимлиги кимёвий таркибини аниқлаш;

*Artemisia annua L* ўсимлигидан артемизининни ажратиб олиш технологиясини такомиллаштириш;

артемизинин ва синтетик органик пероксидларнинг ферроцен тутган янги ҳосилаларини синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

олинган моддаларнинг кимёвий таркиби ва тузилишини кимёвий анализ, хроматография, масс-спектрометрия, ИҚ- ва ЯМР-спектроскопия усуллари ёрдамида аниқлаш;

олинган бирикмаларнинг саратон келиб чиқиши ва ривожланишида аҳамиятли бўлган оксил-ферментларга нисбатан ингибиторлик хусусиятини molecular docking услубида *in silico* шароитда текшириб, фаоллиги юқори бўлган бирикмаларни аниқлаш;

*Artemisia annua L*, ўсимлиги асосида саратонга қарши биологик фаол қўшилмалар ишлаб чиқиш;

ферроцен ва органик пероксид тутган препаратларга кимёвий таркиби асосида ТИФ ТН бўйича тегишли товар кодлари ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида *Artemisia annua L* ўсимлиги, унинг таркибидаги флавоноидлар, артемизинин, ферроцен карбон кислоталари ва спиртлари, синтетик органик пероксидлар ҳосилалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** *Artemisia annua L* ўсимлиги кимёвий таркибини тадқиқ этиш, биологик фаол моддаларни ажратиб олиш усулларини такомиллаштириш, улар асосида биологик фаол қўшилмалар ишлаб чиқиш, ферроцен ва органик пероксидлар янги ҳосилаларини синтез қилиш, мавжуд синтез усулларини такомиллаштириш, олинган моддаларнинг таркиби ва тузилишини аниқлаш, биологик фаоллигини *in silico* шароитида ўрганиш, уларни кимёвий таркиби асосида тегишли синфларга ажратиш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида кимёвий анализ, юпка қатламли ва устунли хроматография, ИҚ спектроскопия, масс-спектрометрия, ЯМР спектроскопия, ІСР эмиссион спектрометрия, ЮССХ, ГХ-МС, кимёвий моддалар молекуляр тузилишини ва хоссаларини замонавий квант-кимёвий, QSAR, молекуляр докинг усулларида ҳисоблаш, шунингдек, товарларни ТИФ ТН бўйича синфлаш усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Фарғона водийсида ўсадиган *Artemisia annua L*, ўсимлиги таркибидаги, макро- ва микроэлементлар, флавоноидлар, артемизинин микдорлари аниқланган;

*Artemisia annua L*, ўсимлигидан артемизининни ажратиб олиш усули такомиллаштирилган;

*Artemisia annua L*, ўсимлигининг ер устки қисмидан ажратиб олинган артемизининнинг 3 та янги ферроценли ҳосилалари синтез қилиниб, уларнинг кимёвий тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопияси билан тасдиқланган;

синтетик пероксидлар – 1,2,4-триоксаланларнинг 4 та янги ферроценли ҳосилалари синтез қилинган ва уларнинг кимёвий тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопияси, масс-спектрометрия усуллари билан исботланган;

синтез қилинган ва *Artemisia annua L*, ўсимлигида аниқланган моддаларнинг саратонга қарши хусусияти *in silico* шароитида аниқланган ва 5 та бирикма амалдаги препаратлардан юқори хосса намоён қилиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

*Artemisia annua L* ўсимлигининг ер устки қисмидан артемизининни ажратиб олишнинг такомиллаштирилган усули ишлаб чиқилган;

*Artemisia annua L*, ўсимлиги асосида саратонга қарши “Ўсқар” номли БФҚ ишлаб чиқилган;

“Ўсқар” БФҚ ни ишлаб чиқариш учун ташкилот стандарти ва технологик йўриқномалар ишлаб чиқилган;

Табиий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилалари Уйғунлашган тизим қоидаларига мувофиқ синфланиб, уларга Ташқи иқтисодий фаолият Товарлар номенклатураси бўйича 2 та янги товар код рақамлари таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ўсимлик таркибини замонавий ІСР эмиссион спектрометрия, ЮССХ, ГХ-МС хроматография усуллари билан тадқиқ этилганлиги, синтез қилинган моддаларнинг тозалиги хроматография усулида текширилганлиги, уларнинг кимёвий анализ, ИҚ-, ЯМР-спектроскопик, масс-спектрометрик анализ натижалари замонавий асбоб ва жиҳозлардан фойдаланиб ўлчанганлиги, тажрибаларда олинган натижаларни ҳисоблашнинг илғор квант-кимёвий усулларда олинган назарий натижаларга мос эканлиги, бирикмаларнинг биологик фаоллиги замонавий компьютер дастурларида QSAR методларида ўрганилганлиги, барча олинган натижаларнинг математик қайта ишланганлиги, олинган натижаларнинг илмий нашрларда эълон қилинганлиги ҳамда амалий натижалар ваколатли давлат тузилмалари томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Фарғона водийсида ўсадиган *Artemisia annua L.*, ўсимлиги кимёвий таркиби ўрганилганлиги, ундан артемизининни ажратиб олиш усули такомиллаштирилганлиги, артемизинин ва синтетик пероксидлар ва ферроцен асосида янги бирикмалар синтез қилинганлиги, олинган барча моддаларнинг таркиби, тузилиши, хоссалари хроматография, ЯМР-, ИҚ-спектроскопия, масс-спектрометрия усулларида ҳамда молекулалар тузилишни квант-кимёвий ҳисоблаш методларида, биологик фаоллиги QSAR методларида *in silico* шароитида тадқиқ этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *Artemisia annua L.*, ўсимлиги асосида янги БФҚ ишлаб чиқилганлиги, унинг саратонга қарши хусусияти кимёвий, квант-кимёвий, фармакологик тадқиқотлар воситасида исботланганлиги, табиий ва синтетик органик пероксидларни ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилаларини кимёвий таркиби бўйича синфлаб, ТИФ ТН бўйича янги товар кодлари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** *Artemisia annua L.* ўсимлиги ва ферроцен асосида халқ табобатида қўлланиладиган биологик фаол бирикмалар олиш ва уларни синфлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

табиий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилалари Уйғунлашган тизим қоидаларига мувофиқ синфланиб, уларга ташқи иқтисодий фаолият товарлар номенклатураси бўйича табиий ва синтетик органик пероксидлар учун - **2909 60 000 1**, ферроценнинг органик пероксидлар билан ҳосилалари учун - **2942 00 000 7** товар код рақамлари Ўзбекистон Республикаси Давлат Божхона қўмитаси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Давлат божхона қўмитасининг 2021 йил 29 январдаги 1/16-037-сон маълумотномаси). Натижада, табиий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилаларини синфлаш имконини берган;

*Artemisia annua L.*, ўсимлигининг асосида саратонга қарши фаоллиги юқори бўлган “Ўсқар” номли БФҚнинг Ts 303271760-001:2022 рақамли ташкилот стандарти ва ТИ 303271760-001:2022 рақамли технологик йўриқномаси ишлаб чиқилиб, “Олтин водий табиати” МЧЖ томонидан ишлаб чиқариш йўлган қўйилган (Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати томонидан 2022 йил 22 июндаги 318/4552-сонли ва 2022 йил 11 августдаги 318/5193-сонли маълумотномалари). Натижада саратонга қарши самарали озик-овқат қўшилмаси ишлаб чиқариш имконини берган;

Табиий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда ферроцен асосида янги моддалар олиш усулидан Тожикистон Миллий университетида фойдаланилган (Тожикистон Миллий университети ҳузуридаги илмий тадқиқот институтининг 2022-йил 16-июндаги 167-сон маълумотномаси). Натижада, ферроценнинг органик пероксидлар билан биологик фаол ҳосилаларини олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 21 та, жумладан 13 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларнинг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) диссертациялари илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларида 10 та мақола, хорижий тақриз қилинадиган журналларда 4 та мақола нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 181 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация бўйича 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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“*Artemisia annua L* ўсимлигининг кимёвий таркиби, шифобахш хусусиятлари (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган биринчи бобида *Artemisia annua L* ўсимлиги тавсифи, кимёвий таркиби ва халқ табобатида ишлатилиши, артемизинин ва унинг ҳосилаларининг олинishi, синтетик органик пероксидларнинг олинishi ва биологик фаоллиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Ферроцен асосида биологик фаол бирикмалар олинishi ва уларни синфлаш (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган иккинчи бобида ферроценнинг биологик фаол ҳосилалари, ферроценнинг табиий ва синтетик органик пероксидлар билан биологик фаол ҳосилалари, саратонни даволашда ишлатиладиган биологик фаол қўшилмалар ва бирикмалар, саратоннинг келиб чиқилишининг асосий омиллари ва уларни олдини олувчи воситалар, саратонни даволашда ишлатиладиган синтетик дори воситалари ва уларнинг ножўя таъсирлари, халқ табобатида саратон касаллигини даволашда ишлатиладиган шифобахш ўсимликлар, табиий ва синтетик органик пероксидларнинг Уйғунлашган тизим асосида синфланиши борасидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“*Artemisia annua L* ўсимлигидан артемизининни ажратиб олиш ва унинг ҳосилалари синтези ҳамда уларни синфлаш”** деб номланган учинчи бобида Фарғона водийсида ўсадиган *Artemisia annua L* ўсимлигининг кимёвий таркибини ўрганиш, артемизининни ажратиб олишнинг такомиллаштирилган усулини ишлаб чиқиш, артемизининнинг молекуляр тузилишини ИҚ, масс-спектрометрик таҳлили, артемизининнинг ярим синтетик ҳосилалари синтези, ферроцен карбон кислоталари, спиртлари синтези, артесунатнинг ферроценли ҳосилаларини олиш, 1,2,4,5-тетраоксанлар, 1,2,4-триоксоланлар синтези, синтетик пероксидларнинг ферроценли ҳосилаларини олиш ва уларнинг тузилишини ўрганиш, *Artemisia annua L* ўсимлиги таркибида

аниқланган ва синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини *in silico* шароитида ўрганиш, бирикмаларнинг ўткир заҳарлилигини ва саратонга қарши фаоллигини *in silico* шароитида баҳолаш, табиий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилаларини синфлаш натижалари муҳокама қилинади.

*Artemisia annua L* ўсимлигининг ер устки қисми минерал таркиби ICP – индуктив боғланган эмиссион спектрометрия методини қўллаган ҳолда аниқланди. Олинган маълумотлар қуйидаги жадвалда келтирилган.

1-жадвал.

**Фарғона водийсида ўсадиган *Artemisia annua L* ўсимлигининг ер устки қисми макро- ва микро элементлар миқдори, мг/100 г**

Mn	Na	P	Mg	Ca	Li	S	Al	Ba
22.9	170.4	278.0	477	252.9	0.549	7.79	15.24	2.05
Co	K	Ni	B	Zn	Fe	Cu	Te	Mo
0.243	641.2	0.237	6.48	61.41	112.1	0.971	0.198	0.054

***Artemisia annua L* ўсимлигининг намлик, кул, флавоноидлар миқдори.**

*Artemisia annua L* ўсимлиги ер устки қисмининг намлик миқдори ўртача 6,544 % ни, умумий кул миқдори тадқиқ этилганда 7,05 фоизни ташкил этиши аниқланди. Натижалар параллел 5 тажрибалар асосида ҳисобланди ва ўртача миқдор аниқланди.

***Artemisia annua L* ўсимлиги ер устки қисми таркибидаги флавоноидлар миқдори.** Флавоноидлардан галл кислота, рутин, кверцитин, апигенин ва каемпферолларнинг миқдори ЮССХ методи ёрдамида аниқланди. Галл кислота, рутин, кверцитин миқдорини аниқлаш LC 2030 C 3D Plus (Shimadzu, Япония) қурилмасида DAD detector ёрдамида 254 нм тўлқин узунлиги детекциясида амалга оширилди.

3-жадвал.

***Artemisia annua L* ўсимлиги ер устки қисми этанолли экстракти таркибидаги флавоноидлар миқдори.**

№	Намуна	Галл кислота мг/мл	Рутин мг/мл	Кверцитин мг/мл	Апигенин мг/мл	Каемпферол мг/мл
1	<i>Artemisia annua L</i>	0,474	0,03	0,005	0,054	0,001

Жадвалда кўришиб туриптики, *Artemisia annua L* ўсимлиги ер устки қисмида галл кислота миқдори кўпроқ бўлиб, бу унинг антиоксидантлик хусусиятини намоён этишида асосий омил бўлиб хизмат қилади. Бундан ташқари галл кислотаси саратонга қарши фаоллик намоён этиб, ўсма хужайрасидаги оксидланиш-қайтарилиш реакцияси занжирига таъсир қилиб уни бузади.

***Artemisia annua L* ўсимлиги ер устки қисмидан артемизининни ажратиш олишнинг такомиллаштирилган усули.** Петролей эфир билан қайнаш ҳароратида экстракция қилиш адабиёт бўйича олиб борилди ва экстракт таркибидаги артемизининни ЮССХ усулида анализ қилинганда, ўсимлик ер устки қисмининг қуруқ массасига нисбатан 0,175 % ни ташкил этиши аниқланди. Экстрактдан концентрлаш, колонкали хроматографияда ажратиш ва қайта кристаллаш билан 0,15 % гача артемизининни ажратиш олиш имконини беради.

Эритувчини 96 % ли этанолга алмаштирилганда эса экстракция қилинган артемизининнинг миқдори 0,57 % гача кўтарилиши маълум бўлди. Бунинг учун 100 г ўсимликнинг қуритилган ер устки қисми қайтарма совиткичли колбада 3 марта 600 мл дан этанол билан ҳар бирида 1,5 соатдан экстракция қилинади. 96 % ли этанол билан артемизининни экстракция унуми 80 % бўлиб, 3 марта экстракция эвазига назарий жиҳатидан 99,2 % артемизининни (1) (Бу ерда ва бундан сўнг моддалар рақамлари (қорайтирилган шрифтда) V бобда келтирилган рақамларга мос келади) ажратиб олиш имкони пайдо бўлади. Олинган бирламчи экстрактни концентрлаб, ҳажмига нисбатан 3 баробар кўп сув қўшилади ва гексан билан иккиламчи экстракцияланади. 25 % ли этанолдан гексанга экстракция унуми 60 % бўлгани учун 4 марта экстракция қилиш билан назарий жиҳатдан 97,5 % артемизининни гексанга ўтказиш мумкин. Иккиламчи экстрактни концентрлаш, колонкали хроматография, қайта кристаллаш билан 98 % тозаликдаги артемизинин ўсимликнинг қуруқ қисмига нисбатан 0,38 % ҳолатда ажратиб олинди. Мазкур усул билан артемизининни ажратиб олиш унумини 2,5 баробарга ошириш мумкин.

Петролей эфир ўрнига этанолни экстрагент сифатида ишлатилишига этанолнинг нисбатан арзон, осон топиладиган ва заҳарлилиги паст эритувчи эканлигидир. Мазкур усулнинг қатор афзалликларини куйидаги жадвалдан ҳам кўриш мумкин:

4-жадвал.

**1 г артемизининни экстракция қилиб ажратиб олиш учун анъанавий ва такомиллаштирилган усуллардаги материал ва вақт сарфи**

Сарф	Адабиётдаги усул	Янги усул
Қуруқ ўсимлик хом-ашёси, г	660 ±10	260±5
Эритувчи	Петролей эфир	Этанол (96 %)
Эритувчи ҳажми, мл	2000 ±100	4700±150
Иккиламчи экстракция эритувчиси	хлороформ/ацетонитрил	гексан
Иккиламчи экстракт ҳажми, мл	100/550	2600±50
Элюент	EtOAc/CHCl <sub>3</sub> 1:15	гексан/этилацетат 85:15
Элюент ҳажми, мл	650±10	500±10
Вақт, соат	10	8
Умумий ҳаражат, сўм*	543 750	494 500

\* реактивларнинг нархларини ҳисоблашда республика ҳудудида етказиб берувчиларнинг 2022 йил июнь ойидаги тижорий таклифлари асос қилиб олинди

Жадвалдан кўринадикки, таклиф этилаётган усул билан 1 г артемизинин ажратиб олишда анъанавий усулга нисбатан 49250 сўм иқтисод қилинади.

**Ажратиб олинган артемизининнинг ИҚ-спектри** адабиётларда келтирилган натижаларга мос келиши қайд этилди. Хусусан, 833 см<sup>-1</sup>, 931 см<sup>-1</sup>, 985 см<sup>-1</sup> даги интенсив чўққилар молекуладаги –С–С– валент тебранишларига, 1010 см<sup>-1</sup> ва 1018 см<sup>-1</sup> соҳалардаги чўққилар –С–О– валент тебранишларига, 1115 см<sup>-1</sup> даги кучли интенсивликдаги чўққи –О–О– валент тебранишига мос келиши аниқланди. 1385 см<sup>-1</sup> да –СН<sub>3</sub> валент тебранишига мос ва 1456 см<sup>-1</sup> да –СН<sub>2</sub> деформацион тебранишига мос ўртача интенсивликдаги чўққилар ҳосил бўлди. С=О боғи валент тебранишига тегишли кучли интенсив чўққи 1735 см<sup>-1</sup> да

намоён бўлади.  $2947\text{ см}^{-1}$  ҳамда  $2978\text{ см}^{-1}$  даги кучсиз интенсив чўккилар  $-\text{CH}_2-$  валент тебранишига мос келади.

**Олинган Артемизининнинг масс-спектрида** асосан димер ( $565,3883\text{ m/z}$ , 100 %;  $566,3920\text{ m/z}$ , 32 %) ҳамда молекуляр ионига хос ( $283,2015\text{ m/z}$ , 38 %;  $285,206\text{ m/z}$ , 1 %) бўлган чўккилар ҳосил бўлган.

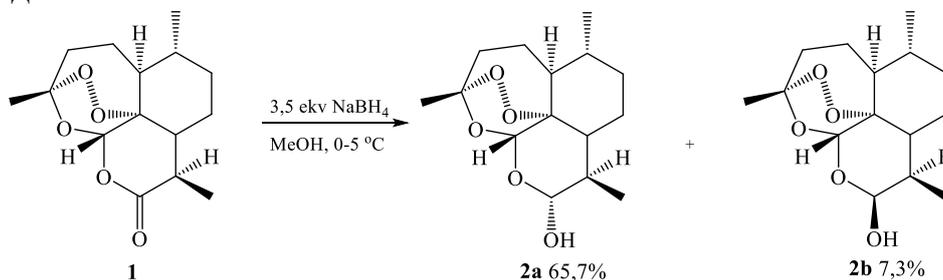
**Артемизинин ҳосилалари синтези.** Дигидроартемизининни синтез қилишда юмшоқ қайтарувчи  $\text{NaBH}_4$  дан фойдаланиш мақсадга мувофиқ. Реакция  $0-5\text{ }^\circ\text{C}$  да метанолда олиб борилганда  $\text{NaBH}_4$  нинг эквивалент миқдори дигидроартемизининга нисбатан 3,5 барорбар кўп бўлганда ва реакция вақти 2 соатдан ошмаганда унум 73 % бўлиши аниқланди. Вақтни кўпайтириш дигидроартемизинин миқдорини камайишига олиб келди.

5-жадвал.

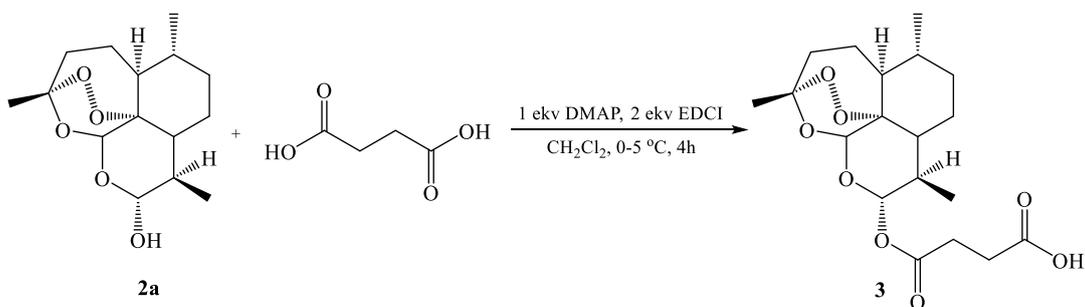
**Артемизининни қайтаришда  $\text{NaBH}_4$  миқдори ва вақтнинг реакция унумига таъсири**

№	$\text{NaBH}_4$ нинг артемизининга нисбатан миқдори, экв	Вақт, соат	Реакция унуми, %
1	1:2	1	38
2	1:2	2	42
3	1:2	2,5	51
4	1:3	2,5	58
5	1:3	3	62
6	1:3	3,5	65
7	1:3,5	1,5	62
<b>8</b>	<b>1:3,5</b>	<b>2</b>	<b>73</b>
9	1:3,5	2,5	60
10	1:4	1,5	60
11	1:4	2,5	62
12	1:4	3	53

Олинган оқ кристалл шаклидаги дигидроартемизинин  $\alpha$ - (**2a**) ва  $\beta$ -дигидроартемизинин (**2b**) ларнинг рацемати бўлиб, колонкали хроматографияда ажратиш  $\alpha$ -дигидроартемизининнинг (**2a**) аралашмадаги улуши 90 % ни ташкил этишини кўрсатди. Кейинги тажрибаларда хом-ашё сифатида  $\alpha$ -дигидроартемизинин (**2a**) дан фойдаланилди. Реакция қуйидаги тенглама бўйича содир бўлади:

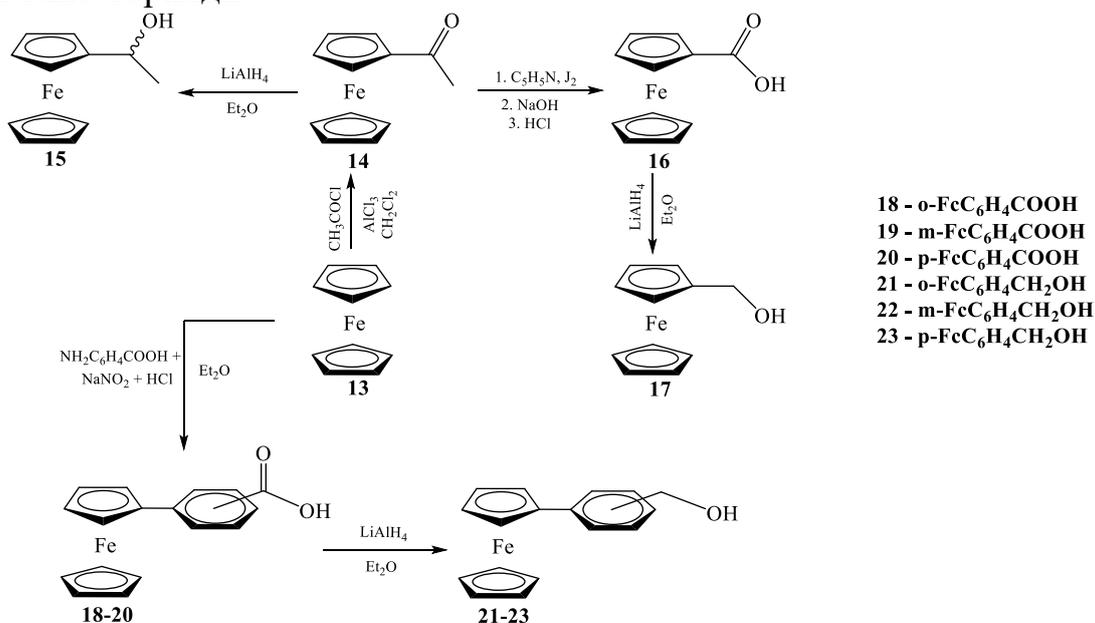


$\alpha$ -Дигидроартемизинин (**2a**) дан  $\alpha$ -артесунат (**3**) нинг олиниши этерификация билан содир бўлишини ҳисобга олган ҳолда, юмшоқ сув тортиб олувчилардан фойдаланиш мақбул деб топилди. Реакция қуйидаги тенглама бўйича содир бўлади:

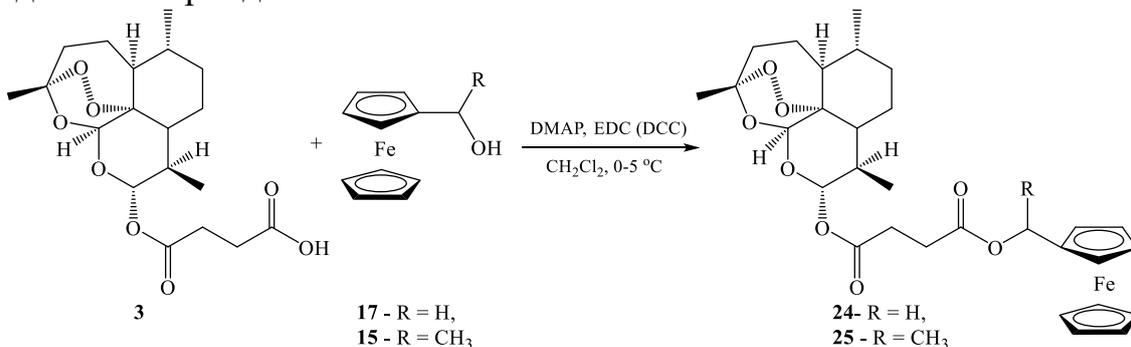


3 ning  $^1\text{H}$  ЯМР спектри таҳлил қилинганда Н-10 протонига хос дуплет шаклидаги иккита сигнал 5,8 м.у. ва 5,83 м.у. ларда ҳамда Н-12 га хос синглет сигнал 5,45 м.у. да ҳосил бўлиши маҳсулотнинг айнан 10- $\alpha$ -артесунат эканлигини кўрсатади. 0,85-0,87 м.у. да ва 0,93-1,0 м.у. соҳаларда иккита дуплет сигналлар метил гуруҳларининг протонларига, 2,63-2,81 м.у. соҳасидаги мултиплет сигнал қаҳрабо кислотаси қисмидаги метилен гуруҳлари протонларига тегишли.

