

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
МИРЗО УЛУҒБЕК НОМИДАГИ
ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

ТАБИИЙ БИРИКМАЛАР КИМЁСИ КАФЕДРАСИ

5140500-Кимё таълим йўналиши

РАХМАТОВА ГУЛНУР ҚЎЧҚОР ҚИЗИ

“Госсипол асосида олинган айрим Шифф асосларининг тузилишини ИҚ, УБ
ва математик моделлаштириш ёрдамида ўрганиш”

мавзусидаги

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ

Битирувчи: Рахматова Г.Қ.

Илмий раҳбар: ўқит. Тошов Ҳ.С.

Тошкент-2017

МУНДАРИЖА

Кириш	3
I-Боб. Адабиётлар шархи.....	5
I.1. Госсиполнинг табиатда учраши.....	5
I.2. Госсипол ва унинг ҳосилаларининг инсон иммун системасига таъсири.....	8
I.3. Госсипол кимёси.....	14
II-Боб. Олинган натижалар таҳлили.....	19
II.1. Госсиполнинг бензидинли, о-аминофенолли ва 1- аминафталинли Шифф асосларини синтез қилиш.....	19
II.2. Синтез қилинган моддаларнинг айрим физик-кимёвий хоссалари (ЮҚХ, $T_{\text{суюқ}}$ ва бошқ.) ни ўрганиш.....	20
II.3. Синтез қилинган моддаларнинг тузилишини УБ ва ИК спектрлари ёрдамида текшириш.....	21
II.4. Синтез қилинган моддаларни МОРАС программаси ёрдамида RM1, RM6, RM7 яримэмпериқ ҳисоблаш усули билан квант-кимёвий ҳисоб-китоб қилиш.....	24
II.5. Олинган моддаларнинг биологик фаоллигини QSAR анализ ёрдамида моделлаш.....	28
III-Боб. Тажрибалар бўлими.....	30
III.1. Синтезни бажариш учун керак бўладиган реактив ва асбоб ускуналар.....	30
III.2. ГСК-3 дан ГСК-4 олиш.....	31
III.3. Госсиполнинг Шифф асослари синтези.....	31
III.3.1. Госсиполнинг бензидин билан Шифф асосини олиш.....	31
III.3.2. Госсиполнинг 1-аминонафталин билан Шифф асосини олиш.....	31
III.3.3. Госсиполнинг о-аминофенол билан Шифф асосини олиш.....	32
Хулоса.....	33
Адабиётлар рўйхати.....	34
Илова.....	38

КИРИШ

Полифеноллар биологик фаолликка эга бўлган табиий бирикмалар ҳисобланиб, кўпчилик олий ўсимликларнинг асосий қисмини ташкил этади. Улар ўсимликларнинг ўсиши ва ривожланиши давомида кўпгина оксидланиш-қайтарилиш жараёнларида катор муҳим функциялар – метаболик, регуляторлик ва ҳимоя функцияларини бажаради.

Полифеноллар ўзининг юқори ва турли биологик фаоллиги, нисбатан кам заҳарлилиги билан кенг доирада таъсир этувчи дори воситалар яратишда асосий восита ҳисобланади. Уларнинг ичидан вирусли касалликларга, шамоллашга, ошқозон-ичак яраларига қарши ва турли таъсирда шишларга қарши дори воситалар яратилган.

Полифенол бирикмалар ичида госсипол ўзининг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигининг бетакрорлиги билан ажралиб туради. У асосан *Gossypium* оиласига мансуб бўлган ўсимликларда кўпроқ учрайди. Госсиполнинг ўзи ва унинг ҳосилалари кенг доирадаги физиологик фаолликка эга бўлганлиги учун ҳозирги кунда у асосида вирусли касалликларга қарши ишлаб чиқилган 3% ли госсипол линименти, герпесли касалликларга қарши 3% ли мегосин мази ва бошқа дори воситалар тиббиёт амалиётида кенг қўлланилмоқда.

Мавзунинг долзарблиги: Ҳозирги кунда турли хил микроорганизмларга қарши юқори фаолликни намоён қилувчи янгидан янги доривор перепаратларни синтез қилиш энг асосий долзарб вазифалардан бири бўлиб ҳисобланади. Грипп вируси *Orthomyxoviridae* оиласига киради ва учта типи А, В, С тафовут қилинади. Булардан А типи асосан эпидемия ва пандимия кўринишларда ўтади. Грипп вируслари одамда, қушларда ва ҳайвонларда касаллик келтириб чиқаради. 2000 йилдан кейин грипп вирусининг H_2N_5 паранда гриппи ер юзидаги инсоният соғлиғига катта ҳавф солиб турибди. 2009 йилдан бошлаб грипп вирусининг H_1N_1 чўчқа типи яна қайтиб келди (1976 йилда пандемия берган) ва ер юзида янги касалликнинг пандемиясини келтириб чиқармоқда. Грипп касаллиги аксарият ҳолларда

одамларда енгил ўтади ва 3-5 кун ичида одамлар соғайиб кетади, лекин охирги йилларда грипп касаллигининг токсик формалари ва паранда (H_2N_5) типлари жуда клиник жиҳатдан оғир ўтмоқда ва кўпчилик ҳолатларда ўлим билан тугамоқда.