**Ферроцен карбон кислоталари, спиртлари синтези.** Ферроценнинг алифатик ва ароматик спиртлари синтези адабиётларда келтирилган. Ферроцендан айрим карбон кислоталар ва спиртлар синтези қуйидаги схемага асосан олиб борилди.

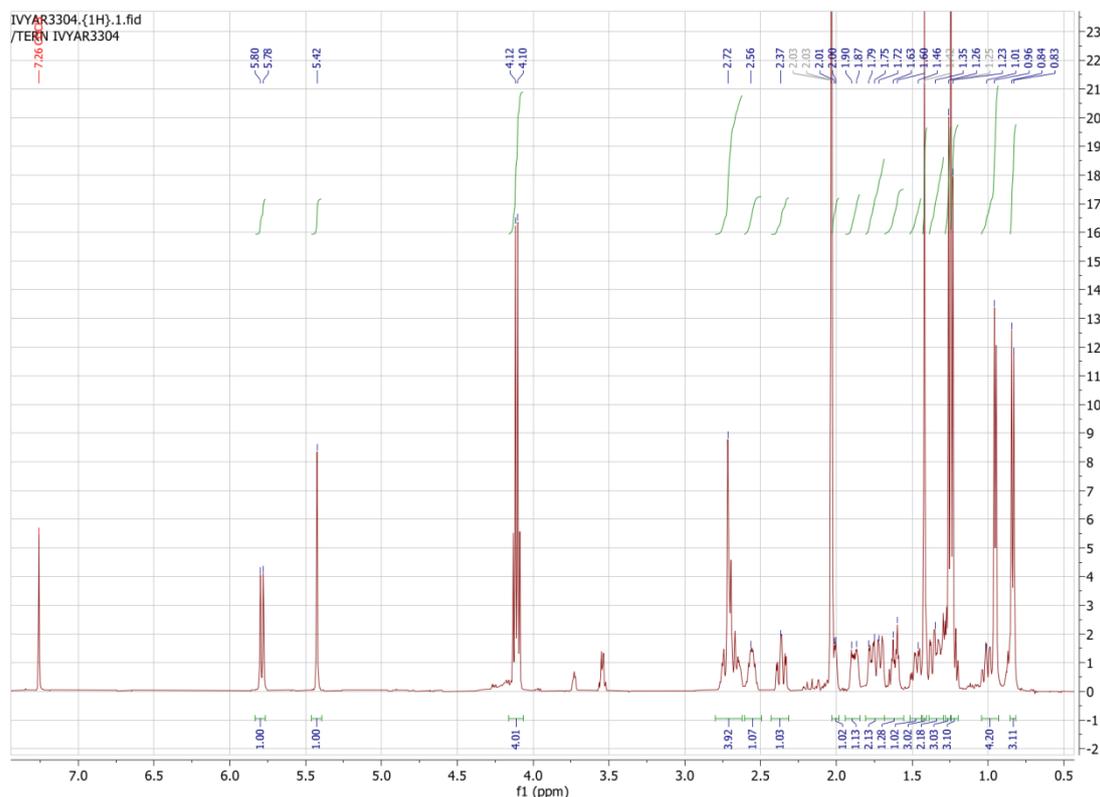


**Артесунатнинг ферроценли ҳосилаларини олиш.** Синтез қуйидаги схема асосида олиб борилди:



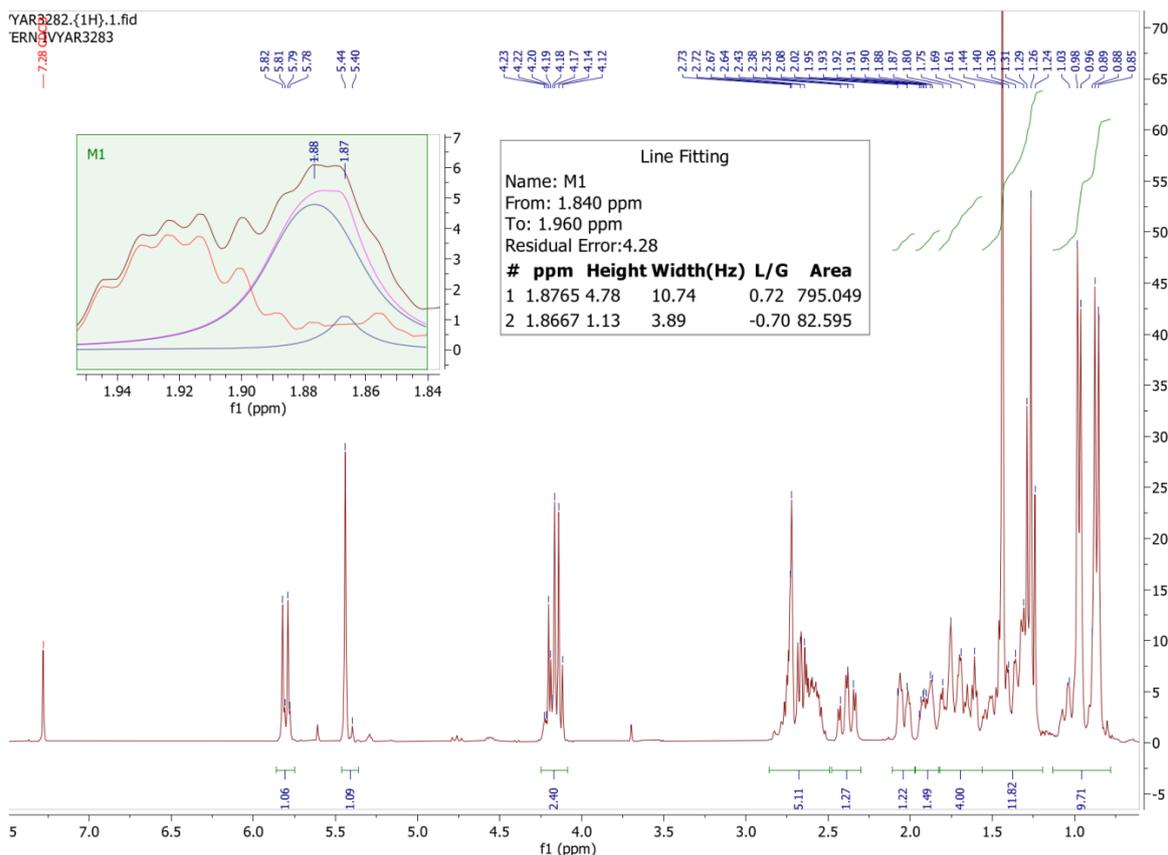
Артесунат ва ферроценли спиртлар ўртасидаги реакция юмшоқ шароитда, сувсиз дихлорметанда EDCI ёки DCC сув тортиб олувчи агентлар, DMAP

катализатори иштирокида амалга оширилди. **3** ва **17** ўртасидаги реакцияси 10-12 соат давомида олиб борилганда асосий маҳсулот – (ферроценил)метил ((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-12*H*-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил) сукцинат (**24**) унуми 76 % ни ташкил этди. **24** нинг <sup>1</sup>H ЯМР спектрида (1-расм) 5.80-5.78, 5.42 м.у. соҳалардаги артемизинин лактон халқасининг протонларига хос, 4.16-4.07 м.у. соҳасида ферроцен халқаси протонларига хос сигналларнинг ҳосил бўлиши мураккаб эфир ҳосил бўлганлигидан дарак беради.



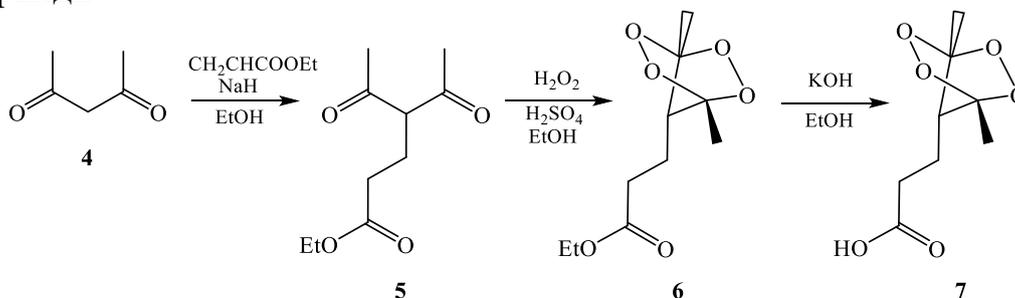
**1-расм. (ферроценил)метил ((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-12*H*-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил) сукцинат (**24**) <sup>1</sup>H ЯМР спектри**

**15** нинг артезунат билан реакцияси 2 хил усулда олиб борилди. 1-усулда сув тортиб олувчи сифатида EDCI дан фойдаланиб, 45 % унум билан (1-ферроценил)этил ((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-12*H*-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил) сукцинат (**25**) оптик изомерлар аралашмаси олинди. 2-усулда DCC дан фойдаланилганда реакция унуми 31 % ни ташкил этди. Реакция учун олинган **15** (1*R*)-1-ферроценилэтанол (**15a**) ва (1*S*)-1-ферроценилэтанол (**15b**) оптик изомерларнинг рацемати бўлгани учун маҳсулот **25** ҳам оптик изомерлар аралашмасидан иборат. <sup>1</sup>H ЯМР спектри (2-расм) таҳлилидан **25b** нинг аралашмадаги улуши 90,6 % га тенг эканлиги келиб чиқади. 1-Ферроценилэтанол **15** синтезида **15b** нинг энантиомерлар аралашмасидаги улуши 75 % ни ташкил этгани ҳисобга олинса, **15a** нинг реакцияга камроқ киришгани маълум бўлади.



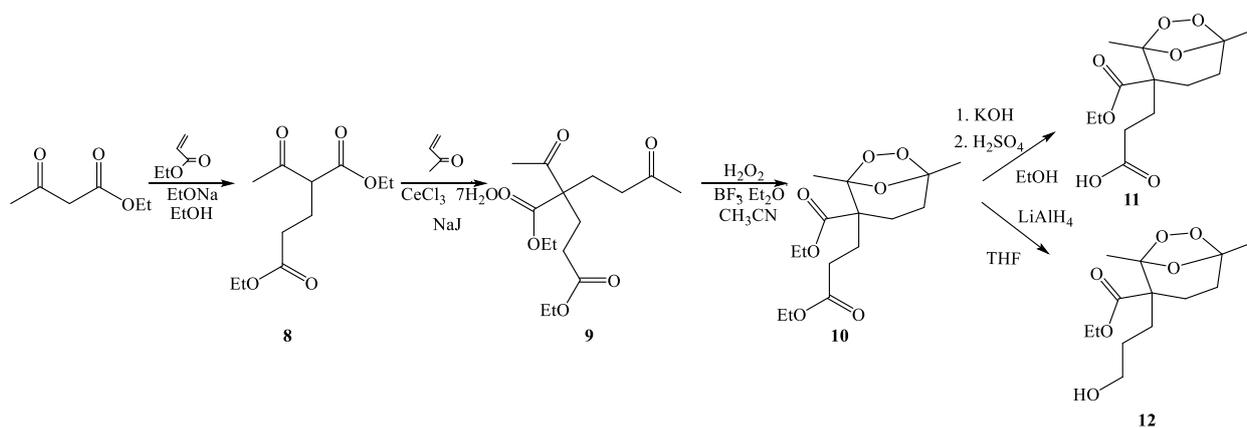
2-расм. (1-ферроценил)этил ((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-12*H*-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил) сукцинат (25) <sup>1</sup>H ЯМР спектри.

**1,2,4,5-тетраоксанлар синтези.** 1,2,4,5-тетраоксанлар адабиёт методикаси бўйича синтез қилинди. Синтезнинг умумий жараёни қуйидаги схема бўйича олиб борилди:

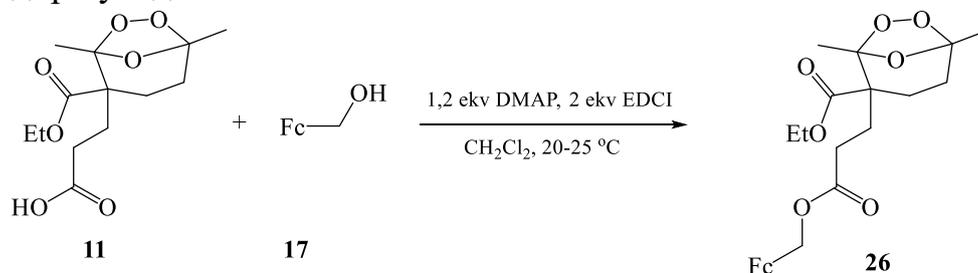


7 нинг <sup>1</sup>H ЯМР спектрида мураккаб эфир қисмидаги этил ўринбосарининг метилен ва метил протонларига тегишли сигналларнинг йўқолиши, трициклик халқанинг С-7 протони триплет сигналининг 2.78-2.72 м.у. соҳага кимёвий силжиши гидролиз содир бўлганини ва халқада пероксид гуруҳлар сақланиб қолганини англатади. Тетраоксан халқасига боғланган 2- ва 6-метил протонлари 1.61 м.у. да синглет сигнал ҳосил қилади. Трициклик халқа ва карбоксил гуруҳ ўртасидаги иккита метилен протонлари 2.65-2.57 ва 2.02-1.92 м.у. соҳаларга силжиган мултиплет сигналларни намоён этади.

**1,2,4-триоксоланлар синтези.** 1,2,4-триоксоланлар синтези маълум методика асосида қуйидаги схема бўйича олиб борилди:

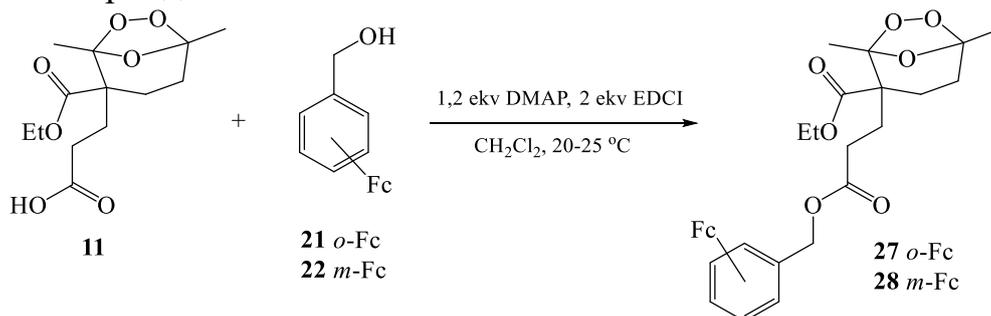


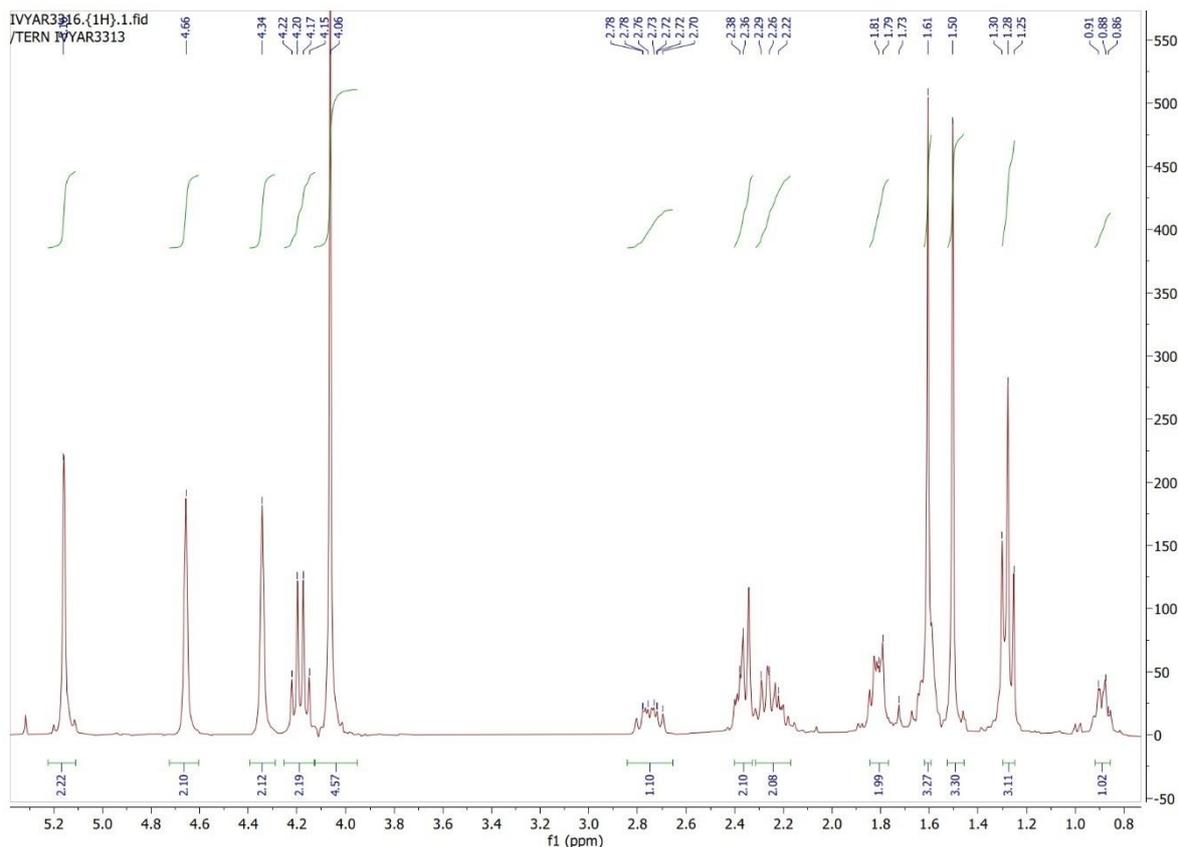
**Синтетик пероксидларнинг ферроценли ҳосилаларини олиш ва уларнинг тузилишини ўрганиш.** Таркибида карбоксил гуруҳ тутган триоксолан 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропан кислота (**11**) билан ферроценилметанол (**17**) нинг этерификация реакцияси қуйидаги тенглама бўйича содир бўлади:



Мазкур реакциянинг унуми 56 % бўлиб, маҳсулот қўнғир рангли мойсимон модда. Бирикма **26** нинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида (3-расм) 4.66, 4.34 м.у. соҳадаги синглет сигналлар ферроценнинг алмашинган циклопентадиенил халқасининг мос равишда  $\alpha$ - ва  $\beta$ -протонларига, 4.06 м.у. даги синглет сигнал эса алмашинмаган циклопентадиенил халқаси протонларига тегишли. Триоксабицикло[3.2.1]октан халқасига боғланган иккита метил протонлари 1.61 ва 1.5 м.у. соҳада иккита синглет сигналларни, халқа метилен гуруҳлари протонлари эса 2.84-2.65, 2.40-2.33 ва 0.92-0.86 м.у. соҳаларда мультиплет сигналларни ҳосил қилган.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида таркибида бензол халқаси тутган ферроцен спиртлари – ферроценилбензил спиртлар билан 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропан кислота (**11**) нинг этерификацияси амалга оширилди. Реакция қуйидаги схема бўйича олиб борилди:



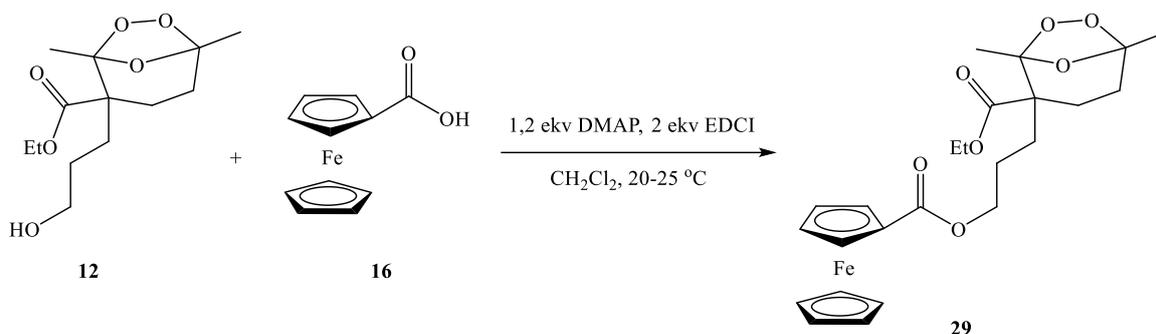


**3-расм. Ферроценилметил 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропионат (26) <sup>1</sup>H ЯМР спектри.**

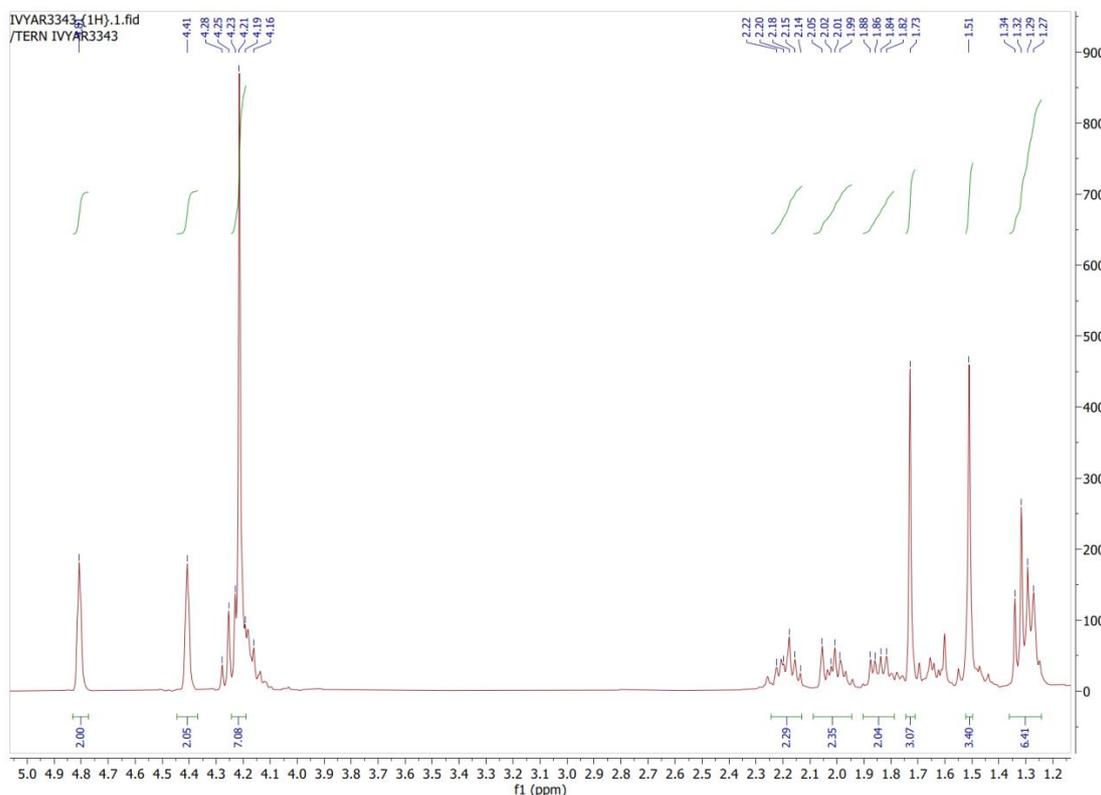
Маҳсулотларнинг реакция унумлари 45-65 % бўлиб, барча ферроценилбензил озонидлар қизғиш-қўнғир рангли мойсимон суюқликлардир.

**27** нинг <sup>1</sup>H ЯМР спектрида 7.49-7.43 м.у. соҳада дуплет, 7.34-7.27 м.у. соҳада триплет ва 7.17 м.у. да синглет сигналларнинг ҳосил бўлиши, молекулада бензол халқаси борлигини кўрсатади. 4.66, 4.34 м.у. лардаги иккита синглет ферроценнинг алмашинган циклопентадиенил халқасининг мос равишда α- ва β-протонлари, 4.06 м.у. даги синглет алмашинмаган циклопентадиенил халқаси протонларига тегишли сигналларнинг мавжудлиги молекулада ферроцен мавжудлигидан дарак беради. Триоксабицикло[3.2.1]октан халқаси протонлари 4.26-4.16 м.у. соҳада квадруплет, 2.29-2.18 м.у. соҳада мультиплет сигналларни ҳосил қилади. **28** <sup>1</sup>H ЯМР спектрида ҳам айна сигналлар кўринади. **28** нинг масс-спектрида [C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FeO<sub>7</sub>]<sup>+</sup> молекуляр иони учун ҳисобланган масса 562.4400 га жуда яқин бўлган 562.1653 қиймат асосий чўққи сифатида кўринади. Бу эса бирикма **28** нинг ҳосил бўлганини кўрсатади.

Триоксоланларнинг гидроксил гуруҳ тутган вакили этил 2-(3-гидроксипропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (**12**) га ферроценкарбон кислота (**16**) таъсир эттириб мураккаб эфир этил 2-(3-(ферроценоилокси)пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (**29**) олиш реакцияси қуйидаги тенглама бўйича олиб борилди:



**29** нинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида (4-расм) 4.8 м.у. ва 4.41 м.у. да иккита синглет сигналлар ферроценнинг алмашинган циклопентадиенил халқасининг мос равишда  $\alpha$ - ва  $\beta$ -протонларига тегишли. 4.24-4.19 соҳасида ферроценнинг алмашинмаган халқасининг 5 та протонига тегишли синглет сигнал (4.21 м.у. да) ҳамда триоксабицикло[3.2.1]октан халқасининг метилен гуруҳи протонига тегишли мультиплет сигналлар намоён бўлган. Халқанинг яна бир метилен протонлари 2.24-2.13 м.у. да мультиплет, халқага боғланган метиллар эса 1.36-1.24 м.у. да мультиплет сигналларни ҳосил қилади.



**4-расм. Этил 2-(3-(ферроценоилокси)пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (29)  $^1\text{H}$  ЯМР спектри.**

**Бирикмаларнинг молекуляр тузилишини оптималлаштириш ва баъзи физик-кимёвий катталикларини ҳисоблаш.**

Барча бирикмаларнинг молекуляр тузилиш GaussView 5 дастурида моделлаштирилди ва Gaussian09w дастурида аввалги ишларимизда ферроцен бирикмалари учун энг мақбул деб топилган DFT/B3LYP гибрид методи 6-31G базисида энергетик оптимизацияси амалга оширилди. Қуйидаги жадвалда энергетик минимумдаги бирикмаларнинг ҳисобланган умумий энергияси, Юқори тўлган молекуляр орбитал энергияси ( $E_{\text{НОМО}}$ ), Қуйи бўш молекуляр

орбитал энергияси ( $E_{LUMO}$ ), улар орасидаги фарқ ( $\Delta E$ ), дипол моменти келтирилган.

6-жадвал.

**Текширилаётган бирикмаларнинг энергетик оптималлаштирилган ҳолатидаги айрим физик-кимёвий катталиклари**

Бирикма	Умумий энергияси ( $E_{HOMO}$ ), эВ	ЮТМО ( $E_{HOMO}$ ), эВ	ҚБМО ( $E_{LUMO}$ ), эВ	$\Delta E$ , эВ	Дипол моменти, Дб
галл кислота	-646,26	6,504	1,576	4,928	7,69
рутин	-2249,74	5,651	1,881	3,770	8,30
кверцитин	-1103,81	5,727	1,591	4,136	9,17
апигенин	-953,47	6,120	2,064	4,055	3,75
каемпферол	-1028,65	5,922	2,011	3,911	4,66
<b>1</b>	-960,92	6,691	0,014	6,676	5,57
<b>2a</b>	-962,03	6,986	1,081	5,906	5,30
<b>2b</b>	-962,02	6,784	0,787	5,997	3,41
<b>3</b>	-1303,36	6,431	0,102	6,329	3,17
<b>24</b>	-3030,87	5,298	1,235	4,062	5,64
<b>25a</b>	-3070,18	5,427	1,205	4,222	5,68
<b>25b</b>	-3070,18	5,397	1,191	4,206	5,33
<b>26</b>	-2722,29	5,408	1,040	4,368	5,42
<b>27</b>	-2953,29	5,173	1,084	4,089	5,43
<b>28</b>	-2953,30	5,153	1,185	3,968	5,39
<b>29</b>	-2722,30	5,481	1,060	4,422	5,36

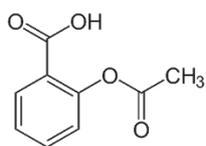
**Бирикмаларнинг ўткир заҳарлилигини ва саратонга қарши фаоллигини *in silico* шароитида баҳолаш.** Бирикмаларнинг ўткир заҳарлилигини GUSAR ONLINE сайтида каламушларга перорал (П/О), мушак остига (М/О), вена ичига (В/И) ва тери остига (Т/О) киритилганда 50 % лик ўлим даражасига олиб келувчи миқдор  $LD_{50}$  ни баҳолаш амалга оширилди. Ферроценли ҳосилаларнинг тузилиши GaussView 5 дастурида моделлаштирилиб, .pdb (protein data bank format) форматида сақланди ва сайтдаги MartinJS конструктори ёрдамида қайта ишланди. Бошқа бирикмалар моделлари тўғридан-тўғри MartinJS конструкторида шакллантирилди. Олинган натижалар жадвал ҳолида келтирилган (7-жадвал).

Жадвалдан маълум бўладики, адабий маълумотлар асосида флавоноидлар заҳарлилиги паст бўлган бирикмалар бўлиб, рутин, кверцитин ҳамда апигенин хавфлилик даражаси бўйича 3-синфга ( $LD_{50}$  150-5000 мг/кг), галл кислота эса 4-синфга ( $LD_{50}>5000$ ) тааллуқли. Келиб чиқиши табиий ёки яримсинтетик бўлган артемизинин (**1**),  $\alpha$ - ва  $\beta$ -дигидроартемизининлар (**2a** ва **2b**),  $\alpha$ -артесунат (**3**) ҳам 3-синфга киради. Тадқиқотларимизда синтез қилиб олинган ферроцен ҳосилалари (**24-29**) GUSAR натижаларига кўра 3-синфга киради деб тахмин қилиш мумкин.

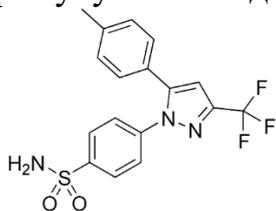
## Текширилаётган бирикмаларнинг ўткир заҳарлигини башорат қилиш натижалари

Бирикма	Ўткир заҳарлиги LD <sub>50</sub> , мг/кг				
	Адабиётда	М/О	В/И	П/О	Т/О
галл кислота	>5000	1144	465,9	1606	813,7
рутин	1510	122	2132	2953	1653
кверцитин	>2000	1144	2124	1687	1165
апигенин	>2000	689,1	229,7	896,6	5118
каемпферол	-	1163	392,6	2183	5938
<b>1</b>	4228 (П/О), 3840 (М/О)	322,9	33,86	3236	592
<b>2a</b>	700-900	164,4	19,32	2633	279,6
<b>2b</b>	~1500	164,4	19,32	2633	279,6
<b>3</b>	520 (П/О), 475 (М/О)	254,8	29,6	1317	92,55
<b>24</b>	-	233,3	13,25	1111	296,6
<b>25a</b>	-	76,89	11,12	325,3	173,1
<b>25b</b>	-	76,89	11,12	325,3	173,1
<b>26</b>	-	89,67	30,34	1945	148
<b>27</b>	-	891,3	33,96	1944	19,7
<b>28</b>	-	394,1	33,16	1845	14,18
<b>29</b>	-	205,7	44,89	2219	214,5

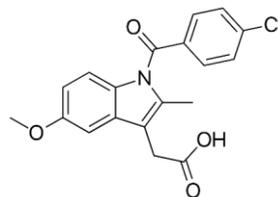
Моддаларнинг саратон ҳосил бўлиши ва ривожланишида фаол иштирок этадиган циклооксигеназа-2 (COX-2), топоизомераза II (TOP2), саратон некрози фактори (TNF- $\alpha$ , TNFR-1), интерлейкин-6 (IL-6) каби фермент оқсилларига ингибиторлик таъсирини баҳолаш мақсадида оқсил-лиганд боғланишини *molecular docking* услубида ўрганилди. Молекуляр докингни амалга оширишда AutoDock Vina дастурида эҳтимолий оқсил-лиганд комплекслари ҳамда уларнинг боғланиш энергиялари ҳисобланди. Энг юқори боғланиш энергиясига эга бўлган оқсил-лиганд комплекслари визуализацияси ва оқсилнинг қайси аминокислоталар билан лиганднинг аторлари боғланиш ҳосил қилганини қайд этиш учун PyMOL дастуридан фойдаланилди. Амалда қўлланилаётган ингибиторлар сифатида COX-2 учун аспирин, целекоксиб, индометацин, TOP2 учун этопозид, тенипозид, TNF- $\alpha$ , TNFR-1, IL-6 лар учун дексаметазон, талидомидлар назорат учун танланди:



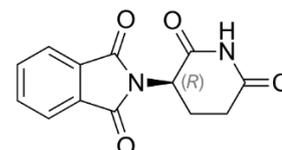
аспирин



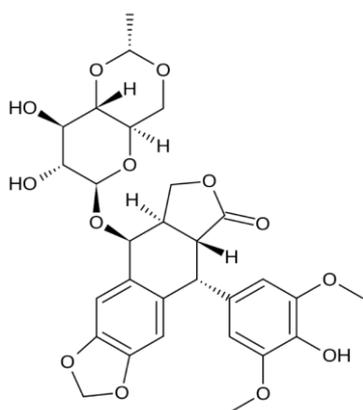
целекоксиб



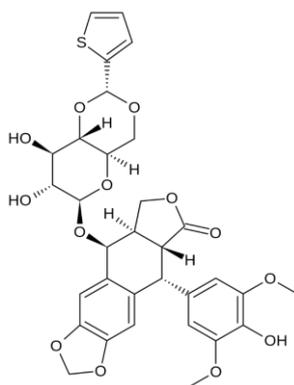
индометацин



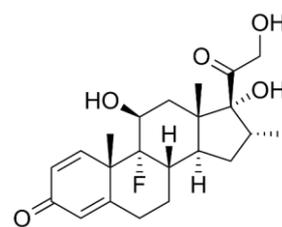
талидомид



этопозид



тенипозид



дексаметазон

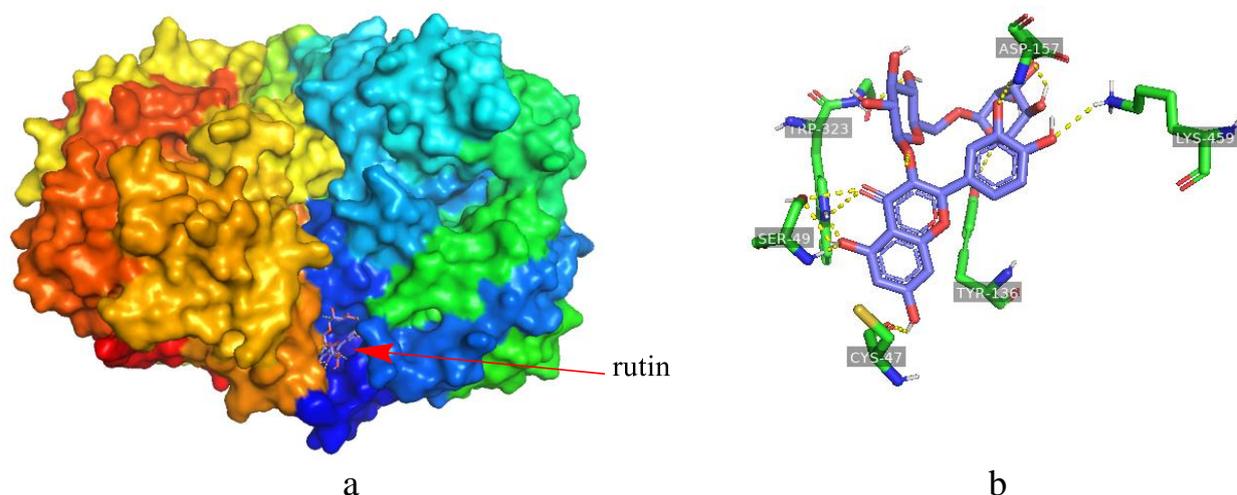
8-жадвал.

**Текширилаётган моддаларнинг ингибиторлик хусусияти молекуляр докинги натижалари.**

Бирикма	Оқсил-лиганд боғланиш энергияси				
	COX-2	TOP2	TNF- $\alpha$	TNFR-1	IL-6
галл кислота	<b>-8,1*</b>	-7,1	-6,5	-5,5	-5,8
рутин	<b>-9,6</b>	<b>-9,8</b>	-7,1	-6,9	-6,6
кверцитин	<b>-8,8</b>	<b>-9,3</b>	-7,4	-7,1	-6,5
апигенин	<b>-8,1</b>	-9,0	-8,6	-7,1	-6,6
каемпферол	<b>-8,4</b>	<b>-9,5</b>	-6,7	-7,4	-6,6
<b>1</b>	<b>-8,4</b>	-7,9	<b>-9,1</b>	<b>-7,7</b>	<b>-7,2</b>
<b>2a</b>	<b>-8,1</b>	-7,9	<b>-8,9</b>	<b>-7,7</b>	<b>-7,2</b>
<b>2b</b>	<b>-8,6</b>	<b>-9,3</b>	-6,5	<b>-7,7</b>	-7,0
<b>3</b>	<b>-9,1</b>	-8,1	-6,6	-6,6	-6,6
<b>24</b>	<b>-8,2</b>	-9,2	-7,1	-7,5	-6,7
<b>25a</b>	<b>-8,5</b>	<b>-9,4</b>	-6,8	-7,4	<b>-7,8</b>
<b>25b</b>	<b>-8,5</b>	-8,2	-6,7	-7,5	<b>-7,2</b>
<b>26</b>	-7	-7,3	-5,7	-6,5	-7,0
<b>27</b>	<b>-7,7</b>	-9,0	-6,9	-7,2	<b>-7,5</b>
<b>28</b>	<b>-8,3</b>	-6,8	-6,6	<b>-7,9</b>	-6,4
<b>29</b>	-6,7	-7,3	-5,7	-6,2	-6,3
аспирин	-4,9	-	-	-	-
целекоксиб	-7,7	-	-	-	-
индометацин	-6,7	-	-	-	-
этопозид	-	-8,6	-	-	-
тенипозид	-	-9,2	-	-	-
дексаметазон	-	-	-8,1	7,6	-7,2
талидомид	-	-	-7,9	-7,0	-6,6

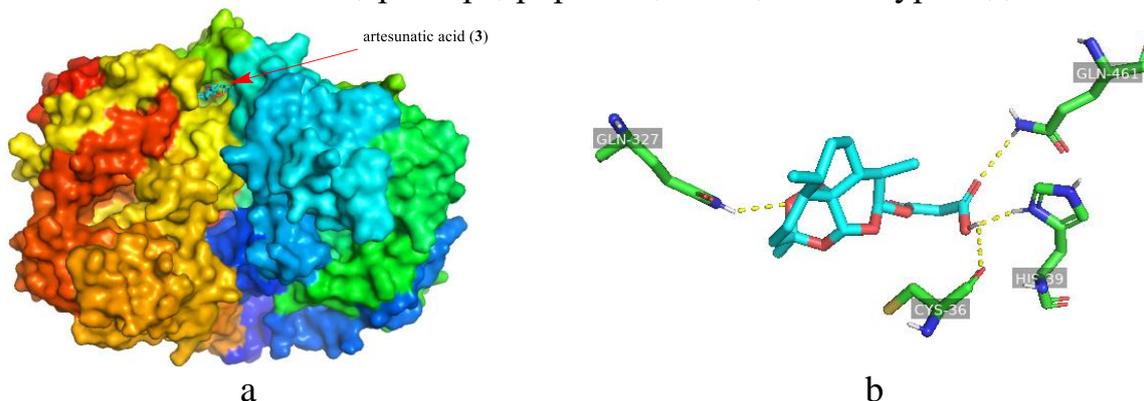
\* назоратга нисбатан юқори боғланиш энергиялари қорайтирилган

Докинг натижалари таҳлилидан маълум бўладики, рутиннинг COX-2 оқсили билан энг юқори боғланиш энергиясига (-9,6 ккал/моль) эга бўлган ҳолатида оқсил молекуласининг ASP-157, LYS-459, TYR-136, CYS-47, SER-49, TRP-323 аминокислоталари билан жами 10 та водород боғланиш ҳосил қилади ва энг барқарор комплексга айланади (5-расм).

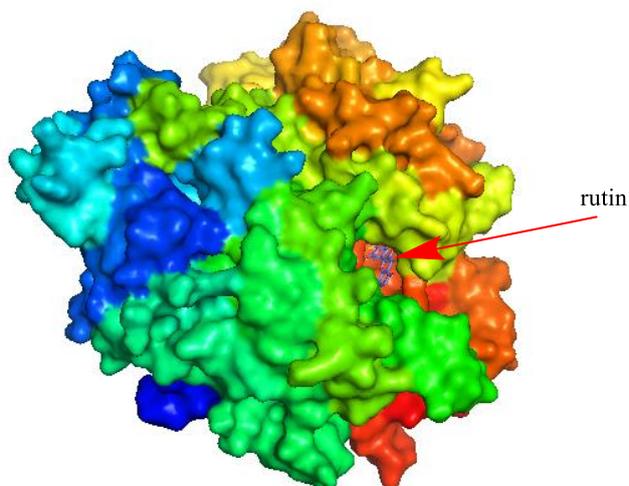


5-расм. COX-2/Рутин комплексининг умумий кўриниши (a) ва боғланиш фрагменти (b).

Синтетик ва яримсинтетик бирикмалардан артесунат ҳам COX-2 билан барқарор комплекс (9,1 ккал/моль) ҳосил қилиб, ASP-157, LYS-459, TYR-136, CYS-47, SER-49, TRP-323 аминокислоталари билан 4 та водород боғланиш ҳосил қилиши мумкин (6-расм). Умуман олганда, текширилатган бирикмалардан **26** ва **29** дан ташқари барчаси амалда қўлланилиб келаётган COX-2 ингибитори – целекоксибга нисбатан юқори барқарорлик ҳосил қилиши кўринади.