Шу маълумотлардан келиб чиқиб Республикамизнинг асосий техник ўсимлиги ҳисобланмиш пахта таркибидан ёт модда сифатида чиқариб ташланадиган госсипол моддасидан фойдаланиш айти муддао ҳисобланади. Чунки аввалдан госсипол моддасининг ўзи ва унинг кўпчилик ҳосилалари интерферон индукторловчи хусусиятга эгаллиги ҳақида маълумотлар маълум. Шу аснода, госсипол билан турли хил аминокислоталарнинг Шифф асосларини олиш ва улар ичидан юқори биологик фаолликка эга бўлганларини ажратиш олиш, сўнгра уларни медицина соҳасига қўллаш учун дори воситаларини яратиш, биоорганик кимё, табиий ва физиологик фаол бирикмалар кимёсининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Ишнинг мақсади ва вазифалари: Госсипол билан бензидиннинг, о-аминофенолнинг ва 1-аминонафталиннинг Шифф асосларини синтез қилиш ва уларнинг тузилишини ИҚ, УБ-спектрлари ёрдамида текшириш, олинган моддаларнинг геометрик-энергетик характеристикаларини кимёга мўлжалланган махсус дастурларда математик моделлаш ёрдамида ўрганиш. Мақсаддан келиб чиқиб қуйидаги вазифаларни белгилаб олдик:

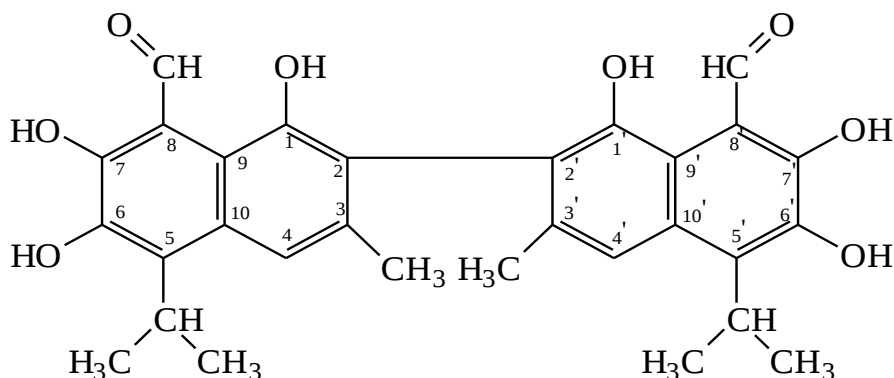
- Госсиполнинг бензидинли, о-аминофенолли ва 1-аминонафталинли Шифф асосларини синтез қилиш.
- Синтез қилинган моддаларнинг айрим физик-кимёвий хоссалари ($T_{\text{суюқ}}$, $T_{\text{буқ}}$ ва бошқ.) ни ўрганиш ва тузилишни УБ, ИҚ спектрлари ёрдамида таҳлил қилиш.
- Синтез қилинган моддаларнинг геометрик-энергетик характеристикаларини квант-кимёвий ҳисоб-китоб қилиш ва биологик фаоллигини QSAR анализ ёрдамида моделлаш.

I-БОБ

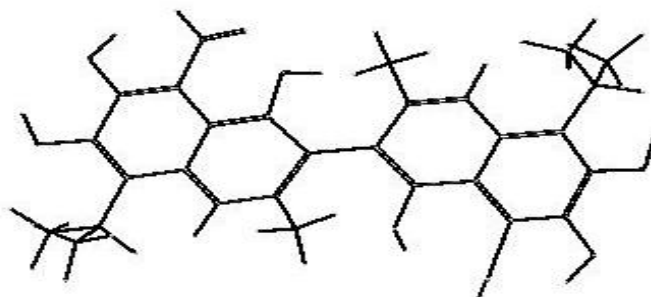
АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

I.1. Госсиполнинг табиатда учраши.

Госсиполнинг структура формуласи куйидаги кўринишга эга;



(1)



Яъни систематик номенклатура бўйича номлаганда 2,2'-ди-1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-нафталъдегид (1) деб номланади. Госсипол моддаси тритерпен альдегидлар гуруҳига мансуб бўлиб, госсипум деб аталувчи ўсимликлар таркибида учрайди. Бундай ўсимликлар синфига шунингдек пахта кириб унинг таркибида (пахтанинг навига боғлиқ равишда 0.56-3% гача госсипол моддаси учраши мумкин) яъни баргларида, илдизида ҳамда бошқа тана қисмларида кенг миқдорда учрайди. Госсипол энг кўп миқдорда пахтанинг илдизи ҳамда чигити таркибида тарқалган. Пахтанинг навига боғлиқ равишда госсиполнинг миқдори 0,02-6.64% гача учраши мумкин [1], лекин кўпчилик текшириш натижалар шуни кўрсатдики, кўпчилик пахталар таркибидаги госсиполнинг миқдори асосан 0,39-1,7% гача

бўлиши аниқланди [1,7]. Америкалик олим Р.Адамс госсиполнинг структурасини $C_{30}H_{30}O_8$ кўринишда белгилаб, уни қуйидагича номлади: **2,2-би-8-формил, 1,6,7-тригидрокси, 5-изопропил, 3-метилнафталин** [1].

Шунингдек, госсипол моддасининг турли хил аралашма таркибида бўлишини аниқлаш мақсадида [2] Каррут томонидан олиб борилган ишлар амалий аҳамиятга эга бўлди. У энг аввало госсипол моддасини аниқлашни унинг кимёвий хоссаларига асосланган ҳолда 3 та усулини ишлаб чиқди, лекин кейинчалик бошқа олимлар томонидан олиб борилган ишлар натижасида бу усуллар кўпайди. Бу усулларнинг энг асосийлари қуйидагилар ҳисобланади:

Каррутнинг биринчи усули: Бу усул Мархлевский томонидан ишлаб чиқилган усулга асосланган бўлиб, бунда госсипол моддаси асосан госсипол сирка кислотаси (ГСК) кўринишида чўктирилади. Бунинг учун пахта чигитининг эфирли концентрланган эритмасига 80% ли сирка кислотаси билан ишлов берилади ҳамда бу ҳосил қилинган эритма қиздирилади, бу эритма маълум бир вақт тургандан кейин жуда ҳам ёмон эрийдиган чўкмени ҳосил қилади. Бу чўкма ажратиб олиниб петролей эфир билан ювилади. Ҳосил қилинган госсипол сирка кислотаси (ГСК) таркибидан госсипол моддаси гидролиз йўли билан қайтадан ажратиб олинади. Госсипол моддасини тозалаш мақсадида яна сирка кислотаси солинади ва қайтадан гидролиз ўтказилиши натижасида тоза госсипол олинади.

Иккинчи усул: Пахта илдизининг эфирли экстракти таркибида госсипол бўлиб, унга энг аввало суюлтирилган NaOH эритмасини таъсир эттирилади. Госсипол моддаси таркибида OH гуруппалари бўлиб кучсиз кислотали ҳоссани намоён қилганлиги сабабли бунда натрийли тузларни ҳосил қилади, натрийли тузлар эса ўз навбатида ёғлар таркибидан ажраб сувда эрийди. Сувли эритма ажратиб олиниб унга натрийдитионат ($Na_2S_2O_3$) моддаси қўшилади, бунинг сабаби сувли эритмадаги госсипол моддасининг оксидланишини олдини олишдир. Ҳосил қилинган эритма таркибига озроқ миқдорда кислота эритмасидан қўшилганда госсипол моддаси яна қайтадан

чўкмага тушади. Уни тозалаш мақсадида яна сирка кислотасига ўтказилиб ГСК олиш мумкин.

Учунчи усул: Эритиб олинган чигитнинг эфирли эритмасига 5% ли анилиндан кўшилади озроқ миқдорда қиздирилгандан сўнг, госсиполнинг анилин билан ҳосил қилган бирикмаси чўкмага тушади, бунинг учун бир икки ҳафтага эритма ташлаб кетилади. Ҳосил қилинган чўкма ажратиб олиниб у эфир билан ювилиб қайтадан анилиндан чўктирилади, сўнгра КОН нинг спиртли эритмасида эритилиб ажралиб чиққан анилин моддаси сув буғи ёрдамида ҳайдалади. Натрийдигидридат иштирокида госсиполнинг ишқорий эритмаси кислотали муҳитга келтирилади. Бунинг натижасида ҳосил бўлаётган госсипол моддаси яна қайтадан сирка кислотаси ёрдамида ГСК га ўтказилади.

Физик хоссалари. Госсипол - кристалсимон, ранги лимонсимон-сарик кўринишга эга бўлган турли хил органик эритувчиларда эрувчи табиий модда. Госсипол молекуласи таркибида турли хил поляр кутбли гуруҳлар бўлиши билан бир қаторда, нафталин қолдиғида иккита изопропил гуруҳ бўлганлиги туфайли унинг сувда эримаслигини келтириб чиқаради. Госсипол моддаси метил, этил, изопропил ва бутил спиртларида жуда ҳам яхши шунингдек, диэтиленгликол, диоксан, ацетон, диэтил эфири, этилацетат, хлороформ, углерод тетрахлорид, дихлор этан, фенол, пиридин ва қиздирилган нафталин, қиздирилган пахта ёғида жуда яхши эрийди. Шу билан бир қаторда, госсипол моддаси глицерин, циклогексан, бензол, бензин ва петролей эфирида чекланган миқдорда эрийди. Бензиндаги унинг эрувчанлиги 100°C га қиздирилганда, петролей эфирдаги эрувчанлиги миқдорида қараганда кўпроқни ташкил этади. Госсипол шунингдек, айрим ўсимлик ёғларида эриши мумкин. Чигит таркибидаги госсипол моддасини экстракция қилиш усули айти шунга мосланган. Кўпгина олимлар томонидан госсипол моддасининг суюқланиш ҳарорати текширилганда унинг қиймати $180-214^{\circ}\text{C}$ оралиғида бўлиши аниқланган. Лекин турли хил эритувчилардан эритиб чўкмага туширилган госсипол моддасини суюқланиш ҳарорати

текширилганда турли хил кийматлар хосил булган – 180⁰С [2], 183,5⁰С [3], 184⁰С [4] ва 189⁰С [5]. Собиров ишларида госсипол моддасининг айрим ацетон билан сув аралашмасидаги эрувчанлигини чуқур ўрганган ва бу унинг бир қанча илмий ишларида ўз аксини топган[3].

I.2. Госсипол ва унинг ҳосилаларининг иммун системасига таъсири.

Госсипол (2,2-бис – (1,6,7-триокси – 3 – метил – 5 – изопропил – 8 – альдегидонафтил) ғўза ўсимлигининг чигити, илдизидан ажратиб олинади. Госсиполнинг эмпирик формуласи қуйидаги кўринишга эга – $C_{30}H_{30}O_8$. Госсиполнинг молекуляр массаси – 518.57 га тенг ҳисобланади.

Госсипол сарғиш тусли кристалл кўринишида бўлиб, спирт, эфир, ацетон, хлороформ, пиридинда эрийди. Госсипол ғўза таркибида 3 та таутомер шаклларда учрайди. Ғўза илдизи таркибида госсипол миқдори куруқ массасига нисбатан 0,7% атрофида бўлиши аниқланган. Чигити таркибида эса госсипол миқдори 40% атрофида бўлиши аниқланган.

Госсипол–*Malvaceae* авлодига кирувчи бир қатор ўсимликлар турларида, жумладан ғўзада учровчи пигмент ҳисобланади. Ҳозирги вақтда госсиполнинг 200 дан ортиқ янги ҳосилалари синтезланган бўлиб, уларнинг биологик фаоллиги кимёвий структурасига боғлиқ ҳолатда тавсифланган. Госсипол ҳосилалари турли хил патологияларга самарали таъсир хусусиятига эга ҳисобланган фармакологик дори воситалари янги авлодини яратишда истиқболли баҳоланган. Госсипол моддасининг ўзи ўсмага қарши, вирусга қарши ва айрим ферментлар фаоллигига қарши таъсир хусусиятига эга эканлиги аниқланган [Барам ва бошқалар, 2010].

Госсипол *Gossypium* L. авлодига мансуб бўлган ғўза ўсимлиги айрим навларида чигити таркибида мой миқдори ўртача 17-27%ни ташкил қилади. Бунда чигит таркибида госсипол ($C_{30}H_{30}O_8$) ва унинг ҳосилаларининг миқдори 0,5-1,5%гача оралиқда бўлиши аниқланган. Маълумки, Марказий Осиё мамлакатлари, айниқса Республикамиз миқёсида миллий таом ҳисобланган ош айнан пахта мойи асосида тайёрланади ва бу мой таомга ўзгача ҳид ва таъм бағишлайди. Бироқ, госсипол юқори даражада захарли бирикма ҳисоб-

ланиб, яхши тозаланмаган ҳолатдаги пахта мойи таркибида госсипол организмга овқат ҳазм қилиш тизими орқали кириши натижасида жигар, қон ҳосил қилувчи органларда бир қатор патологик ўзгаришларга олиб келиши аниқланган. Госсипол пахта мойи таркибида қорамтир тус беради. Мой таркибини госсиполдан тозалаш рафинация жараёни орқали амалга оширилади.