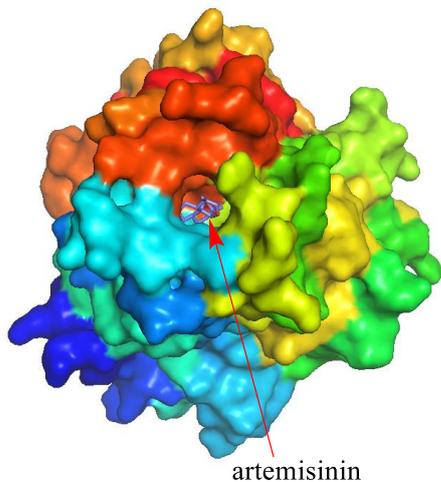
6-расм. COX-2/Артесунат комплексининг умумий кўриниши (a) ва боғланиш фрагменти (b).



7-расм. TOR-2/рутин комплексининг умумий кўриниши.

Амалда қўлланилиб келаётган TOR-2 ингибиторлари этопозид ва тенипозидга нисбатан рутин (-9,8 ккал/моль) (7-расм), кверцитин (-9,3 ккал/моль), **2b** (-9,3 ккал/моль), **25a** (9,4 ккал/моль) барқарор оксил-лиганд комплексини ҳосил қилиб, юқори ингибиторлик хоссасини намоён этиши мумкин. Рутин TOR-2 оксил занжирининг Trp-62, Tyr-72, Arg-241, Ser-312, Lys-321 аминокислоталари билан жами 7 та водород боғланиш воситасида комплекс ҳосил қилади. Кверцитин

Tyr-72, Arg-214, Lys-306, Gln-310, Ser-320 аминокислоталари билан 5 та,  $\beta$ -дигироартемизинин (**2b**) Ser-149 билан 1 та, **25a** эса Gln-59, Lys-321 аминокислоталари билан 2 та водород боғланиш воситасида боғланади.



**8-расм. TNF- $\alpha$ /Артемизинин комплексининг умумий кўриниши.**

TNF- $\alpha$  билан апигенин талидомиддан, **1**, **2a** бирикмалари дексаметазондан ҳам барқарор комплекс ҳосил қилиши мумкинлигини кўрсатди. Артемизинин (**1**) TNF- $\alpha$  оксилнинг Gln-102 аминокислотаси билан битта водород боғланиш орқали боғлансада, оксил-лиганд комплекснинг боғланиш энергияси 9,1 ккал/моль ни ташкил этади (8-расм). Шунингдек,  $\alpha$ -дигироартемизинин (**2b**) ҳам Gln-102 аминокислотаси билан битта водород боғланиш воситасида боғланади. Комплекснинг боғланиш энергияси 8,9 ккал/моль га тенг б.

TNFR-1 билан эса кверцитин, апигенин, каемпферол, **24**, **25a**, **25b**, **27** лар талидомиддан барқарорроқ комплекс ҳосил қилади. Дексаметазондан ҳам барқарор комплексни эса **1**, **2a**, **2b**, **28** бирикмалари ҳосил қилади.

Мазкур натижалар *Artemisia annua L* ўсимлиги таркибидаги биологик фаол моддалар, улар асосида олинган ферроценли ҳосилалар, ферроценнинг синтетик пероксидлар билан ҳосилаларининг саратонга қарши хусусияти мавжудлигини тахмин қилиш мумкин. Шунингдек, *Artemisia annua L* ўсимлигининг, хусусан, унинг таркибидаги артемизининнинг айрим саратон хужайраларига қарши хусусияти тажрибаларда исботланиши юқоридаги молекуляр докинг натижаларини изоҳлашда муҳим ўрин тутди.

**Табий ва синтетик органик пероксидлар ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилаларини синфлаш.** Табий ва синтетик пероксидлар ҳамда уларнинг ферроценли ҳосилаларини “Товарларни Уйғунлашган тизим бўйича таснифлашнинг асосий қоидалари”нинг 1-, 2.а-, 3.а- ва 3.б қоидаларига мувофиқ бошқа товарларни хом-ашёси бўлган кимёвий бирикма сифатида синфланиб, уларга ташқи иқтисодий фаолият товарлар номенклатураси бўйича қуйидаги товар код рақамлари таклиф этилди:

- табий ва синтетик органик пероксидлар учун - **2909 60 000 1**;
- ферроценнинг органик пероксидлар билан ҳосилалари учун - **2942 00 000 7**.

Диссертациянинг “*Artemisia annua L* ўсимлиги асосида олинган биологик фаол кўшилманинг кимёвий таркиби ва биологик фаоллигини ўрганиш” деб номланган тўртинчи бобда *Artemisia annua L* ўсимлиги асосида ишлаб чиқилган “Ўсқар” номли биологик фаол кўшилмаси таркиби, сифат кўрсаткичлари, таркибидаги биологик фаол моддалар, макро ва микроэлементлар миқдорини ЮССХ методи ёрдамида аниқлаш натижалари муҳокамаси келтирилган.

*Artemisia annua L* ўсимлиги асосида ишлаб чиқилган “Ўсқар” номли биологик фаол қўшилмаси таркиби. Бир йиллик шувок таркибидаги артемизинин, каемпферол, рутин, жамбил таркибидаги карвакрол, шивит уруғи таркибидаги D-карвон саратонга қарши юқори фаолликни намоеън этади. Шуларни ҳисобга олиб *Artemisia annua L* ва *Xuashubuy* жамбил (*Satureja hortensis*) ўсимликлари ер устки қисми ҳамда *Xuashubuy* шивит (*Anethum graveolens*) меваларидан иборат “Ўсқар” номли биологик озиқ-овқат қўшилмаси ишлаб чиқилди. Тадқиқотнинг кейинги босқичларида “Ўсқар” БФҚ нинг сифат кўрсаткичлари, кимёвий таркиби ва фармакологик хусусиятлари тадқиқ этилди.

**“Ўсқар” БФҚ нинг сифат кўрсаткичлари.** “Ўсқар” БФҚ “Олтин водий табиати” МЧЖ да ишлаб чиқаришга жорий қилиниб, Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати томонидан 20.06.2022 й. санасида ““Ўсқар” озуқага биологик фаол қўшилмаси – Техникавий шартлар” ташкилот стандарти Ts 303271760-001:2022 рақами билан ва 11.08.2022 й куни ““Ўсқар” озуқага биологик фаол қўшилмасини ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқномаси” ТИ 303271760-001:2022 рақами билан тасдиқланди.

“Ўсқар” БФҚ 1-8 мм ўлчамгача майдаланган *Artemisia annua L* ва *Satureja hortensis* ўсимликлари ер устки қисми ва *Anethum graveolens* бутун меваларидан иборат қуруқ аралашма 40 г ли қоғоз пакетларга жойланган.

*Дамламани тайёрлаш усули:*

“Ўсқар” БФҚ дан 1 ош қошиқ олиб устига 300-350 мл қайноқ сув қуйилади ва 10-15 дақиқа тиндирилади. Дамлама сузиб олиниб, 50-100 мл дан илиқ ҳолда 3 маҳал ичиш тавсия этилади.

*Намлик миқдори* ГОСТ 15113.4 бўйича аниқланиб, ўртача 7,082 % ни ташкил этади ва Ts 303271760-001:2022 ““Ўсқар” озуқага биологик фаол қўшилмаси – Техникавий шартлар” ташкилот стандарти 3.2.4 банди бўйича 13 % дан ошмаслиги талабига мос келади.

“Ўсқар” БФҚ умумий кул миқдори тадқиқ этилганда 8,15 фоизни ташкил этиши аниқланди.

**“Ўсқар” БФҚ таркибидаги биологик фаол моддалар миқдорини ЮССХ методи ёрдамида аниқлаш.**

9-жадвал.

**“Ўсқар” БФҚ таркибидаги флавоноидлар миқдорини ЮССХ хроматографияси билан аниқлаш натижалари**

Флавоноид номи	Ушланиш вақти, мин	Чўққи юзаси	Чўққи майдони	Концентрация, мг/мл	Ўсимликдаги миқдори, мг/г
Галл кислота	2,64	9378531	1032759	0,522	5,2
Рутин	3,7	92277	91225	0,034	0,34
Кверцитин	15,41	658756	18391	0,006	0,06
Апигенин	10,28	17237	1289	0,001	0,01
Каемпферол	10,59	16665	987	0,0004	0,004

Мазкур флавоноидлар орасида энг кам миқдор каемпферолга тўғри келиб, 0,004 мг/г ни ташкил этди. Уларнинг тузилиши қуйида келтирилган.

“Ўсқар” БФҚ минерал таркиби ИСР спектрометрияси билан аниқланди. Олинган маълумотлар қуйидаги жадвалда келтирилган.

**“Ўсқар” БФҚ таркибидаги макро- ва микро элементлар миқдори, мг/100 г**

<b>Mn</b>	<b>Na</b>	<b>P</b>	<b>Mg</b>	<b>Ca</b>	<b>Li</b>	<b>S</b>	<b>Al</b>	<b>Ba</b>
15.64	130.0	290.2	429	294.3	0.56	7.85	13.15	2.84
<b>Co</b>	<b>K</b>	<b>Ni</b>	<b>B</b>	<b>Zn</b>	<b>Fe</b>	<b>Cu</b>	<b>Te</b>	<b>Mo</b>
0.24	675.0	0.176	7.86	60.72	135.0	0.876	0.578	0.069

“Ўсқар” БФҚ таркибидан макроэлементлардан К 6,75 мг/г, Са 2,94 мг/г ва Mg 4,29 мг/г миқдорда мавжуд бўлиб, Fe (0.135 мг/г), Mn (0,156 мг/г), Zn (0,61 мг/г), Cu (8,76 мкг/г), ва Ni (1,76 мкг/г) биоген элементларининг мавжудлиги БФҚ нинг шифобахш хусусиятини бойитиб беради.

Диссертациянинг “*Artemisia annua L* ўсимлиги таркиби асосида биологик фаол бирикмалар олиш ва уларни ўрганиш усуллари (тажриба қисми)” деб номланган бешинчи бобида диссертация ишида фойдаланилган кимёвий моддалар, қўлланилган спектрал, хроматографик ҳисоблаш, методлари, асбоб-ускуналар, органик пероксидлар, уларнинг ҳосилаларининг олиниш услублари ҳамда олинган бирикмаларнинг биологик фаолликни аниқлаш бўйича олиб борилган тажрибалар тавсифи келтирилган.

**“*Artemisia annua L* ўсимлиги ва ферроцен асосида халқ табобатида қўлланиладиган биологик фаол бирикмалар олиш ва уларни синфлаш” диссертация бўйича амалга оширилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосаларга келинди:**

1. Фарғона водийсида ўсадиган *Artemisia annua L* ўсимлиги ер устки қисмининг кимёвий таркиби, макро-, микроэлементлар, флавоноидлар, умумий кул миқдори тадқиқ этилди. Макроэлементлардан К, Са, Mg, F, S, Na, микроэлементлардан Fe, Mn, Al, Zn, Cu, Ni, флавоноидлардан галл кислота (4,74 мг/г), рутин (0,3 мг/г), кверцитин (0,05 мг/г), апигенин (0,54 мг/г) ва каемпферол (0,01 мг/г) миқдорлари аниқланди.

2. *Artemisia annua L* ўсимлигининг ер устки қисмидан артемизинини ажратиш олишнинг такомиллаштирилган усули таклиф этилди. Мазкур усул билан 1 г артемизинини ажратиш олишда 50 минг сўмга яқин ҳаражат тежаш ва экстракция вақти 2 соатга қисқариши имконияти кўрсатилди. Такومиллаштирилган усул билан ажратиш олинган артемизинининг тузилиши ИҚ- ва масс-спектрометрик анализ усуллари ёрдамида исботланди.

3. Ажратиш олинган артемизининдан дигидроартемизинин ва артесунат синтез қилинди. Артесунатнинг 3 та янги ферроценли ҳосилалари синтез қилиниб, уларнинг кимёвий тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия методи воситасида тасдиқланди.

4. Синтетик халқали органик пероксидларнинг айрим вакиллари – 1,2,4,5-тетраоксанлар ва 1,2,4-триоксанлар синтез қилиниб, уларнинг 4 та янги ферроценли ҳосилалари олинди ҳамда кимёвий тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия усуллари билан тасдиқланди. 1,2,4,5-тетраоксанларнинг кучли оксидловчилик ва беқарорлик хоссалари туфайли ферроцен ҳосилалари билан реакцияси оксидланиш-қайтарилиш реакцияси

сифатида содир бўлиши, махсулот таркибида пероксид ҳам ферроцен қисми ҳам сақланмаслиги аниқланди.

5. Молекуляр докинг услубида *in silico* шароитида *Artemisia annua L* ўсимлиги таркибида флаваноидлар, артемизинин ва унинг ҳосилалари, синтетик пероксидларнинг ферроцен билан ҳосилалари саратон касаллиги келиб чиқиши ва ривожланишида асосий омил бўлиб хизмат қиладиган СОХ-2, TNF- $\alpha$ , TNFR-1, IL-6, TOP-2 оқсиллари билан боғланиш энергия қийматлари ҳисоблаб топилганда СОХ-2 ингибитори целекоксибга нисбатан деярли барча текширилаётган бирикмалар, TOP-2 ингибитори тенипозидга нисбатан рутин, кверцитин, каэмпферол,  $\beta$ -дигидроартемизинин, (1R)-1-ферроценил)этил артесунатлар, TNF- $\alpha$  ингибитори дексаметазонга нисбатан артемизинин,  $\beta$ -дигидроартемизинин, TNFR-1 ни ингибирлашда артемизинин,  $\alpha$ - ва  $\beta$ -дигидроартемизининлар, *m*-ферроценилбензой кислотанинг озонидли ҳосиласи бирикмалари юқори фаоллик намоён этиши аниқланди.

6. Табиий ва синтетик органик пероксидлар Уйғунлашган тизим қоидаларига мувофиқ синфланиб, уларга ташқи иқтисодий фаолият товарлар номенклатураси бўйича табиий ва синтетик органик пероксидлар учун - **2909 60 000 1** товар код рақамлари таклиф этилди ҳамда Ўзбекистон Республикаси Давлат Божхона қўмитаси амалиётига жорий этилди.

7. Ферроценнинг ва уларнинг органик пероксидлар билан ҳосилаларининг биологик фаоллиги ҳамда бошқа хоссаларини ҳисобга олиб, ферроценнинг органик пероксидлар билан ҳосилалари учун - **2942 00 000 7** товар код рақамлари таклиф этилди ҳамда Ўзбекистон Республикаси Давлат Божхона қўмитаси амалиётига жорий этилди.

8. *Artemisia annua L*, *Satureja hortensis* ўсимликларнинг пояси, барги мевалари ва *Anethum graveolens* ўсимлигининг меваси таркибидаги биологик фаол бирикмаларнинг саратонга қарши фаоллиги юқорилиги инobatга олиниб, улар асосида “Ўсқар” БФҚ “Олтин водий табиати” МЧЖ да ишлаб чиқаришга жорий қилинди ҳамда Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати томонидан 20.06.2022 й. санасида ““Ўсқар” озуқага биологик фаол қўшилмаси – Техникавий шартлар” ташкилот стандарти Ts 303271760-001:2022 рақами билан ва 11.08.2022 й куни ““Ўсқар” озуқага биологик фаол қўшилмасини ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқномаси” ТИ 303271760-001:2022 рақами билан тасдиқланди.

9. “Ўсқар” БФҚ нинг товар ва сифат кўрсаткичлари тадқиқ этилди. “Ўсқар” БФҚнинг намлик миқдори 7,082 % ни, умумий кул миқдор эса 8,15 % ни ташкил этиши аниқланди. Флаваноидлар миқдори ЮССХ методи ёрдамида галл кислота 5,2 мг/г, рутин 0,34 мг/г, кверцитин 0,06 мг/г, апигенин 0,01 мг/г ва каэмпферол 0,004 мг/г миқдорда экани аниқланди.

Ферроценнинг органик пероксидлар билан ҳосилалари синтези,  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрларини ўлчаш ҳамда шархлашдаги яқиндан ёрдам берганлиги учун Россия ФА Н.Д.Зелинский номидаги Органик кимё институти директор ўринбосари, РФА мухбир аъзоси, к.ф.д., проф. А.О.Терентьевга, катта илмий ходим, к.ф.н. И.А.Ярёмкога самимий минатдорчилик билдирамиз.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/29.10.2021.К/Т.60.05 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
НАУЧНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ АНДИЖАНСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**АБДУЛЛОЕВ ОБИДЖОН ШАХАБИДИНОВИЧ**

**ПОЛУЧЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
ДОБАВОК НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЯ ARTEMISIA ANNUA L. И  
ФЕРРОЦЕНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ**

**02.00.09 – Химия товаров**

**14.00.41 – Народная медицина**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

**Андижон – 2022**

Тема диссертации доктори наук (DSc) зарегистрирована под номером B2022.3.DSc/K135 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан

Диссертационная работа выполнена в Андижанско государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен в веб-сайте научного совета ([www.adu.uz](http://www.adu.uz)) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net))

<b>Научный консультант:</b>	<b>Аскарлов Иброхим Рахмонович</b> доктор химических наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Махсумов Абдулхамид Гофурович</b> доктор химических наук, профессор <b>Шамшидинов Исроилжон Тургунович</b> доктор технических наук, профессор <b>Ахмадалиев Махаммаджон</b> доктор технических наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ферганский государственный университет</b>

Защита диссертации состоится 20 сентября 2022 г в 14:00 на заседании научного совета DSc.03/29.10.2021.K/T.60.05 при Андижанском государственном университете (Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Университетская 129. Тел.: (99874) 223 88 30, факс: (99874) 223 84 33).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Андижанского государственного университета (регистрационный № \_\_\_\_). Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Университетская 129. Тел.: (99874) 223 88 30, факс : (99874) 223 84 33 e-mail: [agsu\\_info@edu.uz](mailto:agsu_info@edu.uz)

Автореферат диссертации разослан 7 сентября 2022 г.  
(протокол реестра № 09 от 07.09.2022 г.)



**Х.Исаков**

Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.тех. н., профессор

**М.М.Муминжонов**

Секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.х.н.

**Ш.В.Абдуллаев**

Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

## **Введение (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире возрастает потребность в пищевых добавках и лекарственных веществах, приготовленных на основе биологически активных соединений, выделенных из состава лекарственных растений. В связи с этим приобретает важное значение создание биологически активных веществ для лечения заболеваний и применить их в народной и современной медицине. Поэтому выявление источников новых видов биологически активных веществ, их модификация, синтез аналогов, разработка новых видов безвредных и экологически чистых биологически активных добавок к пище и их внедрение являются актуальными задачами.

В последнее время в мире в области народной медицины проводятся научные исследования по получению новых биологически активных соединений, являющиеся экологически чистым, безвредным для организма лекарственных веществ и повышению их эффективности в практическом использовании. В связи с этим особое внимание уделяется созданию лечебных пищевых добавок, превосходящих по своим свойствам существующие препараты, синтез соединений с высокой активностью в отношении рака, вирусов и паразитов на основе природных органических пероксидов, исследование их химической и биологической активности, получение новых биологически активных производных ферроцена в сочетании с органическими пероксидами, синтезу биологически активных соединений на основе железосодержащих органических пероксидов и классификации по ТН ВЭД.

В нашей республике достигнуты определенные результаты по выделению биологически активных веществ из природных источников и разработке на их основе новых видов биологически активных добавок к пище, синтезу биологически активных веществ на основе некоторых соединений и их практическому применению. В этом направлении особое внимание уделяется приготовлению новых видов лечебных пищевых добавок из растений, содержащих вещества, проявляющие противораковую активность. На основе реализованных мероприятий достигаются значительные результаты в практике выделения биологически активных соединений из состава ряда лекарственных растений. В стратегии развития Нового Узбекистана<sup>3</sup> определены задачи «увеличения предложения на рынках продовольственных и непродовольственных товаров и устранения сезонного дефицита», реализация которых является приоритетным. Исходя из этих задач, приобретает важное научно-практическое значение организация научно-исследовательских работ, направленных на разработку биологически активных противораковых добавок к пище с использованием местного сырья, синтез биологически активных препаратов на их основе и присвоение им соответствующих товарных кодов по химическому составу.

---

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач указанных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по регулированию сферы народной медицины в Республике Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана», Постановлениях Президента Республики Узбекистан, № ПП-2884 от 12.04.2017 г. «О мерах по совершенствованию структуры управления АО «Узкимёсаноат» и № ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан» а также в других нормативно правовых документах.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и техники республики VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

**Обзор зарубежных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.** Синтезом и исследованием биологически активных веществ, входящих в состав растения *Artemisia annua L* на основе синтетических органических пероксидов и ферроцена, занимаются ведущие мировые научные центры и высшие учебные заведения, в том числе The University of North Carolina, Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology of the University of Michigan (США), Botanical Institute of the University of Koeln (Германия), Department of Industrial Engineering of the University of Salerno (Италия), Department of Pediatric Cardiology of Children's Heart Centre of the Skåne University Hospital (Швеция), Department of Natural Medicinal Chemistry of the China Pharmaceutical University, South China University of Technology (Китай), Academy of Scientific and Innovative Research, CSIR-Human Resource Development Centre, Division of Organic Chemistry of the CSIR-National Chemical Laboratory (Индия), Department of Chemistry, University of Sargodha (Пакистан), Институт органической химии Российской АН, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Российская Федерация), Национальный университет Таджикистана (Таджикистан).

В результате мировых исследований по синтезу биологически активных веществ на основе природных и синтетических органических пероксидов и ферроцена получен ряд научных результатов, в том числе: синтезирован ряд противомаларийных и противораковых производных артемизинина (The University of North Carolina, США); получены производные ферроцена с противомаларийной, фунгицидной, бактерицидной, противораковой активностью (Department of Molecular, Cellular, and Developmental Biology of the University of Michigan, США); синтезированные пероксиды, в том числе 1,2,4,5-тетраоксаны, 1,2,4-триоксаланы; (Институт органической химии Российской АН, (Российская Федерация); определена противомаларийная, противораковая и фунгицидная активность полученных соединений (Botanical

---

<sup>4</sup> Обзор зарубежной литературы составлен на основе следующих источников: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com); [www.pubs.acs.org](http://www.pubs.acs.org); [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com); [www.scielo.br](http://www.scielo.br); [www.pubs.rsc.org](http://www.pubs.rsc.org); [www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com); [www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com); [link.springer.com](http://link.springer.com) и др.

Institute of the University of Koeln (Германия), Department of Industrial Engineering of the University of Salerno (Италия), установлены биологически активные соединения на основе артемизинина и изучена их активность против вируса малярии (Department of Pediatric Cardiology of Children's Heart Centre of the Skåne University Hospital (Швеция), Department of Natural Medicinal Chemistry of the China Pharmaceutical University, South China University of Technology (Китай), Academy of Scientific and Innovative Research, CSIR-Human Resource Development Centre, Division of Organic Chemistry of the CSIR-National Chemical Laboratory (Индия), в Национальном университете Таджикистана (Таджикистан).