Госсипол ацетон, этанол, эфир, хлороформда яхши эрийди, пиридинда – 15,3 г/100 г миқдорида эрийди. Госсиполнинг суюқланиш ҳарорати – 171-182°C ни ташкил қилади.

Токсик таъсири. Госсиполнинг токсик таъсири – сичқонларда – ЛД (ўлимга олиб келувчи – леталь дозаси) 765,8 мг/кг ва каламушлар учун 325 мг/кг ни ва қуёнлар учун 1950 мг/кг ни ташкил қилиши аниқланган.

Ўсимликда госсипол ва унинг бирикмаларининг аҳамияти тадқиқотларда ўрганилган. Бунда ғўза ўсимлигининг микроблар таъсирида зарарланиши ҳолатларида чигит таркибида антимикроб хусусиятга эга бўлган терпеноид бирикмалар – гемигоссипол, 6-метоксигемигоссипол ва 6-дезоксигемигоссипол синтези кучайиши қайд қилинган. Госсипол ва унинг ҳосилалари ўсимлик организмда кучли даражадаги фунгитоксик таъсир хусусиятини намоён қилади. Бунда айниқса, чигит атрофидаги микрофлорада пенициллум ва кладоспориум авлодига кирувчи микроорганизмларга сезиларли даражада таъсир кўрсатиши аниқланган. Ғўза ўсимлигининг вертициллёз билан касалланиши ҳолатида ўсимлик таркибида кўп миқдорда изогемигоссипол (1,2,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-альдегидронафтил) синтезланиши кузатилган.

Госсипол ва унинг ҳосилалари фармакологик препаратлар сифатида қўлланилсада, маълум бир концентрацияларда хужайра даражасида, қон – томир ва асаб тизимига сезиларли даражада салбий таъсирга эга заҳарлар гуруҳига киритилади. Госсипол асаб хужайраларида липид қўш қаватида эриши орқали йиғилиб, полифенолоксидаза фермент тизимини ингибирлаши аниқланган. Госсипол миқдори ем – хашак таркибида 0,02% гача бўлганда зарарсиз ҳисобланиб, 0,02 дан 0,05% гача миқдорда кучсиз даражада

заҳарланиш ва 0,15 дан 0,20% гача бўлганда эса қишлоқ хўжалиги ҳайвонларида кучли даражадаги заҳарланишга олиб келиши ва ҳатто ҳайвонларнинг ўлимига сабаб бўлиши мумкинлиги таъкидланган [www.comodity.ru].

Госсипол асосида яратилган «Госсипол» фармакологик препарати турли хил вирус штаммларига қарши, жумладан дерматроп вирусларга қарши фаоллик хусусиятига эга ҳисобланиб, граммусбат бактерияларга кучсиз таъсир кўрсатади. Шунингдек, госсипол антиоксидант таъсир хусусиятига эга ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда госсипол ва унинг ҳосилалари фармацевтика саноатидан ташқари полимер материаллар олишда ва бўёқ ишлаб чиқаришда қўлланилади.

Госсипол асосида яратилган «Gossypolum» препарати (малҳам кўринишида) ишлаб чиқарилади ва псориаз, лишай, герпес вирусига қарши тавсия қилинган [Дьяченко ва Николаевский, 2008].

Госсипол ҳосилаларининг кўпчилиги организм иммун тизимига дозага боғлиқ таъсир кўрсатиб, айримлари юқори даражада иммун тизими фаоллигини ошириши аниқланган [Барам ва бошқалар, 2010].

Госсипол молекуласининг полифункционал хусусиятларга эгаллиги билан боғлиқ ҳолатда ундан кўплаб ҳосилалар олиш мумкинлиги ва юқори даражада интерферон синтезини фаоллаштирувчи препаратлар яратиш истиқболлари мавжудлиги таъкидланган [Зияев, 2009].

Маълумки, интерферонлар организм иммунитетини таъминланишида муҳим аҳамиятга эга ҳисобланиб, ҳозирги вақтда грипп ва бошқа вирус касалликларида интерферонлар индукцияси орқали самарали даволовчи таъсир кўрсатувчи фармакологик препаратларни яратиш истиқболли йўналишлардан бири ҳисобланади. Шу нуқтаи назардан, госсипол ҳосилалари (полифеноллар) – рагосин, мегасин, кагоцел, гозалидон ҳозирги кунда тиббиёт амалиётида интерферон индукторлари сифатида қўлланилади [Ершов, 1996; Ершов ва Гаращенко, 2001; Андрейчин ва Завиднюк, 2006].

Шунингдек, айрим тадқиқот ишларида рагосин интерферон индукторлари сифатида гепатит *A* касаллигига қарши самарали таъсир кўрсатиши қайд қилинган [Сайиткулов, 1995].

Госсипол бирикмалари организм ҳужайраларида α - ва γ -интерферонларни индукциялаши аниқланган. Госсипол ҳосилаларидан бири ҳисобланган – рагосин моддаси ичакда ва жигар ҳужайраларида кўп миқдорда интерферонларни индукциялаш хусусиятига эга бўлиб, Республикамиз миқёсида «Рагосин» препарати ишлаб чиқарилишига асос бўлган (Гувоҳнома ЎЗР ССВ №07/481/2. 30.10.2007 й.). «Рагосин» препарати гепатит *B*, *C* ва *D* касаллигини даволашда қўлланилиши тавсия қилинган [Режепов ва Зияев, 2010].

Госсипол ҳосилалари асосида яратилган «Кагоцел» препарати ҳам интерферон синтезини фаоллаштириб, ўсмага қарши, вирусга қарши, иммун тизимни барқарорлаштирувчи, антибактериал, нурланишга қарши таъсир хусусиятларига эга эканлиги қайд қилинган [Дьяченко ва Николаевский, 2008] (1 – расм).