В мире проводится ряд исследований по получению биологически активных веществ на основе природных и синтетических органических пероксидов и ферроцена и использованию их на практике, в том числе по следующим приоритетным направлениям: разработка эффективных препаратов против вируса малярии на основе артемизинина и его производные; синтез популярных синтетических пероксидов, содержащих одну и две пероксидные группы, и исследование их противомаларийных, противораковых, фунгицидных свойств, получение из них эффективных соединений в качестве лекарственных средств; синтез производных ферроцена с различными биологически активными соединениями, в частности, с артемизинином, обладающим высокой активностью в отношении малярии, рака, грибов и бактерий; разработка и практическое применение биологически активных соединений против рака и коронавируса на основе *Artemisia annua* L.

**Степень изученности проблемы.** Заслуживает внимания проведенные исследования о синтезе и свойствах производных ферроцена, содержащих карбоксильную группу Robert Woodward, John Tebboth, John Tremaine в США, А. Н. Несмеянов, Н. А. Несмеянов, Н. С. Кочеткова, Е. Г. Перевалова, В. Д. Вильчевская, Л. В. Снегур в России, S.Yamada, A.Nakahira, M.Kumada и др. ученые в Японии, А.Г.Махсумов, И.Р.Аскарлов, А.М.Джураев, Ш.М.Киргизов и другие в Узбекистане. По изучению химического состава растения *Artemisia annua* L, выделению из него артемизинина и синтезу его полусинтетические производных проводили исследования Tu You You, Li Zhang, Richard Haynes в Китае, Patrick R. Arsenault, Kristin K. Wobbe в США, Stephen Hindley, Paul M. O'Neill в Соединенном Королевстве Guillaume Magueur, Danièle Bonnet-Delpon и другие. О синтезе синтетических органических пероксидов и их производных с ферроценом Jonathan Vennerstrom, James Wood в США, британяда Gary Posner в Великобритании, Ho-Wai Chan, Wai-Lun Lam в Китае, А.О.Терентьев, В.А.Виль, И.А.Яременко в России.

В научных источниках представлены результаты по исследованию химического состава растения *Artemisia annua* L, извлечению из него артемизинина, получению полусинтетических и синтетических органических пероксидов, синтеза их ферроценпроизводных и изучению их свойств. Однако синтез производных ферроценкарбоновых кислот, содержащих органический пероксид, а также их лечебные свойства систематически не

изучались. Соединения, содержащие ферроцен и органические пероксиды, не классифицированы по номенклатуре товаров по химическому составу. Противораковые биологически активные добавки к пище на основе растения *Artemisia annua* L, произрастающего в Узбекистане не разработаны.

Диссертационная работа направлена на решение таких задач, как синтез новых соединений на основе ферроцена и органических пероксидов, исследование состава, строения и лечебных свойств полученных соединений, классификация по химическому составу, разработка соответствующих новых товарных кодов по ТН ВЭД и внедрение рекомендуемых товарных кодов, разработка и практическое применение биологически активных соединений на основе растения *Artemisia annua* L.

**Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими планами учебного заведения, в котором выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках плана НИР Андижанского государственного университета «Биологически активные вещества, содержащие железо, их классификация по химическому составу».

**Целью исследования** является изучение химического состава растения *Artemisia annua* L, синтез ферроценпроизводных артемизинина и синтетических органических пероксидов, входящих в его состав, изучение их биологическую активность, классификация продуктов по химическому составу, разработка и внедрение в практику биологически активную добавку к пище на основе растения *Artemisia annua* L.

**Задачи исследования:**

Изучение химического состава *Artemisia annua* L, растения, произрастающего в Ферганской долине;

совершенствование технологии экстракции артемизинина из растения *Artemisia annua* L;

разработка методов синтеза новых ферроценовых производных артемизинина и синтетических органических пероксидов;

исследование химического состава и строения полученных веществ методами химического анализа, хроматографии, масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР-спектроскопии;

исследование ингибирующие свойства полученных соединений в отношении белков-ферментов, важных в возникновении и развитии рака, методом *molecular docking in silico*, выявить соединения с высокой активностью;

разработка и практическое применение противораковых биологически активных соединений на основе растения *Artemisia annua* L.;

классификацию препаратов, содержащих ферроцен и органический пероксид, на классы и присвоение им соответствующих товарных кодов по ТИФ ТН.

**Объектом исследования** является растение *Artemisia annua* L, содержащиеся в нем флавоноиды, артемизинин, ферроценкарбоновые кислоты и спирты, синтетические производные органических пероксидов.

**Предмет исследования** исследование химического состава растения *Artemisia annua L*, совершенствование методов выделения биологически активных веществ, разработка биологически активных соединений на их основе, синтез новых производных ферроцена и органических пероксидов, совершенствование существующих методов синтеза, определение состава и структуру полученных веществ, биологическую активность изучать в условиях *in silico*, чтобы разделить их на соответствующие классы, исходя из их химического состава.

**Методы исследования.** Химический анализ, тонкослойная и колоночная хроматография, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия, эмиссионная спектрометрия с ИСП, ВЭЖХ, GX-MS, расчет молекулярной структуры и свойств химических веществ с использованием современных квантово-химических вычислений, таких как Gaussian, QSAR, методов молекулярного докинга, а также методы классификации товаров по ТИФ ТН.

**Научная новизна исследования:**

Определено количество макро- и микроэлементов, флавоноидов и артемизинина в растении *Artemisia annua L*, произрастающем в Ферганской долине;

усовершенствован метод экстракции артемизинина из растения *Artemisia annua L*;

синтезированы 3 новых ферроценовых производных артемизинина, выделенных из надземной части растения *Artemisia annua L*, химическая структура которых подтверждена данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

синтезировано 4 новых синтетические пероксиды – ферроценовые производные 1,2,4-триоксаланы и подтверждена их химическая структура методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрии;

Противораковые свойства веществ, синтезированных и идентифицированных в растении *Artemisia annua L*, оценены в условиях *in silico*, и обнаружено, что 5 соединений проявляют более высокие лечебные свойства, по сравнению с известным препаратом.

**Практические результаты исследования, следующие:**

Разработан усовершенствованный метод извлечения артемизинина из надземной части растения *Artemisia annua L*;

на основе растения *Artemisia annua L* разработан противораковый препарат «Ўсқар»;

разработаны организационный стандарт и технологические регламенты производства БФК «Ўсқар»;

природные и синтетические органические пероксиды и их ферроценпроизводные классифицированы по правилам Гармонизированной системы, им предложено 2 новых товарных кода по Номенклатуре товаров внешнеэкономической деятельности.

**Достоверность результатов исследования** определяется установлением состава растения современными методами эмиссионной ИСП-спектрометрии, ВЭЖХ, GX-MS хроматографии, проверкой чистоты синтезированных веществ

хроматографическим методом, установлением химического состава и структуры веществ методами химического анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопическими, масс-спектрометрии с использованием современных приборов и оборудования, согласием экспериментальных результатов с теоретически рассчитанными, полученными с применением передовых квантово-химическими вычислительными методами, оценкой биологической активности соединений с применением современных компьютерных программ QSAR, математической обработкой всех полученных результатов, опубликованием полученных результатов в научных изданиях и подтверждением практических результатов уполномоченными государственными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследований заключается в том, что изучен химический состав растения *Artemisia annua L.*, произрастающего в Ферганской долине, усовершенствован способ выделения из него артемизинина, синтезированы новые соединения на основе артемизинина и синтетических пероксидов и ферроцена, состав, строение и свойства всех полученных веществ определены методами хроматографии, ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и квантово-химическими методами расчета молекулярной структуры, биологическая активность объясняется исследованиями *in silico* методами QSAR.

Практическая значимость результатов исследований заключается в разработке нового БАДа на основе растения *Artemisia annua L.*, установлении его противораковой активности с использованием, методов квантово-химического расчета а также классификации природных и синтетических органические пероксидов и их ферроценосодержащих производных по химическому составу, а выделение товарных кодов по ТН ВЭД служит повышению экономики нашей страны.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по выделению и классификации биологически активных соединений на основе растения *Artemisia annua L.* и ферроцена, применяемых в народной медицине:

классифицированы природные и синтетические органические пероксиды и их производные с ферроценом согласно правилам Гармонизированной системы, по Товарной номенклатуре Внешнеэкономической деятельности и выделены товарные коды - для природных и синтетических органических пероксидов - **2909 60 000 1**, для производных ферроцена с органическими пероксидами - **2942 00 000 7**, которые внедрены в практику ГТК Республики Узбекистан (справка № 1/16-037 ГТК РУз от 29 января 2021 года). В результате чего, появился возможность классифицировать природные и синтетические органические пероксиды и их ферроценовые производные;

Разработан Стандарт организации № Ts 303271760-001:2022 и технологическая инструкция № ТИ 303271760-001:2022 для БАД под названием «Ўсқар», обладающей высокой противораковой активностью и созданной на основе растения *Artemisia annua L.* А также налажено его

производство в ООО «Олтин Водий Табиати» (Справки № 318/4552 от 22 июня 2022 года и № 318/5193 от 11 августа 2022 года Санитарно-эпидемиологической службы благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан). В результате этого появился возможность производства высокоэффективного противоракового добавки к пище;

Методы получения новых веществ на основе природных и синтетических органических пероксидов с производными ферроцена применен в Национальном университете Таджикистана (Справка № 167 НИИ при Национальном университете Таджикистана от 16 июня 2022 года). В результате удалось получить биологически активные производные ферроцена с органическими пероксидами.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 21 научно-практической конференции, в том числе 13 международных и 8 национальных.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликована 31 научная работа, из них 10 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации научных результатов докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан, и в зарубежных рецензируемых журналах опубликовано 4 статей.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы и приложений. Объем диссертации составляет 181 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и необходимость исследования, проводимого по диссертации, описываются цель и задачи, объекты и предметы исследования, указывается соответствие с приоритетными направлениями развития науки и техники Республики, описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, представлена исследовательская информация о внедрении результатов, опубликованных научных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Химический состав, лечебные свойства растения *Artemisia annua L* (обзор литературы)**» приведены сведения об описании, химическом составе и применении растения *Artemisia annua L* в народной медицине, получении артемизинина и его производных, производстве и биологическая активность синтетических органических пероксидов.

Вторая глава диссертации под названием «**Получение биологически активных соединений на основе ферроцена и их классификация (обзор литературы)**» содержит сведения о биологически активных производных ферроцена, биологически активных производных ферроцена с природными и синтетическими органическими пероксидами, биологически активных соединениях и используемые в лечении рака, основных факторах возникновения рака и средствах их профилактики, синтетических препаратах,

применяемые при лечении рака, и их побочных эффектах, лекарственных растениях, используемые при лечении рака в народной медицине, о классификации природных и синтетических органических пероксидов на основе Гармонизированной системы.

В третьей главе диссертации под названием «**Выделение артемизинина из растения *Artemisia annua L*, синтез его производных и их классификация**» обсуждаются результаты исследований по изучению химического состава растения *Artemisia annua L*, произрастающего в Ферганской долине, разработке усовершенствованного метода извлечения артемизинина, ИК-, масс-спектрометрическому анализу молекулярной структуры артемизинина, синтезу полусинтетических производных артемизинина, синтезу ферроценкарбоновых кислот, спиртов, получение ферроценпроизводных артезуната, синтезу 1,2,4,5-тетраоксанов, 1,2,4-триоксоланов, получению ферроценовых производных синтетических пероксидов и изучению их строения, изучению биологической активности обнаруженных в растении *Artemisia annua L* и синтезированных соединений методом *in silico*, оценку острой токсичности и противоопухолевого действия соединений, классификацию природных и синтетических органических пероксидов и их ферроценовых производных.

**Минеральный состав надземной части растения *Artemisia annua L*** определяли методом ИСП - эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной связью. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Количество макро- и микроэлементов в надземной части *Artemisia annua L* произрастающей в Ферганской долине, мг/100 г

Mn	Na	P	Mg	Ca	Li	S	Al	Ba
22.9	170.4	278.0	477	252.9	0.549	7.79	15.24	2.05
Co	K	Ni	B	Zn	Fe	Cu	Te	Mo
0.243	641.2	0.237	6.48	61.41	112.1	0.971	0.198	0.054

#### **Влажность, зольность, содержание флавоноидов в *Artemisia annua L*.**

Установлено, что влажность растения *Artemisia annua L* составляет в среднем 6,54%, а общая зольность – 7,05%. Результаты были рассчитаны на основе 5 параллельных экспериментов и усреднены.

Количество флавоноидов в надземной части *Artemisia annua L*. Количество галловой кислоты, рутина, кверцетина, апигенина и кемпферола из флавоноидов определяли методом ЮССХ. Определение галловой кислоты, рутина и кверцетина проводили с помощью DAD детектора на приборе LC 2030 C 3D Plus (Shimadzu, Япония) при длине волны 254 нм.

Таблица 2.

Содержание флавоноидов в этанольном экстракте *Artemisia annua L*.

№	Образец	Галловая кислота мг/мл	Рутин мг/мл	Кверцетин мг/мл	Апигенин мг/мл	Кемпферол мг/мл
1	<i>Artemisia annua L</i>	0,474	0,03	0,005	0,054	0,001

Как видно из таблицы, содержание галловой кислоты больше в надземной части растения *Artemisia annua* L, что является основным фактором проявления его антиоксидантных свойств. Кроме того, галловая кислота проявляет противораковую активность, нарушая цепь окислительно-восстановительных реакций в опухолевых клетках.

**Усовершенствованный метод экстракции артемизинина из надземной части *Artemisia annua* L.** Экстракцию петролейным эфиром при температуре кипения проводили согласно литературным данным, а при анализе содержания артемизинина в экстракте методом ВЭЖХ было установлено, что оно составляет 0,175% от сухой массы надземной части растения. Концентрирование, колоночная хроматография и перекристаллизация из экстракта позволяют извлечь до 0,15% артемизинина.

При замене растворителя на 96% этанол было обнаружено, что количество экстрагированного артемизинина увеличилось до 0,57%. Для этого 100 г высушенной верхней части растения 3 раза экстрагируют 600 мл этанола по 1,5 часа каждый раз. Выход артемизинина при экстракции 96% этанолом составляет 80%, при 3 экстракциях теоретически получается 99,2% артемизинина (**1**) (здесь и далее номера веществ (выделены жирным шрифтом) соответствуют номерам веществ в главе V). Полученный первичный экстракт концентрируют, добавляют в 3 раза больше воды и проводят вторичную экстракцию гексаном. Поскольку выход экстракции из 25% этанола в гексан составляет 60%, теоретически 97,5% артемизинина можно перевести в гексан за 4 экстракции. Концентрирование вторичного экстракта, колоночная хроматография, перекристаллизация дали артемизинин 98% чистоты при 0,38%-ным выходом по отношению к сухой части растения. С помощью этого метода выход экстракции артемизинина можно увеличить в 2,5 раза.

Преимущество использования этанола в качестве экстрагента вместо петролейного эфира заключается в том, что этанол является относительно дешевым, легкодоступным и менее токсичным растворителем. Ряд преимуществ этого метода можно увидеть из таблицы ниже:

Таблица 3.

Материальные и временные затраты на выделение 1 г артемизинина традиционным и усовершенствованным способами

Затрата	Известный способ	Новый способ
Сырьё сухого растения, г	660 ±10	260±5
Растворитель	Петролей эфир	Этанол (96 %)
Объем растворителя, мл	2000 ±100	4700±150
Растворитель вторичной экстракции	хлороформ/ацетонитрил	гексан
Объем вторичного экстракта, мл	100/550	2600±50
Элюент	EtOAc/CHCl <sub>3</sub> 1:15	гексан/этилацетат 85:15
Объем элюента, мл	650±10	500±10
Время, часы	10	8
Общая затрата, с\м*	543 750	494 500

\* при расчете цен на реактивы за основу были взяты коммерческие предложения поставщиков на территории Республики в июне 2022 г.

Из таблицы видно, что при извлечении 1 г артемизинина предлагаемым способом по сравнению с традиционным способом экономия составляет 49 250 сум.

Отмечено, что **ИК-спектр выделенного артемизинина** соответствует результатам, представленным в литературе. В частности, интенсивные пики при  $833\text{ см}^{-1}$ ,  $931\text{ см}^{-1}$ ,  $985\text{ см}^{-1}$  относятся к  $\text{C-C}$  валентным колебаниям в молекуле, пики при  $1010\text{ см}^{-1}$  и  $1018\text{ см}^{-1}$  к  $\text{C-O}$  валентным колебаниям, Было обнаружено, что пик с высокой интенсивностью в  $1115\text{ см}^{-1}$  соответствует валентному колебанию  $\text{O-O}$ . Обнаруженные пики средней интенсивности при  $1385\text{ см}^{-1}$  и  $1456\text{ см}^{-1}$  соответствуют деформационным колебаниям  $\text{-CH}_3$  и  $\text{-CH}_2$  групп. Сильный интенсивный пик, соответствующий валентному колебанию связи  $\text{C=O}$ , появляется при  $1735\text{ см}^{-1}$ . Слабые интенсивные пики при  $2947\text{ см}^{-1}$  и  $2978\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентному колебанию  $\text{C-H}$  в  $\text{-CH}_2$ -группе.

В масс-спектре полученного артемизинина преобладают пики димера ( $565,3883\text{ m/z}$ , 100%;  $566,3920\text{ m/z}$ , 32%) и молекулярный ион ( $283,2015\text{ m/z}$ , 38%;  $285,206\text{ m/z}$ , 1%).

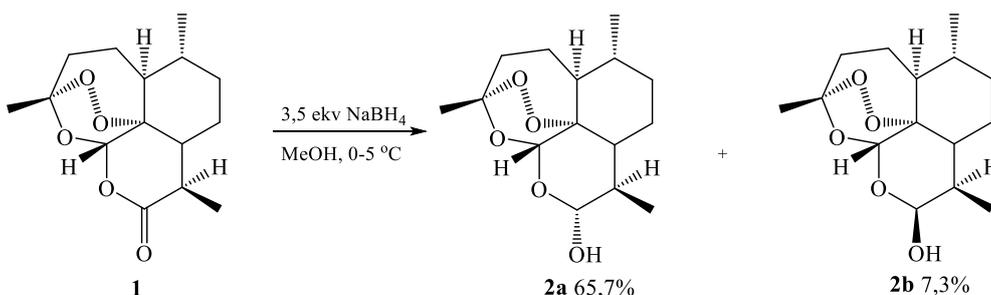
**Синтез производных артемизинина.** При синтезе дигидроартемизинина желательно использовать мягкий восстановитель  $\text{NaBH}_4$ . При проведении реакции в метаноле при  $0\text{-}5\text{ }^\circ\text{C}$  за 2 часа выход дигидроартемизинина составляет 73% при в 3,5 кратном избытке  $\text{NaBH}_4$ , чем эквивалентном количестве. Увеличение времени приводило к уменьшению количества дигидроартемизинина.

Таблица 4.

Влияние количества и времени  $\text{NaBH}_4$  на выход реакции восстановления артемизинина

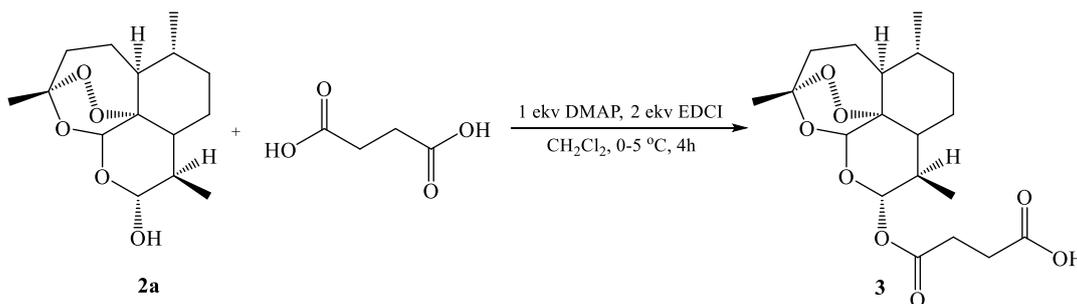
№	Количество $\text{NaBH}_4$ по сравнению с артемизинином, экв	Время, часы	Выход реакции, %
1	1:2	1	38
2	1:2	2	42
3	1:2	2,5	51
4	1:3	2,5	58
5	1:3	3	62
6	1:3	3,5	65
7	1:3,5	1,5	62
<b>8</b>	<b>1:3,5</b>	<b>2</b>	<b>73</b>
9	1:3,5	2,5	60
10	1:4	1,5	60
11	1:4	2,5	62
12	1:4	3	53

Полученный белый кристаллический дигидроартемизинин представляет собой рацемат  $\alpha$ - (**2a**) и  $\beta$ -дигидроартемизинина (**2b**), их разделение методом колоночной хроматографии показало, что 90% смеси составляет  $\alpha$ -дигидроартемизинин (**2a**). В следующих экспериментах в качестве сырья использовали  $\alpha$ -дигидроартемизинин (**2a**). Реакция протекает по следующему уравнению:

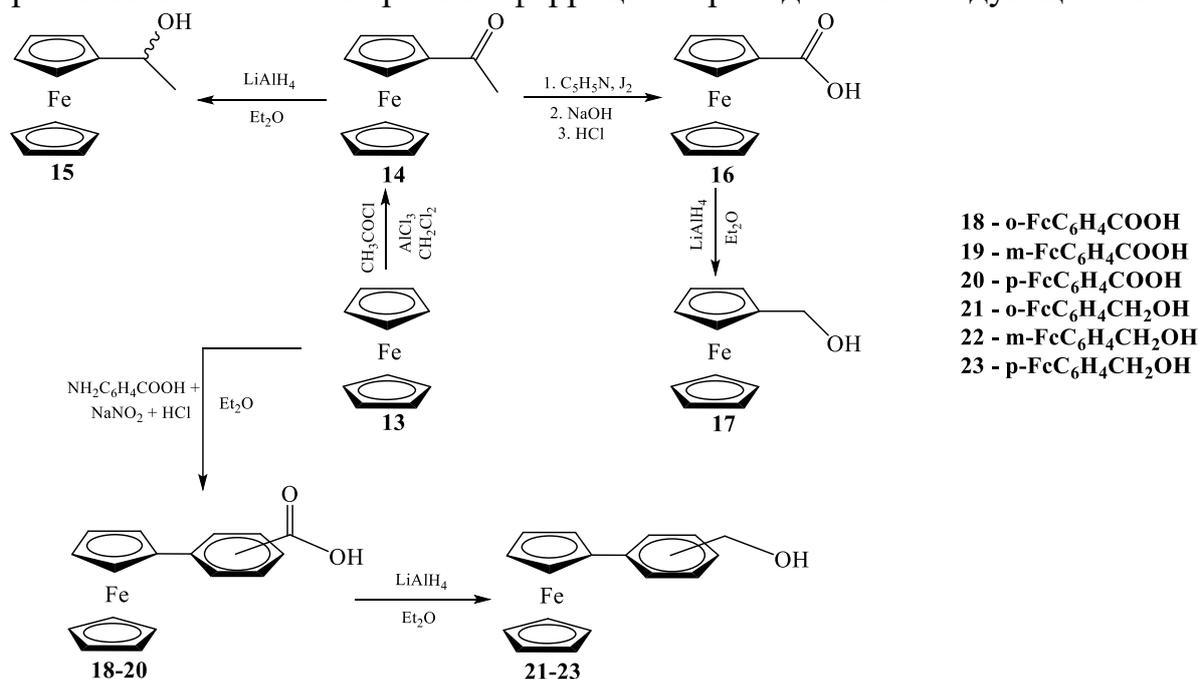


Учитывая, что получение  $\alpha$ -артесуната (**3**) из  $\alpha$ -дигидроартемизинина (**2a**) происходит путем этерификации, наиболее приемлемым оказалось использование мягких водоотнимателей. Реакция протекает по следующему уравнению:

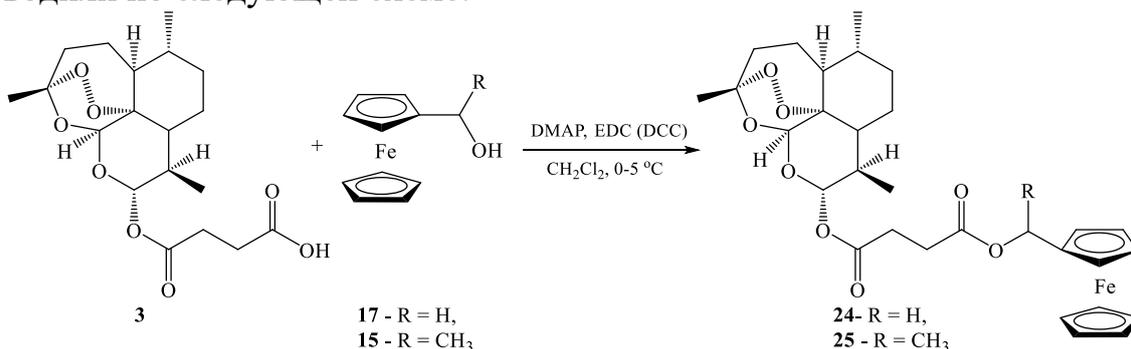
При анализе спектра ЯМР <sup>1</sup>H соединения **3** были обнаружены два сигнала в виде дублета, характерного для протона Н-10 при 5,8 м.ед. и 5,83 м.д. а характерного Н-12 синглетного сигнала при 5,45 м.д. указывает на образование 10- $\alpha$ -артесуната. два дублетных сигнала в области 0,85-0,87 м.д. и 0,93-1,0 м.д. соответствуют протонам метильных групп. Мультиплетный сигнал при 2,63-2,81 м.д. принадлежит протонам метиленовых групп в части остатка янтарной кислоты.



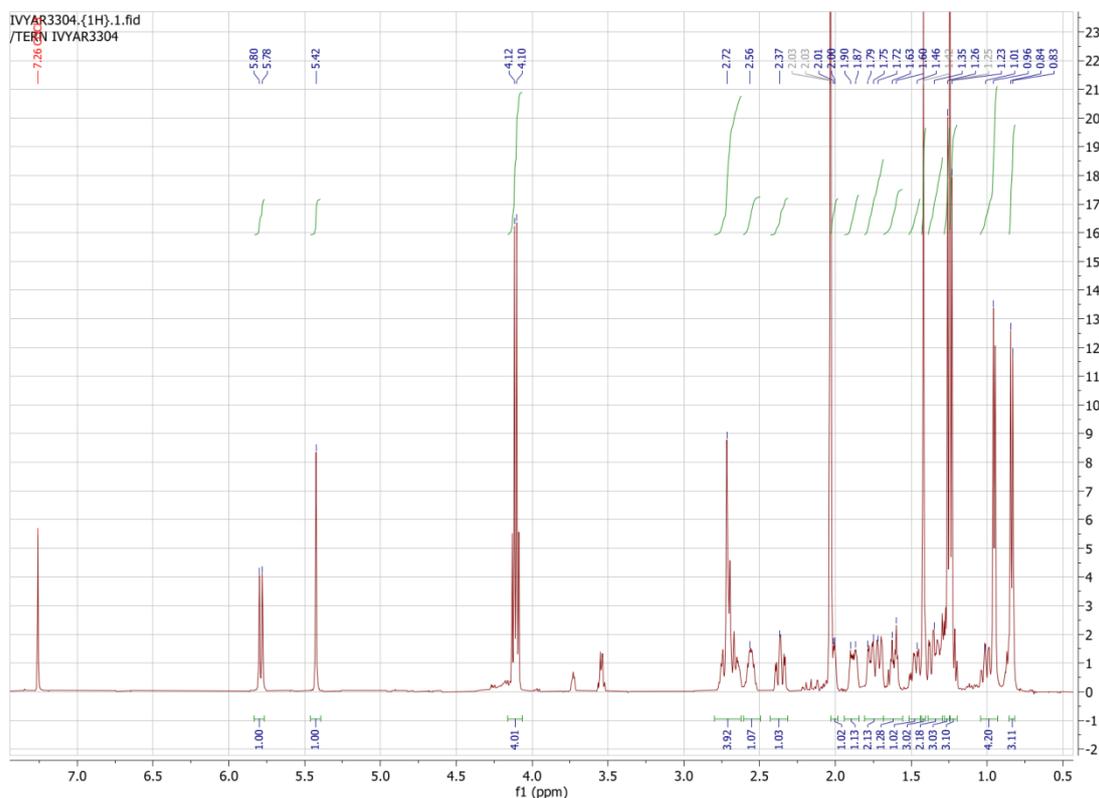
**Синтез ферроценкарбоновых кислот, спиртов.** В литературе описаны синтез алифатических и ароматических спиртов ферроцена. Синтез некоторых карбоновых кислот и спиртов из ферроцена проводили по следующей схеме:



**Получение ферроценовых производных артесуната. Синтез**  
 проводили по следующей схеме:



Реакцию между артесунатом и ферроцениловыми спиртами проводили в мягких условиях в безводном дихлорметане в присутствии дегидратирующих агентов EDCI или DCC и катализатора DMAP. При проведении реакции между **3** и **17** в течение 10-12 часов основным продуктом является (ферроценил)метил((3R,5aS,6R,8aS,9R,10R,12R,12aR)-3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпоксидиоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил)сукцинат (**24**). Выход составил 76%. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H **24**, при 5,80-5,78, 5,42 м.д. обнаруживаются сигналы характерные протонам артемизининового лактонного кольца, в области 4,16-4,07 м.д. проявляется сигналы, характерные протонам ферроценовой группы, что свидетельствует об образовании сложного эфира.



**Рисунок 1. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР соединения 24**

Реакцию соединения **15** с артесунатом проводили двумя способами. В *1-способе* пользуясь EDCI в качестве водо-отнимающего агента была получена

смесь оптических изомеров (1-ферроценил)этил ((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-12*H*-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил) сукцинат (**25**) с выходом 45%. Выход реакции в *способе 2* при использовании DCC составил 31%. Поскольку полученные в результате реакции исходный реагент **15** представляют собой рацемат оптических изомеров (1*R*)-1-ферроценилэтанол (**15a**) и (1*S*)-1-ферроценилэтанол (**15b**), то продукт **25** также состоит из смеси оптических изомеров. Из анализа спектра ЯМР <sup>1</sup>H следует, что доля **25b** в смеси равна 90,6%. Учитывая то, что при синтезе 1-ферроценилэтанола **15**, доля **15b** в смеси энантиомеров известно и составляет 75%, можно сделать вывод, что **15a** вовлекается в реакцию в меньшей степени.

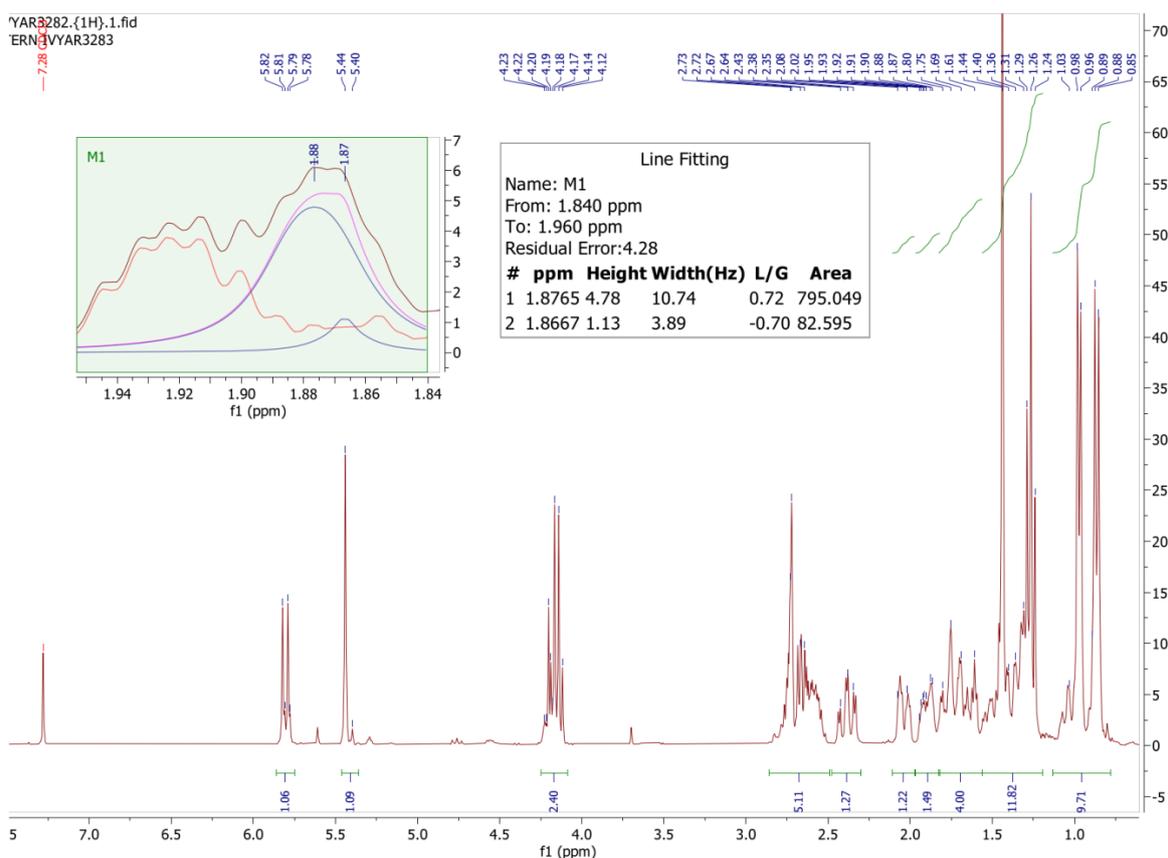
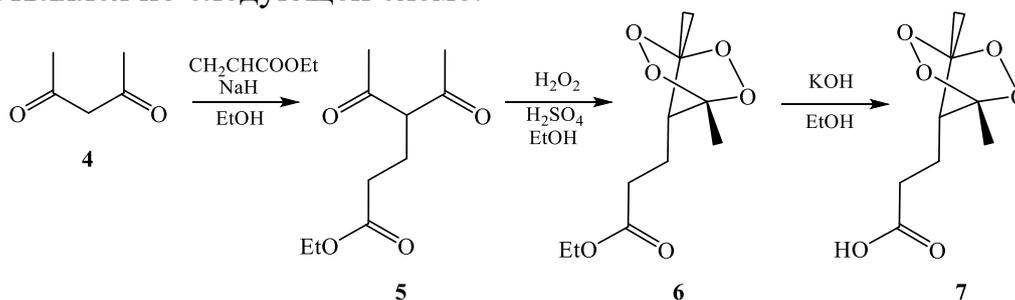


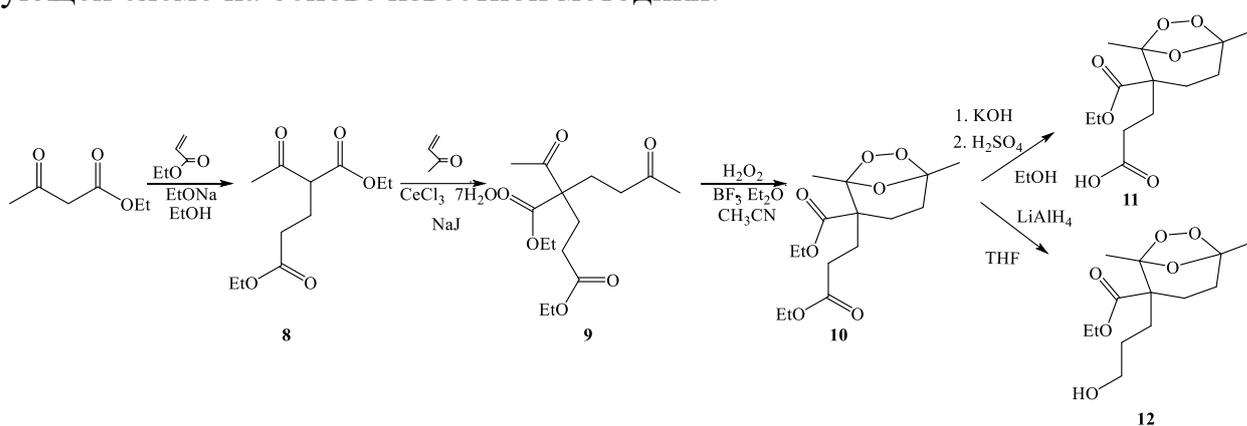
Рисунок 2. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (1-ферроценил)этил ((3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-триметилдекагидро-12*H*-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил) сукцинат (**25**).

**Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов.** 1,2,4,5-тетраоксаны были синтезированы по известным, в литературе методикам. Общий процесс синтеза осуществлялся по следующей схеме:

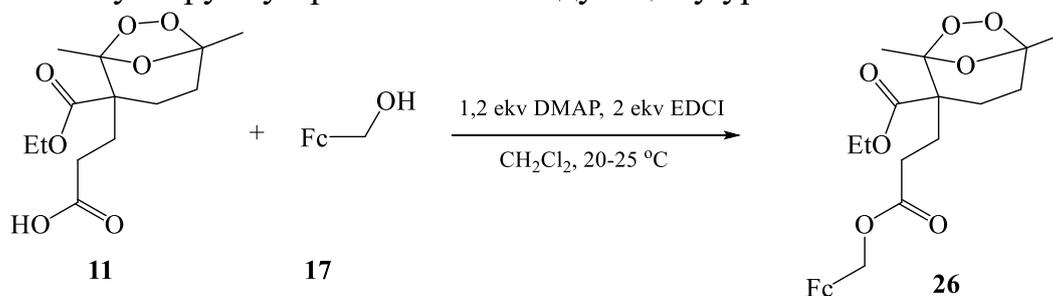


В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **7** исчезновение сигналов, относящихся к метиленовым и метильным протонам этильного заместителя в сложноэфирной части, триплетный сигнал протона С-7 трициклического кольца составляет 2,78-2,72 м.д. химический сдвиг к сфере означает, что произошел гидролиз и в ядре сохранились пероксидные группы. 2- и 6-метиленые протоны, присоединенные к тетраоксановому кольцу, составляют 1,61 м.е. производит синглетный сигнал на Два метиленовых протона между трициклическим кольцом и карбоксильной группой составляют 2,65–2,57 и 2,02–1,92 м.е. проявляет мультиплетные сигналы, сдвинутые на области.

**Синтез 1,2,4-триоксоланов.** Синтез 1,2,4-триоксоланов проводили по следующей схеме на основе известной методики:

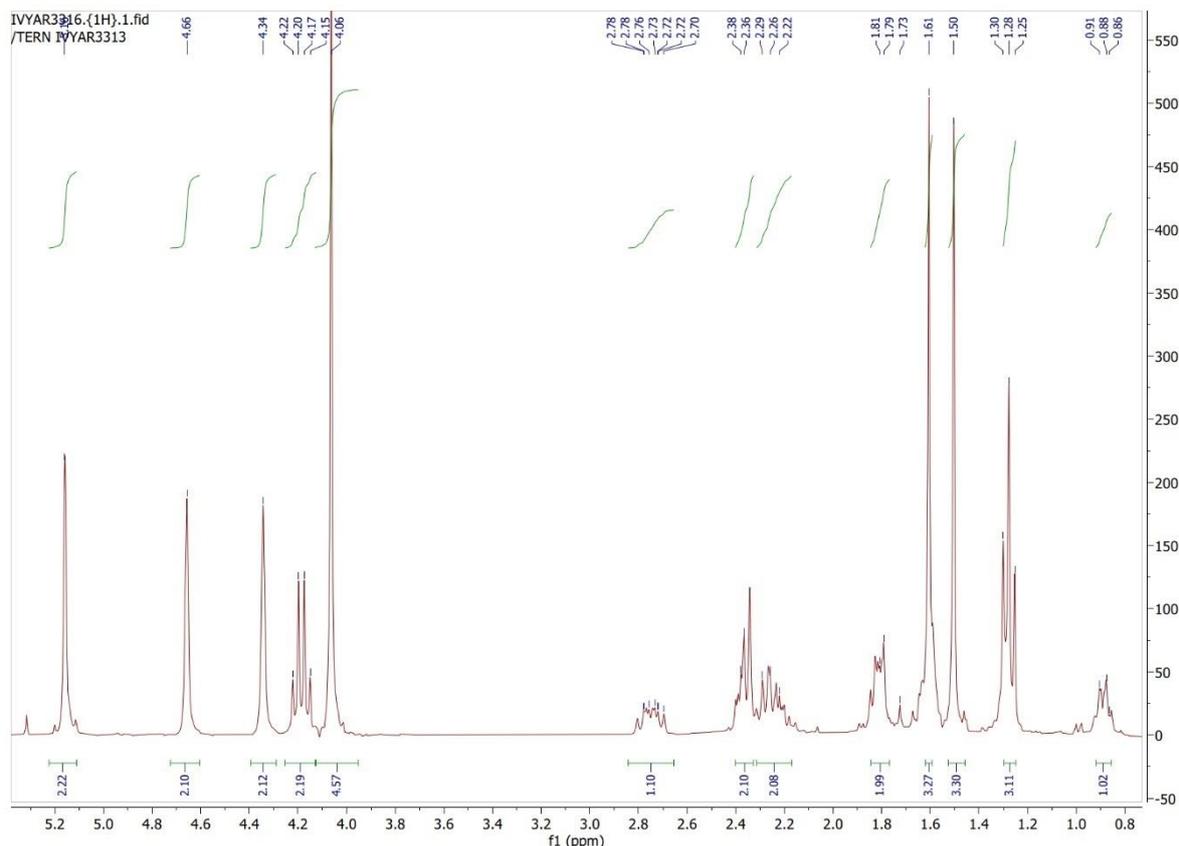
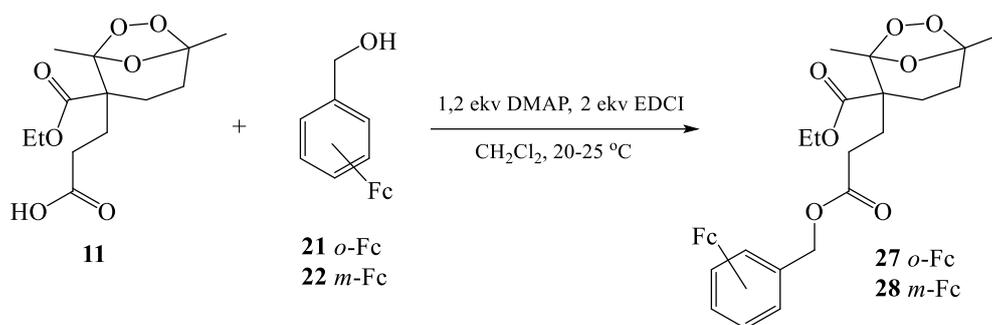


**Получение ферроценовых производных синтетических пероксидов и изучение их строения.** Реакция этерификации ферроценилметанола (**17**) триоксоланом 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-пропановой кислоты (**11**), содержащей карбоксильную группу протекает по следующему уравнению:



Выход этой реакции составляет 56%, а продукт представляет собой коричневое маслянистое вещество. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **26** синглетные сигналы в области 4.66, 4.34 м.д. соответствуют  $\alpha$ - и  $\beta$ -протонам замещенного циклопентадиенильного кольца ферроцена, а синглетный сигнал в 4,06 м.е. относится к протонам незамещенного циклопентадиенильного кольца. Два метильных протона, присоединенных к триоксабицикло[3.2.1]октановому кольцу, обнаруживаются в виде двух синглетных сигналов при 1,61 и 1,5 м.д., а мультиплетные сигналы протонов метиленовых групп проявляются при 2,84-2,65, 2,40-2,33 и 0,92-0,86 м.д.

На следующем этапе исследований проводили этерификацию 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропановой кислоты (**11**). Реакцию проводили по следующей схеме:

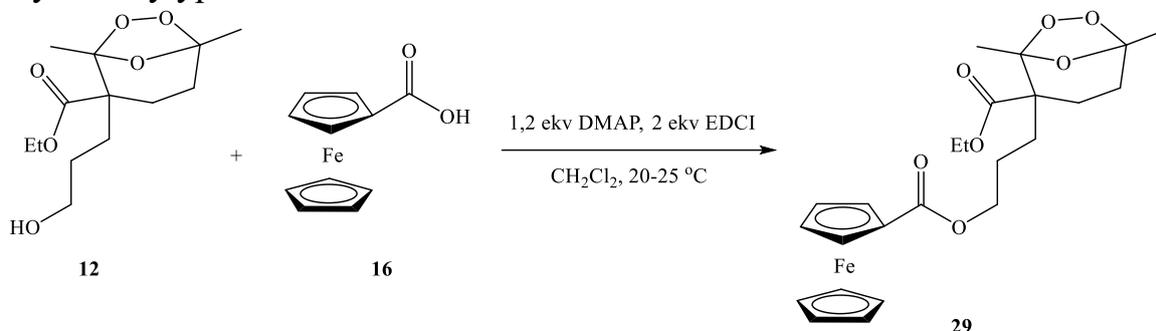


**Рисунок 3. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ферроцилметил 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксацикло[3.2.1]октан-2-ил)пропионат (26).**

Выходы продуктов реакции составляют 45-65%, все ферроцилбензилозониды представляют собой маслянистые жидкости красновато-коричневого цвета.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  **27** дублет в области 7,49-7,43 м.д., триплет при 7.34-7.27 м.д. и синглетных сигналов при 7,17 м.е. указывает на наличие в молекуле бензольного кольца. Два синглетных пика при 4,66 и 4,34 м.д. характерны  $\alpha$ - и  $\beta$ -протоны замещенного циклопентаденильного кольца ферроцена, Наличие синглетного сигнала при 4,06 м.д., относящийся к протонам незамещенного циклопентаденильного кольца, указывает на присутствие в молекуле ферроцена. Протоны триоксацикло[3.2.1]октанового кольца генерирует квадрулет при 4,26–4,16 м.д. и мультиплетные сигналы при 2,29-2,18 м.е. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  **28** обнаруживаются такие же сигналы. В масс-спектре **28** в качестве основного пика появляется пик с  $m/z$  562,1653, что очень близко к расчетной массе 562,4400 для молекулярного иона  $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FeO}_7]^+$ . Это убедительно доказывает образование соединения **28**.