1-расм. Россияда ОАО «Роснано» компанияси «Ниармедик плюс» фармацевтика компанияси билан ҳамкорликда Кагоцел препаратини ишлаб чиқаришга 1,2 млрд рубль миқдорида маблағ сарфлаган. (Препарат 2013 йилда Обнинск (Калужская вилояти) кенг миқёсда ишлаб чиқарилиши мўлжалланган. «Кагоцел» одам организмида интерферонлар ҳосил бўлишини кучайтириб, юқори даражада вирусга қарши таъсир хусусиятини намоён қилиши аниқланган).

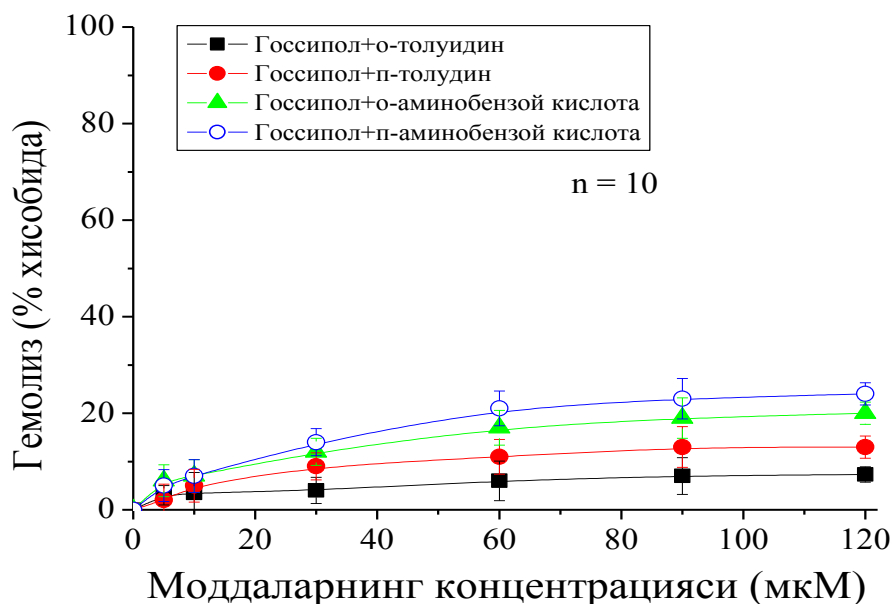
1929 йилда госсиполнинг эркакларда бепуштликка олиб келиши аниқланганидан кейин ундан эркакларда контрацептив восита сифатида қўлланилиши имкониятлари синовлардан ўтказилган.

Жумладан, госсипол бирикмалари Хитойда тиббиёт амалиётида эркакларда контрацептив восита сифатида синовлардан ўтказилган. Бу препарат аёлларда ушбу мақсадларда қўлланиладиган гормонал препаратларга нисбатан юқори даражада ижобий самарадорликка эгаллиги аниқланган бўлсада, бироқ ~20% ҳолатда эркакларда қайтмас тарздаги бепуштликка сабаб бўлиши қайд қилинган [www.Wikimedia.ru].

1970 йилларга келиб, госсипол бирикмалари эркакларда контрацептив восита сифатида айрим мамлакатларда – Австрия, Бразилия, Чили, Хитой, Доминикан ва Нигерияда кенг қўламда амалиётга жорий қилинган. Бироқ, 1986 йилда ушбу препаратнинг қўшимча салбий таъсири, гипокалиемиёга олиб келиши, 20% эркакларда қайтариб бўлмас ҳолатдаги бепуштликка сабаб бўлиши исботланган. 1998 йилдан бошлаб, Ҳалқаро Соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан бу йўналишдаги тадқиқотлар ва синовлар тўхтатилган [www.Wikimedia.ru]. Умуман, госсипол ҳосилалари турли хил касалликларга қарши, жумладан, вирус касалликларига қарши, шунингдек интерферон индуктори сифатидаги фармакологик дори воситаларини яратишда юқори даражада истиқболли деб баҳоланган [Зияев, 2009].

Америкалик олимлар госсипол сирка кислотасини ҳосилаларини кўкрак ва простота беэи рақини даволашда ишлатиш учун ўрганишга тавсия қилинмоқда. Илгари ўтказилган тадқиқотлар рақ ўсмаларини даволашда бу ҳосилалар бошқа наркотикларга нисбатан салбий таъсири кам эканлигини кўрсатмоқда. Госсипол ҳужайравий томир ва нервпатолитик заҳар ҳисобланади. Қизиғи шундаки, госсипол гўза ўсимлигининг барча ер устки органларида учрайди. Госсипол фақатгини оксилни кўп сақловчи уруғларда камайтирилган. Бироқ ўсимликнинг бошқа қисмларида госсипол миқдори юқорилигича қолди, бу эса уни ҳашоротлардан ҳимоя қилиш учун ва касалликларга чидамлилигини оширишда жуда аҳамиятлидир.

Ушбу тадқиқот иши давомида госсипол ҳосилалари – госсипол-о-толуидин, госсипол-п-толуидин, госсипол-о-аминобензой кислота, госсипол-п-аминобензой кислотанинг эритроцитлар гемолизига таъсири ўрганилди ва ушбу бирикмалар сезиларли даражада гемолизни чақариши аниқланди.



2-расм. Госсипол+о-толуидин, госсипол+п-толуидин, госсипол+о-аминобензой кислота ва госсипол+п-аминобензой кислотанинг гемолиз жараёнига таъсири.

Госсипол ҳосилаларининг вирусларга қарши фаоллиги (грипп вируси штамм PR-8, 100мкг/мл сичқон)

Жадвал №1

Модда (ёки ГП га уланган радикал)	Фаоллиги
Госсипол	+++
Госсиполнинг диметилэфири	±
Госсиполнинг тетраметилэфири	±
-CH ₂ -CH ₂ -Cl (1)	±
-CH ₂ -CH ₂ -SO ₃ ONa (2)	±
-C ₆ H ₅ (3)	+++
<chem>CC1=CC=C(C(=N1)C(=N2C=CC(=C2)N(S(=O)(=O)Nc3ccc(cc3)S1(=O)=O)C)N)C</chem> (4)	±

Госсипол асосида турли хил синтез қилинадиган моддаларнинг ветеринардаги фаоллиги текширилганда ДНК ва РНК ушловчи турли хил вирусларига қарши фаолликни намоён қилиши кўриб ўтилган.

Бундай тажрибалар асосида госсиполнинг 2-модда яъни β -аминоэтил сульфатнинг натрийли тузи билан ҳосил қилган бирикмаси (кейинчалик *мегосин* деб номланган) [6] юқори эффективликка эга бўлиши аниқланди. Мегосиннинг бундай хоссаларига таянган ҳолда ҳозирги пайтда герпес вирусига қарши фаолликни намоён қилувчи 3% ли мегосин суртмаси ишлаб чиқарилади. Кўпгина олиб борилган тажрибалар асосида шу нарса маълум бўлдики госсипол таркибига турли хил моддаларнинг юборилиши ҳамда бу моддаларнинг тирик организмга юборилганда организмда интерферон ҳосил бўлиши, у эса ўз навбатида вирусларга қарши фаолликни намоён қилиши келтириб чиқариши кузатилди [8,9].

I.3. Госсипол кимёси

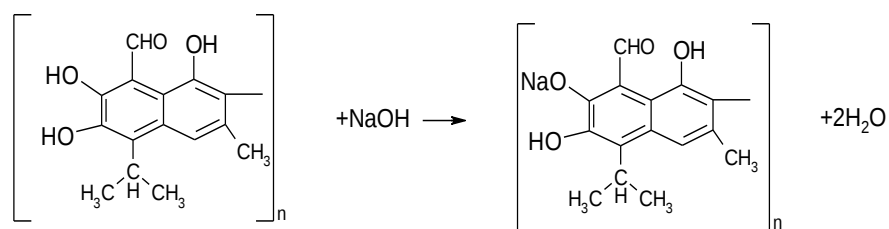
Госсиполнинг бирламчи аминлар ёки аммиак билан реакцияси: Бу реакция биринчи марта Кларк томонидан очилган бўлиб, ҳозирги вақтгача жуда ҳам кенг ишлатилади.

Ангидрогоссиполнинг ҳосил бўлиши: Ангидрогоссипол моддаси госсиполни юқори ҳароратда қиздириш ёки госсипол моддасининг пиридин гидрохлорид билан толуолли эритмада таъсирлашиши натижасида ҳам ҳосил бўлади [1].

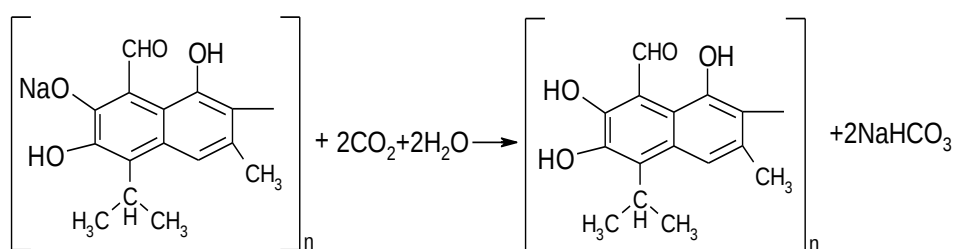
Ангидрогоссипол билан диметилбутадиен реакцияси куйидаги схема ёрдамида боради:

Госсиполнинг турли хил “азо” ҳосилаларини синтез қилиш: Биринчи марта бундай бирикма Маркман ва Залесовлар томонидан олинган [10]. Кейинчалик Глушенкова ва Назаровлар томонидан олинган маҳсулотлар диазо ҳосиласи сифатида мавжуд бўлган.

Госсиполнинг тузларини олиниши: Аввал айтиб ўтилганидек госсипол молекуласида олти гидроксил гуруҳи бўлиб шулардан икkitаси орто ҳолат дейилади. Алдегид гуруҳга нисбатан, кучли кислота хоссасини намоён қилиш хусусиятига эга. Шу гидроксил гуруҳлари ҳисобига ишқор эритмалари билан таъсирлашиши натижасида сувда эрувчан, лекин шу билан бир қаторда ёғлар ҳамда органик эритувчиларда эримайдиган госсиполатлар деб аталувчи тузлар ҳосил бўлади.



Бу реакциядан маълум бир вақтларда ёғ таркибида бўладиган госсипол моддасининг миқдорини аниқлашда ҳам фойдаланиш мумкин. Госсиполнинг натрийли ва калийли госсиполатлар деб аталувчи тузлари сариқ рангли хатто госсиполга нисбатан тўқроқ ранга эга бўлган моддалар ҳисобланади. Бу моддалар жуда ҳам беқарор бўлиб, хаттоки жуда ҳам кучсиз кислота бўлган карбонат кислотаси таъсирида, госсиполат тузининг гидролизланиш натижасида қайтадан госсипол моддасининг ҳосил бўлишини кузатиш мумкин.

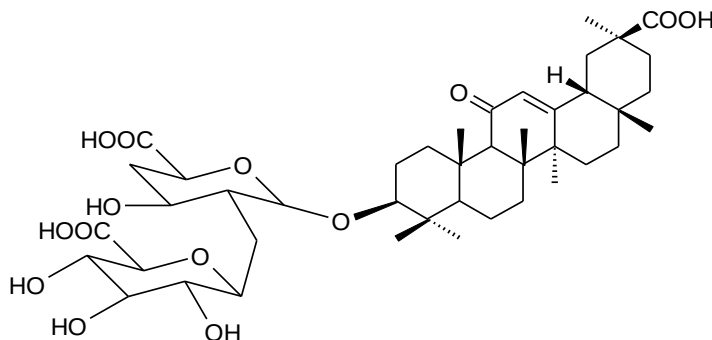


Бу реакция кучли кислоталар таъсирида ҳам тезда бориши мумкин. Госсиполатлар деб аталувчи тузлар эритмаларининг ортиқча миқдордаги ишқор таъсирида тезда оксидланиб реакциянинг натижасида эритманинг аввал қорайиши маълум вақт ўтгандан кейин эса унинг рангсизланиши кузатилади. Ржехин ва унинг ходимлари томонидан [1] госсиполат эритмалари ҳавода туриб қолганда ҳамда улар қиздирилганда госсипол таркибдаги алдегид гуруҳининг йўқолиши унинг натижасида эса госсипол молекуласи учун характерли бўлган ултрабинафша соҳасида 360 нм да нур ютиш интенсивлиги йўқолиши кузатилган. Мазкур муаллифлар бундай ҳолатни Каницарро-Тишшинка реакциясининг бориши натижасида турли хил комплекс ўзгаришлар кузатилишини гапириб ўтилган, лекин бу ҳолат тасдиқланмаган.

Госсиполинг супрамолекуляр ҳосилаларини олиш: *Glycirhiza glabra* оиласига мансуб бўлган – ширинмия (*Glycirhiza glabra*) ўсимлиги Ўзбекистонда кенг тарқалган доривор ўсимликлардан ҳисобланади [12].

Ушбу ўсимлик илдизидан олинadиган глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг ҳосилалари бир қатор фармакологик фаолликка эгадир. Шу жумладан улар вирус касалликларга – грипп, герпес, сариқ касалликнинг А, В, С шаклларига, қатор бактериал патологияларга, ўсимта касалликларига, аллергияга қарши таъсир хусусиятига эга [12]. Ушбу хусусиятлари билан бир қаторда ГК ва унинг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) сувда яхши эримайдиган дори воситалари билан супрамолекуляр комплекслар ҳосил қилиш орқали уларни сувда эрувчанлигини кескин оширади.

Глицирризин кислотаси асосида турли супрамолекуляр комплексларнинг ҳосил бўлиши, глицирризин кислотаси таркибида жуда ҳам кўп микдорда ОН ва СООН группалари борлиги билан тушитирилади.



Бу гуруҳлар ҳисобига глицирризин кислотаси сувда эрийдиган турли хил комплекс бирикмаларни ҳосил қилади. Бундай мақсадда глицирризин кислотаси билан турли хил доривор моддаларни 1:1, 1:2, 1:4 нисбатдаги комплекслари олинган. Энг қизиғи шундаки, бундай усулда олинган комплекс бирикмалар бошланғич доривор препаратларни фаоллик хоссасини 10-100 марта кичик концентрацияда ҳам курсатади [6,8]. Бундай мақсадда глицирризин кислотасининг клатратларини яъни комплексларини олиш мақсадида бир неча хил усулдан фойдаланилади. Масалан:

1. Глицирризин кислотасининг комплексини суюқ ҳолатда олиш, доривор препарат ва глицирризин кислотаси 1:4 моль нисбатда олиниб 70%

ли этил спиртда эритилади ҳамда магнит мешалкаси ёрдамида икки соат давомида аралаштирилган ҳолатда реакция қўйилади. Олинган комплекс хайдалиб лиофил қуритиш мосламасида қуритилади.

2. Доривор препаратлар билан глицирризин кислотаси тахминан 1:10 масса нисбатда (бу ўз навбатида 1:4 моль нисбатини беради) кристалл ҳолатда аралаштирилиб махсус мосламалар ёрдамида улар доимий равишда аралаштириб турилади. Бунда моддаларнинг каттик ҳолатдаги аралашма қўринишдаги бирикмалари олинади. Бу моддалар сувда эритилганда аралашма таркибидаги доривор препаратлар глицирризин кислотаси билан бирданига комплекс ҳосил қилади [9]. Қўпгина олиб борилган ишлар ёрдамида шу нарса маълум бўлдики нифедипин деб аталувчи модданинг глицирризин кислотаси билан 1:4 нисбатда олинган аралашмаси сувда эритилганда гипотензиф фаоллиги оддий сувли эритмадагига қараганда бир неча баробар афзаллиги кўрсатилди. Супрамолекуляр комплекслар таркибидаги ҳисоблаб топилган нифедипиннинг миқдори 0,35 мг ни ташкил этиб, олинган натижаларнинг барчаси қуйидаги жадвалда келтирилган

Жадвал-2 [8]

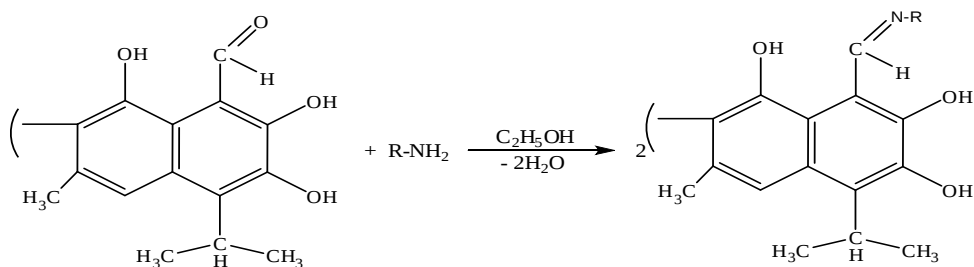
Агент	Доза (Мг/кг)	Бошланғич артерия босими (мм.сб.уст.)	Препарат қиритилганда артерия босимининг ўзгариши (мм.сб.уст)	Артерия босимининг ўзгариши %
Комплекс 1:4 (суюқ фазада) (0,35мг нифедипин	3,5	141±5,0	104±4,3(p<0,001)	26
Комплекс 1:4 (механик) (0,35 мг нифедипин)	3,5	128±5,8	83±3,3(p<0,001)	35
Нифедипин	3,5	121±6,6	85±4,3(p<0,002)	30
Нифедипин	0,35	116,7±4,4	105,2±2,2(p<0,019)	9
Глицирризин кислота	3,2	126,5±1,3	129,6±2,0	Эффект йўқ

II-БОБ

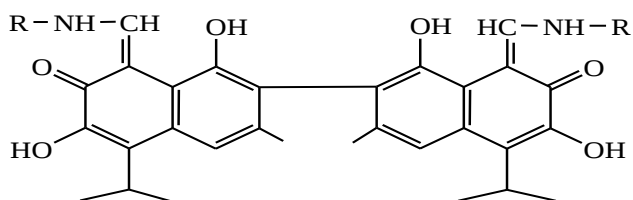
ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ТАҲЛИЛИ

II.1. Госсиполнинг бензидинли, о-аминофенолли ва 1-аминонафталинли Шифф асосларини синтез қилиш.

Реакция қуйидаги схема бўйича олиб борилди:



Ушбу ҳолатда диимино госсипол бирикмалари ҳосил бўлади.



Госсипол билан амингуруҳ тутган моддаларнинг реакцияси натижасида ҳосил бўлган моддаларни Шифф асослари ёки азометин ҳосилалар деб аталади. Азометин ҳосилаларни синтез қилишда госсиполнинг 1 моль миқдориغا, амин бирикмасининг 2 моль миқдорини тортиб олиниб, унга моддалар эриши учун етарли миқдорда этил спирти қуйилади ва магнитли аралаштиргичда қиздирган ҳолатда ($70-80^{\circ}C$) уч соат давомида аралаштирилади, реакциянинг боришини кузатиш мақсадида ҳар бир соатда ЮҚ (юпка катламли) хроматография қилинади. ЮҚХ учун Silifol-UV-254 (KAVALER Чехословакия) пластинкаларидан фойдаланилди. Реакция тўлиқ борганидан сўнг ҳосил бўлган модда тўлиқ чўкиши учун бироз муддат тиндириб қўйилади, сўнгра филтрланиб олиниб 2-3 марта этил спирти билан ювилади. Олинган модда куёш нури тушмайдиган жойда қуритилади.

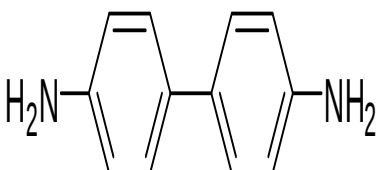
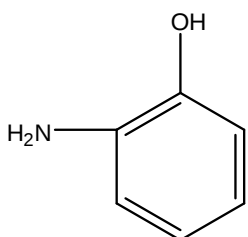
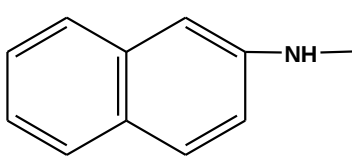
Синтез қилинган барча моддаларнинг физик-кимёвий ҳоссаларини ўрганилганда шу нарса маълум бўлдики, ҳосил бўлган моддаларнинг барчаси сариқ рангдан тортиб то жигар ранггача бўлган кристалл моддалар экан.[13]

II.2. Синтез қилинган моддаларнинг айрим физик-кимёвий хоссалари (ЮҚХ, $T_{\text{суюқ}}$ ва бошқ.) ни ўрганиш.

Синтез қилинган янги бирикмаларнинг айрим физик-кимёвий константалари ўрганилди, яъни тозалик даражаси, эрувчанлиги, суюқланиш ҳарорати кабилар. Олинган натижалар қуйидаги жадвалда келтирилган: Моддаларнинг суюқланиш ҳарорати махсус мосламалар ёрдамида аниқланди.

Синтез қилинган Шифф асосларининг айрим физик-кимёвий константалари

Жадвал №3

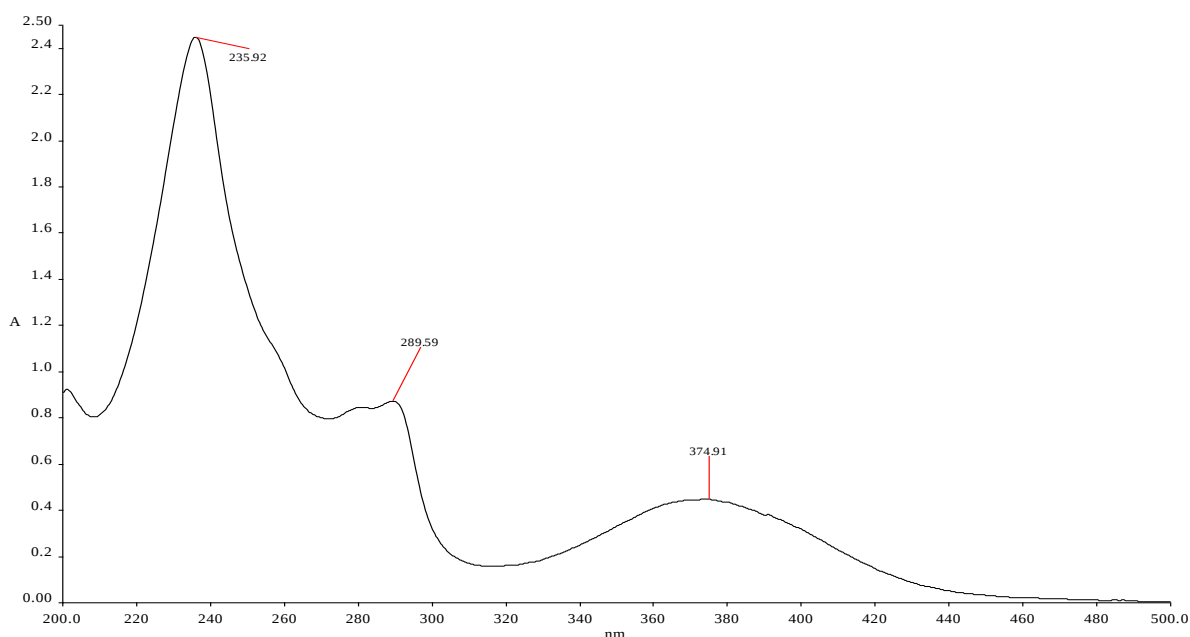
Бирикма	Радикал – R	Эрувчанлик	$T_{\text{суюқ}}$ °C	R_f	Реакция унуми	
					гр да	%-да
(I)		Бензол Ацетон ДМФА Толуол Гексан Спирт	275- 276	0,18	0,175	80
(II)		Бензол Ацетон ДМФА Толуол Гексан Спирт	283- 285	0,2	0,165	72,6
(III)		Бензол Ацетон ДМФА Толуол Гексан Спирт	256- 257	0,51	0.53	79,5

Система: 1 – Гексан : Ацетон (4 : 1)

II.3. Синтез қилинган моддаларнинг тузилишни УБ ва ИК спектрлари ёрдамида ўрганиш.