Взаимодействием ферроценкарбоновой кислоты (**16**) и этил 2-(3-гидроксипропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (**12**) получен представитель триоксоланов с гидроксильной группой. Реакцию с получения этил 2-(3-(ферроценилокси)пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (**29**) проводили по следующему уравнению:



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  **29** два синглетных сигнала при 4,8 м.д. и 4,41 м.д. принадлежат  $\alpha$ - и  $\beta$ -протонам замещенного циклопентадиенильного кольца ферроцена соответственно. В диапазоне 4,24-4,19 м.д. проявляются синглетный сигнал (при 4,21 м.д.), относящийся к 5 протонам незамещенного ферроценового кольца, и мультиплетные сигналы, относящиеся к протону метиленовой группы триоксабицикло[3.2.1]октанового кольца. Другой метиленовый протон кольца обнаруживается в виде мультиплета при 2,24-2,13 м.д., а водороды метилных групп присоединенные к кольцу генерирует мультиплетные сигналы при 1,36-1,24 м.д.

**Оптимизация молекулярной структуры соединений и расчет некоторых физико-химических величин.** Молекулярная структура всех соединений моделировалась в программе GaussView 5, а энергетическая оптимизация выполнялась в программе Gaussian09w на основе гибридного метода DFT/B3LYP 6-31G, который оказался наиболее подходящим для ферроценовых соединений. В нижеследующей таблице приведены рассчитанные значения полной энергии соединений в энергетическом минимуме, энергии верхней заполненной молекулярной орбитали (EHOMO), энергии нижней пустой молекулярной орбитали (ELUMO), энергетическая разница между ними ( $\Delta E$ ) и дипольный момент.

**In silico оценка острой токсичности и противораковой активности соединений.** Острая токсичность соединений оценивалась на сайте GUSAR ONLINE по ЛД<sub>50</sub>, количеству, вызывающему 50% смертность крыс при пероральном (П/О), внутримышечном (М/М), внутривенном (В/В) и подкожном (П/К) введении. Структура производных ферроцена была смоделирована в GaussView 5, сохранена в формате .pdb (формат банка данных белков) и обработана с помощью конструктора MartinJS на месте. Другие составные модели создаются непосредственно в конструкторе MartinJS. Полученные результаты представлены в виде таблицы (табл. 6).

Таблица 5.

Некоторые физико-химические параметры испытуемых соединений в их энергетически оптимизированном состоянии

Соединение	Полная энергия (E <sub>ВЗЛҮР</sub> ), а.е.	ЕНОМО (E <sub>НОМО</sub> ), эВ	ELUMO (E <sub>ЛУМО</sub> ), эВ	ΔE, эВ	Дипольный момент, Дб
галловая кислота	-646,26	6,504	1,576	4,928	7,69
рутин	-2249,74	5,651	1,881	3,770	8,30
кверцитин	-1103,81	5,727	1,591	4,136	9,17
апигенин	-953,47	6,120	2,064	4,055	3,75
каемпферол	-1028,65	5,922	2,011	3,911	4,66
<b>1</b>	-960,92	6,691	0,014	6,676	5,57
<b>2a</b>	-962,03	6,986	1,081	5,906	5,30
<b>2b</b>	-962,02	6,784	0,787	5,997	3,41
<b>3</b>	-1303,36	6,431	0,102	6,329	3,17
<b>24</b>	-3030,87	5,298	1,235	4,062	5,64
<b>25a</b>	-3070,18	5,427	1,205	4,222	5,68
<b>25b</b>	-3070,18	5,397	1,191	4,206	5,33
<b>26</b>	-2722,29	5,408	1,040	4,368	5,42
<b>27</b>	-2953,29	5,173	1,084	4,089	5,43
<b>28</b>	-2953,30	5,153	1,185	3,968	5,39
<b>29</b>	-2722,30	5,481	1,060	4,422	5,36

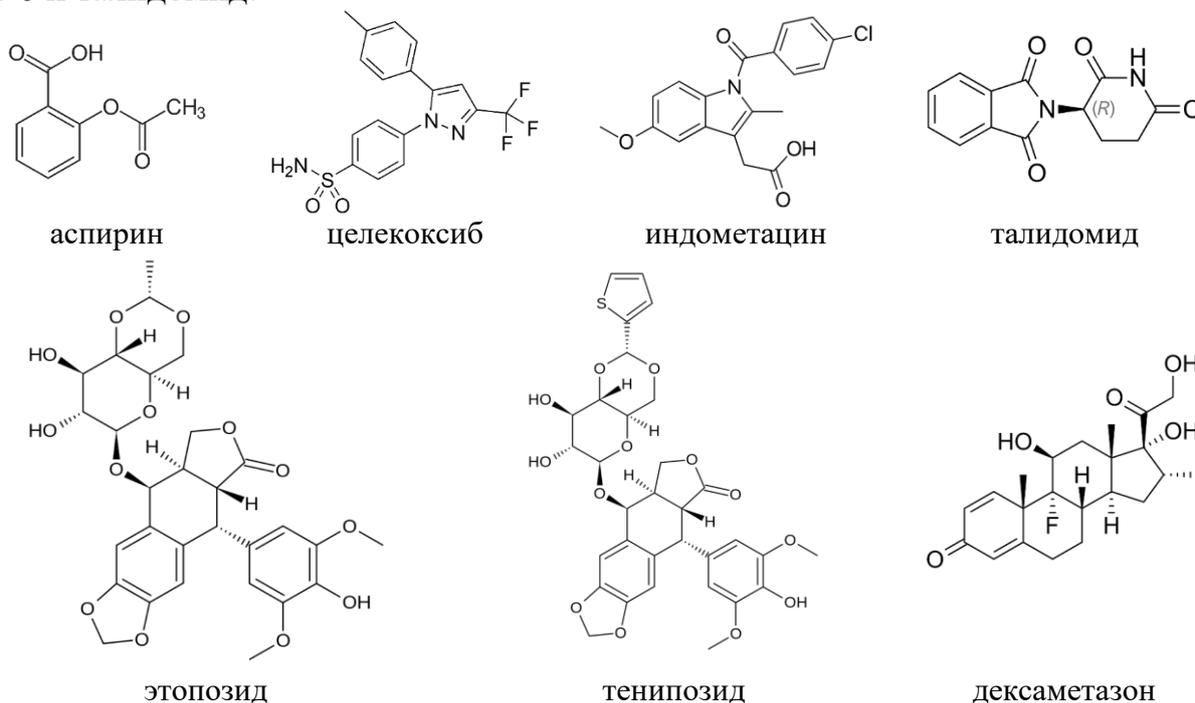
Таблица 6.

Результаты прогнозирования острой токсичности испытуемых соединений

Соединение	Острая токсичность LD <sub>50</sub> , мг/кг				
	В литературе	В/М	В/В	П/О	П/К
галловая кислота	>5000	1144	465,9	1606	813,7
рутин	1510	122	2132	2953	1653
кверцитин	>2000	1144	2124	1687	1165
апигенин	>2000	689,1	229,7	896,6	5118
каемпферол	-	1163	392,6	2183	5938
<b>1</b>	4228 (П/О), 3840 (В/М)	322,9	33,86	3236	592
<b>2a</b>	700-900	164,4	19,32	2633	279,6
<b>2b</b>	~1500	164,4	19,32	2633	279,6
<b>3</b>	520 (П/О), 475 (В/М)	254,8	29,6	1317	92,55
<b>24</b>	-	233,3	13,25	1111	296,6
<b>25a</b>	-	76,89	11,12	325,3	173,1
<b>25b</b>	-	76,89	11,12	325,3	173,1
<b>26</b>	-	89,67	30,34	1945	148
<b>27</b>	-	891,3	33,96	1944	19,7
<b>28</b>	-	394,1	33,16	1845	14,18
<b>29</b>	-	205,7	44,89	2219	214,5

С целью оценки связывание белок-лиганд изучали ингибирующее действие веществ на ферментные белки, такие как циклооксигеназа-2 (COX-2), топоизомераза II (TOP2), фактор некроза рака (TNF-α, TNF-1), интерлейкин-6 (IL-6), которые активно участвует в формировании и развитии рака, методом *molecular docking*. В ходе молекулярного докинга в программе AutoDock Vina рассчитывали возможные белково-лигандные комплексы и энергии их связывания. Программа PyMOL использовалась для визуализации комплексов белок-лиганд с наибольшей энергией связи и для регистрации

аминокислот белка, с которыми атомы лиганда образуют связь. В качестве ингибиторов на практике были выбраны аспирин, целекоксиб, индометацин для COX-2, этопозид, тенипозид для TOP2, дексаметазон для TNF- $\alpha$ , TNFR-1, IL-6 и талидомид:



Из анализа результатов *molecular docking* видно, что в случае рутина с наибольшей энергией связи (-9,6 ккал/моль) с белком образует COX-2, ASP-157, LYS-459, TYR-136, CYS-47, SER-49, TRP-323 всего 10 водородных связей с аминокислотами и становится наиболее стабильным комплексом (рис. 5).

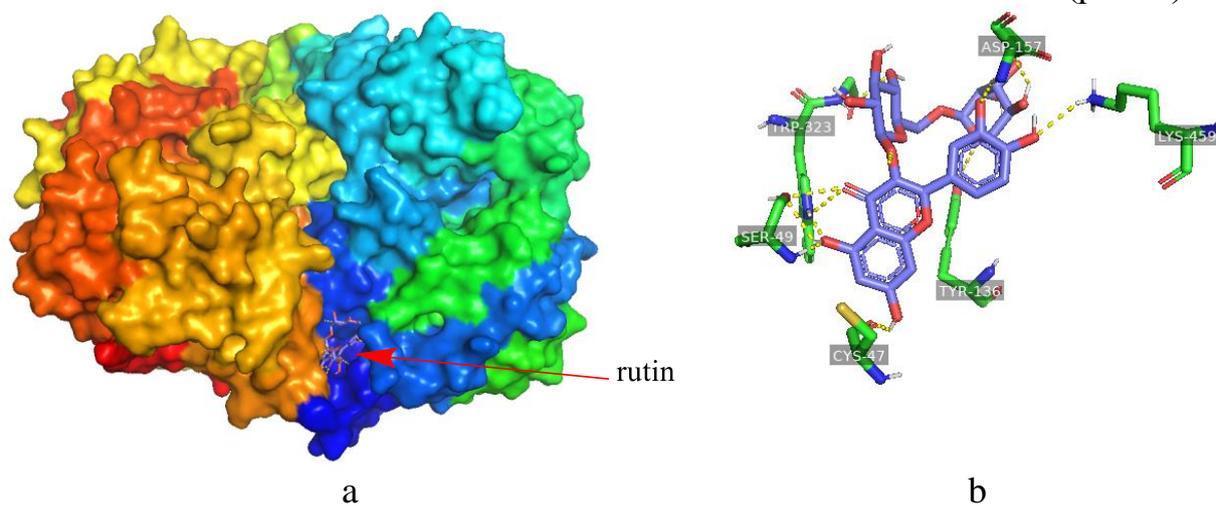


Рисунок 5. Обзор комплекса COX-2/рутин (а) и связывающего фрагмента (б).

Результаты *molecular docking* ингибирующих свойств исследуемых веществ.

Соединение	Энергия связывания белок-лиганд				
	COX-2	TOP2	TNF- $\alpha$	TNFR-1	IL-6
галловая кислота	<b>-8,1*</b>	-7,1	-6,5	-5,5	-5,8
рутин	<b>-9,6</b>	<b>-9,8</b>	-7,1	-6,9	-6,6
кверцетин	<b>-8,8</b>	<b>-9,3</b>	-7,4	-7,1	-6,5
апигенин	<b>-8,1</b>	-9,0	-8,6	-7,1	-6,6
каемпферол	<b>-8,4</b>	<b>-9,5</b>	-6,7	-7,4	-6,6
<b>1</b>	<b>-8,4</b>	-7,9	<b>-9,1</b>	<b>-7,7</b>	<b>-7,2</b>
<b>2a</b>	<b>-8,1</b>	-7,9	<b>-8,9</b>	<b>-7,7</b>	<b>-7,2</b>
<b>2b</b>	<b>-8,6</b>	<b>-9,3</b>	-6,5	<b>-7,7</b>	-7,0
<b>3</b>	<b>-9,1</b>	-8,1	-6,6	-6,6	-6,6
<b>24</b>	<b>-8,2</b>	-9,2	-7,1	-7,5	-6,7
<b>25a</b>	<b>-8,5</b>	<b>-9,4</b>	-6,8	-7,4	<b>-7,8</b>
<b>25b</b>	<b>-8,5</b>	-8,2	-6,7	-7,5	<b>-7,2</b>
<b>26</b>	-7	-7,3	-5,7	-6,5	-7,0
<b>27</b>	<b>-7,7</b>	-9,0	-6,9	-7,2	<b>-7,5</b>
<b>28</b>	<b>-8,3</b>	-6,8	-6,6	<b>-7,9</b>	-6,4
<b>29</b>	-6,7	-7,3	-5,7	-6,2	-6,3
аспирин	-4,9	-	-	-	-
целекоксиб	-7,7	-	-	-	-
индометацин	-6,7	-	-	-	-
этопозид	-	-8,6	-	-	-
тенипозид	-	-9,2	-	-	-
дексаметазон	-	-	-8,1	7,6	-7,2
талидомид	-	-	-7,9	-7,0	-6,6

\* более высокие энергии связи по сравнению с контролем отмечено жирным шрифтом

Среди синтетических и полусинтетических соединений артезунаат также образует устойчивый комплекс (9,1 ккал/моль) с COX-2, образуя 4 водородных связей с аминокислотами ASP-157, LYS-459, TYR-136, CYS-47, SER-49, TRP-323 (рис. 6). В целом, все протестированные соединения, кроме **26** и **29**, обладают высокой стабильностью по отношению к используемому в настоящее время ингибитору COX-2 - целекоксибу.

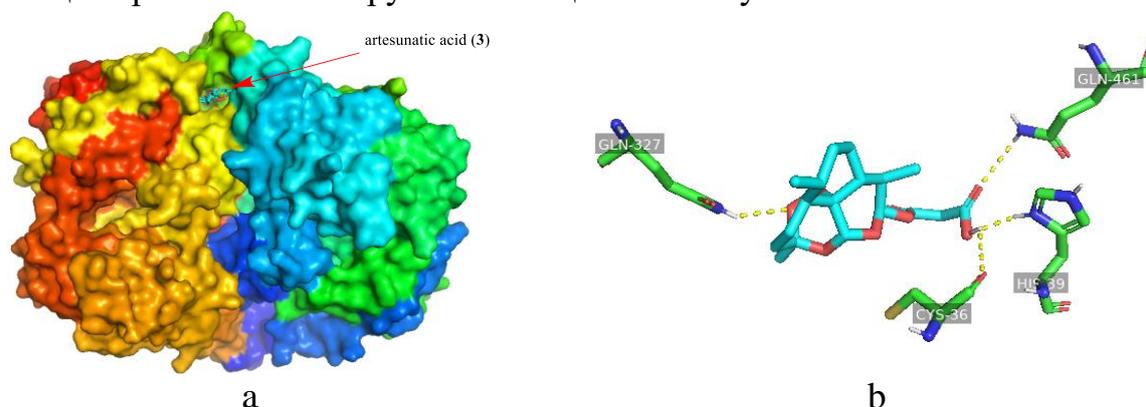


Рисунок 6. Обзор комплекса COX-2/артезунаат (а) и связывающего фрагмента (б).

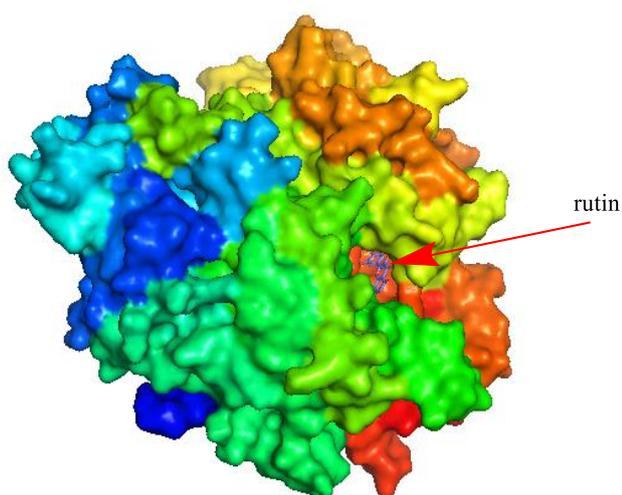


Рисунок 7. Обзор комплекса ТОП-2/рутин.

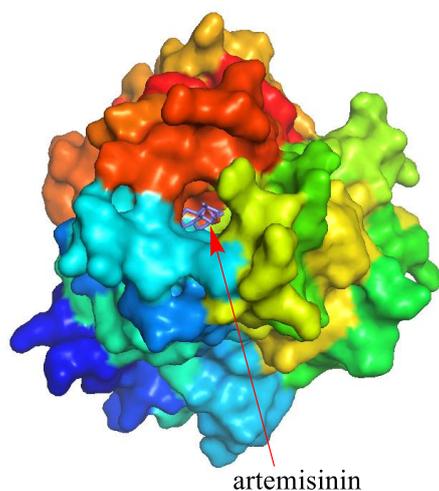


Рисунок 8. Обзор комплекса TNF-α/артемизинин.

По сравнению с этопозидом и тенипозидом, применяемыми в настоящее время ингибиторами ТОР-2, рутин (-9,8 ккал/моль) (рис. 7), кверцетин (-9,3 ккал/моль), **2b** (-9,3 ккал/моль), **25a** (9,4 ккал/моль) может образовывать устойчивый белок-лигандный комплекс и проявлять высокие ингибирующие свойства. Рутин образует комплекс с аминокислотами Trp-62, Tyr-72, Arg-241, Ser-312, Lys-321 белковой цепи ТОР-2 посредством всего 7 водородных связей. Кверцетин образует 5 водородных связей с аминокислотами Tyr-72, Arg-214, Lys-306, Gln-310, Ser-320, β-дигироартемизинин (**2b**) водородной связи с аминокислотами Ser-149, а **25a** образует 2 связи с аминокислотами Gln-59, Lys-321.

Показано, что апигенин с TNF-α может образовывать более стабильный комплекс, чем талидомид, соединения **1**, **2a**, чем дексаметазон. Когда артемизинин (**1**) связывается с аминокислотой Gln-102 белка TNF-α через одну

водородную связь, энергия связывания комплекса белок-лиганд составляет 9,1 ккал/моль (рис. 8). Кроме того, α-дигидроартемизинин (**2b**) связывается с аминокислотой Gln-102 через одинарную водородную связь. Энергия связи комплекса равна 8,9 ккал/моль.

С TNFR-1 кверцетин, апигенин, кемпферол, **24**, **25a**, **25b**, **27** образуют более устойчивые комплексы, чем талидомид. Соединения **1**, **2a**, **2b**, **28** образуют более устойчивый комплекс, чем дексаметазон.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что биологически активные вещества *Artemisia annua L*, полученные на их основе производные ферроцена и производные ферроцена с синтетическими пероксидами обладают противораковыми свойствами. Также немаловажную роль в интерпретации приведенных выше результатов молекулярного докинга играет тот факт, что в экспериментах доказана высокая активность растения *Artemisia annua L*, в частности, содержащийся в нем артемизинин против некоторых раковых клеток.

**Классификация природных и синтетических органических пероксидов и их ферроценовых производных.** Природные и синтетические

пероксиды и их ферроценпроизводные относят к химическим соединениям, являющимся сырьем для производства других товаров, в соответствии с правилами 1-, 2.а-, 3.а- и 3.б «Основных правил классификации Товары по Гармонизированной системе» По номенклатуре действующих товаров предлагались следующие товарные коды:

- для природных и синтетических органических пероксидов - **2909 60 000 1**;
- для производных ферроцена с органическими пероксидами - **2942 00 000 7**.

В четвертой главе диссертации на тему «**Изучение химического состава и биологической активности биологически активного соединения, полученного на основе растения *Artemisia annua L***», приведены состав, показатели качества, количество биологически активных веществ, макро- и микроэлементов в составе биологически активной добавки «**Ўскар**», разработанного на основе растения *Artemisia annua L*. Представлено обсуждение результатов, полученных методом ВЭЖХ.

**Состав биологически активной добавки «Ўскар», разработанного на основе растения *Artemisia annua L***. Артемизинин, кемпферол, рутин, карвакрол и D-карвон, содержащиеся в однолетней полыни, проявляют высокую противораковую активность. С учетом этого разработана биологическая добавка к пище «**Ўскар**», состоящая из верхушек растений *Artemisia annua L* и *Satureja hortensis* и плодов *Anethum graveolens*. На следующих этапах исследования изучались качественные показатели, химический состав и фармакологические свойства БАД «**Ўскар**».

**Показатели качества БАД «Ўскар».** БАД «**Ўскар**» запущен в производство на ООО «Олтин водий табиати». Был утвержден Стандарт организации «Биологически активная пищевая добавка «**Ўскар**» - Технические условия» за номером Ts 303271760-001:2022 от 20.06.2022 и «Технологическая инструкция по производству биологически активной пищевой добавки «**Ўскар**» с номером ТИ 303271760-001:2022 от 11.08.2022.

БАД «**Ўскар**» представляет собой сухую смесь, состоящую из измельченных частей растений *Artemisia annua L* и *Satureja hortensis* и цельных плодов *Anethum graveolens*, измельченных до размера 1-8 мм, помещенных в бумажные пакеты по 40 г.

*Способ приготовления настойки:*

К одной столовой ложки БАД «**Ўскар**», заливают 300-350 мл кипятка и оставляют настояться 10-15 минут. Настой рекомендуется процедить и пить по 50-100 мл 3 раза в теплом виде.

*Количество влаги* определяется по ГОСТ 15113.4 и составляет в среднем 7,082 % и соответствует требованию не более 13 % согласно п. 3.2.4 стандарта организации Ts 303271760-001:2022 «Биологически активная добавка к пище «**Ўскар**» - Технические условия».

Установлено, что общая зольность БАД «**Ўскар**» составляет 8,15%.

**Определение количества биологически активных веществ в БАДе «Ўскар» методом ВЭЖХ.**

Таблица 9.

Результаты определения количества флавоноидов в БАД «Усқар» методом ВЭЖХ

Флавоноид	Время удерживания, мин	Поверхность пика	Площадь пика	Концентрация, мг/мл	Количество в растении, мг/г
Галловая кислота	2,64	9378531	1032759	0,522	5,2
Рутин	3,7	92277	91225	0,034	0,34
Кверцитин	15,41	658756	18391	0,006	0,06
Апигенин	10,28	17237	1289	0,001	0,01
Каемпферол	10,59	16665	987	0,0004	0,004

Среди этих флавоноидов наименьшее количество соответствовало кемпферолу и составляло 0,004 мг/г. Минеральный состав БАД «Усқар» определяли методом ИСП-спектрометрии. Полученные данные представлены в таблице ниже.

Таблица 10.

Количество макро- и микроэлементов в БАД «Усқар», мг/100 г

Mn	Na	P	Mg	Ca	Li	S	Al	Ba
15.64	130.0	290.2	429	294.3	0.56	7.85	13.15	2.84
Co	K	Ni	B	Zn	Fe	Cu	Te	Mo
0.24	675.0	0.176	7.86	60.72	135.0	0.876	0.578	0.069

БАД «Усқар» содержит в качестве макроэлементов К 6,75 мг/г, Са 2,94 мг/г и Mg 4,29 мг/г, Fe (0,135 мг/г), Mn (0,156 мг/г), Zn (0,61 мг/г), Cu (8,76 мкг/г) и Ni (1,76 мкг/г) биогенные элементы обогащают лечебные свойства БАД.

В пятой главе диссертации «Способы получения биологически активных соединений на основе состава растения *Artemisia annua L* и их изучение (экспериментальная часть)» описаны химические вещества, использованные в диссертационной работе, использованные спектральные, хроматографические, расчетные, методы, оборудование, органические пероксиды, методы получения их производных и описание проведенных опытов по определению биологической активности полученных соединений.

**В результате исследований, выполненных по диссертационной работе «Получение и классификация биологически активных добавок на основе растения *Artemisia annua L* и ферроцена, применяемые в народной медицине» сделаны следующие выводы:**

1. Изучены химический состав, макро- и микроэлементы, флавоноиды и общая зольность надземной части *Artemisia annua L*, произрастающей в Ферганской долине. Определены содержания макроэлементов К, Са, Mg, F, S, Na, микроэлементов Fe, Mn, Al, Zn, Cu, Ni, из флавоноидов галловая кислота (4,74 мг/г), рутин (0,3 мг/г), кверцитин (0,05 мг /г), определяли апигенин (0,54 мг/г) и кемпферол (0,01 мг/г).

2. Предложен усовершенствованный способ выделения артемизинина из надземной части *Artemisia annua L*. С помощью этого метода при выделении 1

г артемизинина может быть сэкономлено затраты примерно на 50 000 сумов, а время экстракции может быть сокращено на 2 часа. Строение артемизинина, выделенного усовершенствованным методом, подтверждено методами ИК- и масс-спектрометрического анализа.

3. Дигидроартемизинин и артесунат синтезировали из выделенного артемизинина. Синтезированы 3 новых ферроценовых производных артесуната и подтверждена их химическая структура методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии.

4. Синтезированы некоторые представители синтетических органических пероксидов - 1,2,4,5-тетраоксаны и 1,2,4-триоксаланы, получены их 4 новых ферроценовых производных и определена их химическая структура методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Установлено, что реакция 1,2,4,5-тетраоксанов с производными ферроцена протекает окислительно-восстановительная реакция за счет сильных окислительных и нестойких свойств, при этом в продукте не сохраняется ни пероксидная, ни ферроценовая часть.

5. В условиях *in silico* молекулярного докинга растение *Artemisia annua L* содержащую флавоноиды, артемизинин и его производные, производные синтетических пероксидов с ферроценом, COX-2, TNF- $\alpha$ , TNFR-1, IL-6, при значениях энергии связывания с белками TOR-2 были рассчитаны почти все исследованные соединения по сравнению с ингибитором COX-2 целекоксибом, рутином, кверцетином, кемпферолом,  $\beta$ -дигидроартемизинином, (1R)-1-ферроценил)этилартесунатами по сравнению с ингибитором TOR-2 тенипозидом Установлено, что артемизинин,  $\beta$ -дигидроартемизинин, соединения артемизинина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -дигидроартемизинин, озонидное производное *m*-ферроценилбензойной кислоты проявляют более высокую активность в ингибировании TNFK-1, чем ингибитор TNF- $\alpha$  дексаметазон.

6. Природные и синтетические органические пероксиды классифицированы в соответствии с правилами Гармонизированной системы, им предложены товарные коды - **2909 60 000 1** для природных и синтетических органических пероксидов по номенклатуре товаров внешнеэкономической деятельности и внедрены в практику Государственного таможенного комитета Республики Узбекистан.

7. С учетом биологической активности и других свойств ферроцена и его производных с органическими пероксидами предложены товарный код - **2942 00 000 7** для производных ферроцена с органическими пероксидами и внедрены в практику Государственного таможенного комитета Республики Узбекистан.

8. Учитывая высокую противораковую активность биологически активных соединений, содержащихся в стеблях, листьях и плодах растений *Artemisia annua L*, *Satureja hortensis* и плодах растения *Anethum graveolens* на их основе БАД «Ўскар» было внедрено в производство на ООО «Олтин водий табиати». Утверждено Санитарно-эпидемиологической службой благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены

Стандарт организации за номером Ts 303271760-001:2022 от 11.08.2022 20.06.2022г. «Биологически активная служба Республики Узбекистан - кормовая добавка «Оскар» - Технические условия» «Технологическая инструкция по производству биологически активной кормовой добавки «Оскар» ТИ 303271760-001:2022, утвержденная

9. Изучены товарные и качественные показатели БАД "Ўсқар". Определено, что влажность БАД «Ўсқар» составляет 7,082 %, а общая зольность – 8,15 %. Количество флавоноидов определено по методу ВЭЖХ: галловая кислота 5,2 мг/г, рутин 0,34 мг/г, кверцитин 0,06 мг/г, апигенин 0,01 мг/г, кемпферол 0,004 мг/г.

**Выражаем искреннюю благодарность зам. директора Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, член-корр. РАН, д.х.н., проф. Терентьеву А.О., к.х.н., с.н.с. Ярёмко И.А. за содействие в синтезе, измерении и интерпретации  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров производных ферроцена с органическими пероксидами.**

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING AN ACADEMIC DEGREE  
DSc.03/29.10.2021.K/T.60.05 AT ANDIJAN STATE UNIVERSITY**

---

**ANDIJAN STATE UNIVERSITY**

**ABDULLOEV OBIDJON SHAKHABIDINOVICH**

**OBTAINING AND CLASSIFICATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
ADDITIVES BASED ON THE PLANT *ARTEMISIA ANNUA L.* AND  
FERROCENE, USED IN TRADITIONAL MEDICINE**

**02.00.09 - Chemistry of goods  
14.00.41 - Traditional medicine**

**ABSTRACT  
DOCTORS OF CHEMICAL SCIENCES (DSc)**

**Andijan - 2022**

**Doctoral thesis theme has been registered under number B2022.3.DSc/K135 at the Higher Attestation Commission under Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan**

The dissertation has been prepared at the Andijan State University.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council on the web page at ([www.adu.uz](http://www.adu.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

**Scientific consultant:** **Askarov Ibrokhim Rakhmonovich**  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Makhsufov Abdulhamid Gofurovich**  
Doctor of Chemical Sciences, Professor  
**Shamshidinov Isroiljon Turgunovich**  
Doctor of Technical Sciences, Professor  
**Akhmadaliev Makhammadjon**  
Doctor of Technical Sciences, Professor

**Lead organization:** **Ferghana State University**

The defense of the thesis will take place on September 20, 2022 at 14:00 at the meeting of the Scientific Council DSc.03/29.10.2021.K/T.60.05 at Andijan State University (Address: 170100, Andijan, University st., 129. Tel.: (99874) 223 88 30, fax: (99874) 223 84 33).

The dissertation can be found in the information and resource center of Andijan State University (registration number \_\_\_\_). Address: 170100, Andijan, st. University st., 129. Tel.: (99874) 223 88 30, fax: (99874) 223 84 33 e-mail: [agsu\\_info@edu.uz](mailto:agsu_info@edu.uz)

The dissertation abstract was sent on September 7 2022

(Protocol Registry No. 9 dated 07.09.2022)



**X. Isakov**

Chairman of the Scientific Council  
for the award scientific degrees,  
Doctor of Technical Sciences, Professor

**M.M. Muminjonov**

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

**Sh.V.Abdullaev**

Chairman of the Scientific Seminar under  
Scientific Council for Awarding Academic Degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research** is to study the chemical composition of the plant *Artemisia annua* L, the synthesis of ferrocene derivatives of artemisinin and synthetic organic peroxides included in its composition, the study of their biological activity, the classification of products by chemical composition, the development and implementation in practice of a biologically active food supplement based on the plant *Artemisia annua* L.

**The object of the research** is the plant *Artemisia annua* L, which contains flavonoids, artemisinin, ferrocenecarboxylic acids and alcohols, synthetic derivatives of organic peroxides.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

The amount of macro- and microelements, flavonoids and artemisinin was determined in the plant *Artemisia annua* L, growing in the Ferghana Valley;

improved method of extraction of artemisinin from the plant *Artemisia annua* L;

Three new ferrocene derivatives of artemisinin isolated from the aerial part of the *Artemisia annua* L plant were synthesized, the chemical structure of which was confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy data.

4 new synthetic peroxides, ferrocene derivatives of 1,2,4-trioxalanes, were synthesized and their chemical structure was confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy and mass spectrometry;

The anticancer properties of the substances synthesized and identified in the plant *Artemisia annua* L were evaluated under in silico conditions, and it was found that 5 compounds exhibit higher medicinal properties compared to known drugs.

### **Implementation of research results.**

Based on the scientific results obtained on the isolation and classification of biologically active compounds based on the plant *Artemisia annua* L. and ferrocene, used in traditional medicine:

natural and synthetic organic peroxides and their derivatives with ferrocene were classified according to the rules of the Harmonized System, according to the Commodity Nomenclature of Foreign Economic Activity and commodity codes were allocated - for natural and synthetic organic peroxides - 2909 60 000 1, for ferrocene derivatives with organic peroxides - 2942 00 000 7, which are introduced into the practice of the State Customs Committee of the Republic of Uzbekistan (reference No. 1 / 16-037 of the State Customs Committee of the Republic of Uzbekistan dated January 29, 2021). As a result, it became possible to classify natural and synthetic organic peroxides and their ferrocene derivatives;

The Organization Standard No. Ts 303271760-001:2022 and the technological instruction No. TI 303271760-001:2022 were developed for a dietary supplement called "O'sqar", which has a high anti-cancer activity and was created on the basis of the plant *Artemisia annua* L. also, its production was launched in LLC "Oltin Vodiy Tabiati" (Certificates No. 318/4552 of June 22, 2022 and No. 318/5193 of August 11, 2022 of the Sanitary and Epidemiological Service for Welfare and Public Health of the Republic of Uzbekistan). As a result, it became possible to manufacture a highly effective anti-cancer food supplement;

Methods for obtaining new substances based on natural and synthetic organic peroxides with ferrocene derivatives have been applied at the Scientific Research Institute at the National University of Tajikistan (Reference No. 167 of the Research Institute at the National University of Tajikistan dated June 16, 2022). As a result, biologically active ferrocene derivatives with organic peroxides were obtained.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 181 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Muminjonov M.M., Abdulloev O.Sh., Abdulloev Sh.H., Askarov I.R. Diazotization of p- and m-ferrotsenylbenzoic acids with p-aminophenol and study of the effect of solutions on product yield Central asian journal of medical and natural Sciences.- Volume: 01 Issue: 03|Sep-Oct 2020.- <http://centralasianstudies.org/index.php/CAJOTAS/>. ISSN(online) 2660-4159.

2. Askarov I. R., Abdulloev O.Sh. An improved method for the isolation of Artemisinin from annual wormwood (*Artemisia annua* L.) growing in Uzbekistan FarDU ilmiy xabarлари. № 1, 2022, P. 86-89. ISSN(online) 2181-1571.

3. Askarov I. R., Abdulloev O.Sh., Mamasoliev N. S., Nuritdinov R., Muminjanov M. M., Mamarakhmonov M. X. Brain cancer treatment exists Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 1(1), 2022, P. 5–18. <https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss1.2022.20>. ISSN(online) 2181-2977.

4. Abdulloev O.Sh., Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Mamatkarimova S. Synthesis of some ferrocene alcohols Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 1(2), 2022, P. 25–43. <https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss2.2022.23>. ISSN(online) 2181-2977.

5. Саттарова Б.Н., Асқаров И.Р., Абдуллаев Ш.Х., Абдуллоев О.Ш. Товуқ гўшти етиштиришда ферроценилбензой кислоталарининг ҳосилаларидан самарали биостимуляторлар сифатида фойдаланиш. АДУ илмий хабарнома. Кимё тадқиқотлари.- Андижон, 2019, № 1(42).- 39-48 б. <https://ajchemical.uz>. (02.00.00; №13).

6. Мўминжонов М.М., Асқаров И.Р., Абдуллаев Ш.Х., Абдуллоев О.Ш. Моно- ва диалмашинган m-ферроценилбензой кислоталар синтези, спектрал тадқиқотлар ҳамда квант-кимёвий таҳлили. АДУ илмий хабарнома. Кимё тадқиқотлари.- Андижон, 2019, № 1(42).- 31-38 б. <https://ajchemical.uz>. (02.00.00; №13).

7. Абдуллоев О.Ш. Ферроценилбензой кислоталар тузларининг синтези ва биостимуляторлик фаоллиги АДУ илмий хабарнома. Кимё тадқиқотлари.- Андижон, 2019, № 1(42).- 22-30 б. <https://ajchemical.uz>. (02.00.00; №13).

8. Мўминжонов М.М, Абдуллоев О.Ш., Асқаров И Р, Абдуллаев Ш. Х. Окси- ва карбоксифенил ўринбосарлари тутган ферроцен ҳосилаларининг биостимуляторлик хоссасини ўрганиш Наманган давлат университети илмий хабарномаси. 2020 йил. 10-сон. Б. 40-48. (02.00.00; №18).

9. Абдуллоев О.Ш. Халқ табobati усуллари билан бош мия ўсмасини даволашда артемизинининг ўрни. Xalq tabobati plus. -2022, № 1 (10).- 7 б.

10. Асқаров И.Р., Абдуллоев О.Ш. Шифобахш бир йиллик шувок ўсимлигидан (*Artemisia annua* L.) COVID-19 хасталигини даволашда фойдаланиш. Xalq tabobati plus. - 2022, № 1 (10). – В. 2-3.

## II бўлим (II часть; part II)

1. Саттарова Б.Н., Асқаров И.Р., Абдуллоев Ш.Х., Абдуллоев О.Ш., Медатов Р.Х. Производные ферроценилбензойных кислот - эффективные биостимуляторы в производстве куриного мяса. “Озиқ-овқат хавфсизлиги: Миллий ва глобал омиллар” мавзусидаги халқаро илмий назарий анжуман материаллари. Самарқанд, СамДУ, 2019, 16-17 октябрь.-89-90 с.

2. Асқаров И.Р., Абдуллаев Ш.Х., Абдуллоев О.Ш., Муминжонов М.М. Синтез, спектральные и квантово-химические исследования моно- и дизаменщённых м-ферроценилбензойных кислот. XV Нумановские чтения «Современное состояние химической науки и использование ее достижений в народном хозяйстве республики таджикистан», Душанбе, 24 октября 2019 г.- 87-89 с.

3. Асқаров И.Р., Абдуллоев О.Ш. «Химия товаров» – новая специальность в области химии. // XV Нумановские чтения «Современное состояние химической науки и использование ее достижений в народном хозяйстве Республики Таджикистан» 24 октября 2019 г. 89-90 б.

4. Абдуллоев О.Ш., Асқаров И. Р., Абдуллоев Ш.Х, Абдурахмонов Ж. Новые биостимуляторы роста семян хлопчатника на основе ферроцена «Нефт-газ саноатида инновациялар, замонавий энергетика ва унинг муаммолари» Халқаро конференция материаллари.- Ташкент, 26 май 2020.- 332 б.

5. Абдуллоев О.Ш., Асқаров И.Р., Абдуллоев Ш.Х., Отахонов К.К., Ходжиматов М.М. Синтез новых биостимуляторов на основе производных п-ферроценилбензойной кислоты. «Нефт-газ саноатида инновациялар, замонавий энергетика ва унинг муаммолари» Халқаро конференция материаллари.- Ташкент, 26 май 2020.- 377 б.

6. Абдуллоев О.Ш., Абдуллоев Ш.Х., Асқаров И.Р. Ферроценнинг 1,2,4-триоксоланлар билан ҳосилалари синтези. «Инновацион ғоялар, ишланмалар амалиётга: муаммолар ва ечимлар» Халқаро илмий-амалий онлайн анжуман материаллари тўплами.- Андижон, 2020 йил 27-28 май.-28-29 б.

7. Абдуллоев О.Ш. Ферроцен тутган спиртлар синтези ва молекуляр тузилишининг квант-кимёвий тадқиқоти “Товарлар кимёси ҳамда халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги VII халқаро илмий-амалий конференция материаллари. Андижон 2020 йил 18-19 сентябрь. – 145-147 б.

8. Абдуллоев О.Ш., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О., Асқаров И.Р. Сочетание производных ферроцена с органическими пероксидами. “Товарлар кимёси ҳамда халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги VII халқаро илмий-амалий конференция материаллари. Андижон 2020 йил 18-19 сентябрь. – 201-202 б.

9. Abdulloyev O.Sh., Ibrohimov Sh. Biogen stimulyatorlar. // Материалы международной научно-практической онлайн- конференции с участием международных партнерских вузов от 6-7 мая 2021 года Народная медицина: прошлое и будущее. Фергана 2021. С. 7

10. Asqarov I.R., Abdulloyev O.Sh., Fozilova G.E. Bir yillik shuvoqning kimyoviy tarkibi va shifobaxsh xususiyatlari Материалы международной научно-

практической онлайн- конференции с участием международных партнерских вузов от 6-7 мая 2021 года Народная медицина: прошлое и будущее. Фергана 2021. – С. 17-18.

11. Абдуллоев О.Ш., Аскарлов И.Р. Табиий ва синтетик органик пероксидларни ҳамда уларнинг ҳосилаларини кимёвий таркиби асосида синфлаш. // Материалы международной научно-практической онлайн-конференции с участием международных партнерских вузов от 6-7 мая 2021 года Народная медицина: прошлое и будущее. Фергана 2021. – С. 27-28.

12. Абдуллоев О.Ш., Маматкаримова С.А., Алимбоев С.А. Органик пероксидларнинг ферроцен тутган ҳосилалари синтези. // “Kimyo, neft-gazni qayta ishlash hamda oziq-ovqat sanoatlari innovatsion texnologiyalarining dolzarb muammolari” Xalqaro ilmiy-texnikaviy konferensiya tezislari to‘plami, Toshkent. 25-26 may 2021 yil. – B. 3.

13. Abdulloev O.Sh., Fozilova G.E., Asqarov I.R. Artemizinin va uning biologik faol hosilalari. “Kimyo, neft-gazni qayta ishlash hamda oziq-ovqat sanoatlari innovatsion texnologiyalarining dolzarb muammolari” Xalqaro ilmiy-texnikaviy konferensiya tezislari to‘plami, Toshkent. 25-26 may 2021 yil. – B. 4.

14. Аскарлов И.Р., Абдуллоев О.Ш., Абдуллоев Ш.Х. Артемизинин выделенный из полынь однолетней (*Artemisia annua* L.) и ее биологическая активность // “Доривор ўсимликлар етиштириш ва қўллашнинг муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари] : тўплам - Хива: Хоразм Маъмур академияси, 2019, 67-70 б.

15. Абдуллоев О.Ш., Мўминжонов М.М., Абдуллоев Ш.Х., Аскарлов И.Р. 1,1`-bis-(3-karboksifenil) ferrosening tuzilishini kvant-kimyoviy hisoblash metodi bilan tadqiq etish. “Кимё ва товарлар кимёси муаммолари ва истиқболлари” Мавзусидаги VI республика илмий-амалий конференция материаллари.- Андижон, АДУ, 2019 йил 18-19 сентябрь.- Б. 211-213.

16. Абдуллоев Ш.Х., Аскарлов И.Р., Саттарова Б.Н., Абдуллоев О.Ш. Использование производных ферроценбензойных кислот в качестве эффективных биостимуляторов в производстве куриного мяса. // “Кимё ва товарлар кимёси муаммолари ва истиқболлари” Мавзусидаги VI- республика илмий-амалий конференция материаллари. - Андижон, АДУ, 2019 йил 18-19 сентябрь. - 283-284 бб.

17. Абдуллоев О.Ш., Аскарлов И.Р., Маматкаримова С.А. Ферроценнинг синтетик органик пероксидлар билан ҳосилалари синтези. “Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент. 2021 йил 10-11 март. Б. 593.

18. Abdulloev O.Sh., Asqarov I.R., Fozilova G.E. Bir yillik shuvoq – *Artemisia annua* l. dan ajratib olingan Artemizinin va uning biologik faolligi. “Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент. 2021 йил 10-11 март. – Б. 382.

19. Abdulloev O.Sh., Asqarov I.R., Fozilova G.E. Bir yillik shuvoq – *Artemisia annua* l. ning kimyoviy tarkibi va shifobaxsh xususiyatlari. “Товарлар кимёси ва

халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги VIII Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Андижон 2021 йил 15-16 сентябрь. – Б. 173-175.

20. Абдуллоев О.Ш., Асқаров И.Р. Пероксид гуруҳ тутган органик бирикмаларни кимёвий таркиби асосида синфлаш // “Товарлар кимёси ва халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги VIII Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Андижон 2021 йил 15-16 сентябрь. – Б. 108-109.

21. Абдуллоев О.Ш., Маматкаримова С.А. Ферроценнинг пероксид тутган биологик фаол ҳосилалари синтези ва уларни синфлаш // “Товарлар кимёси ва халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” мавзусидаги VIII Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Андижон 2021 йил 15-16 сентябрь. – Б. 31-32.

**We express our sincere gratitude to the Deputy Director of the N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Chemical Sciences, prof. Terentiev A.O., Ph.D., senior researcher Yaremenko I.A. for assistance in the synthesis, measurement and interpretation of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of ferrocene derivatives with organic peroxides.**

Автореферат “Халқ табобати плюс” журнали таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилди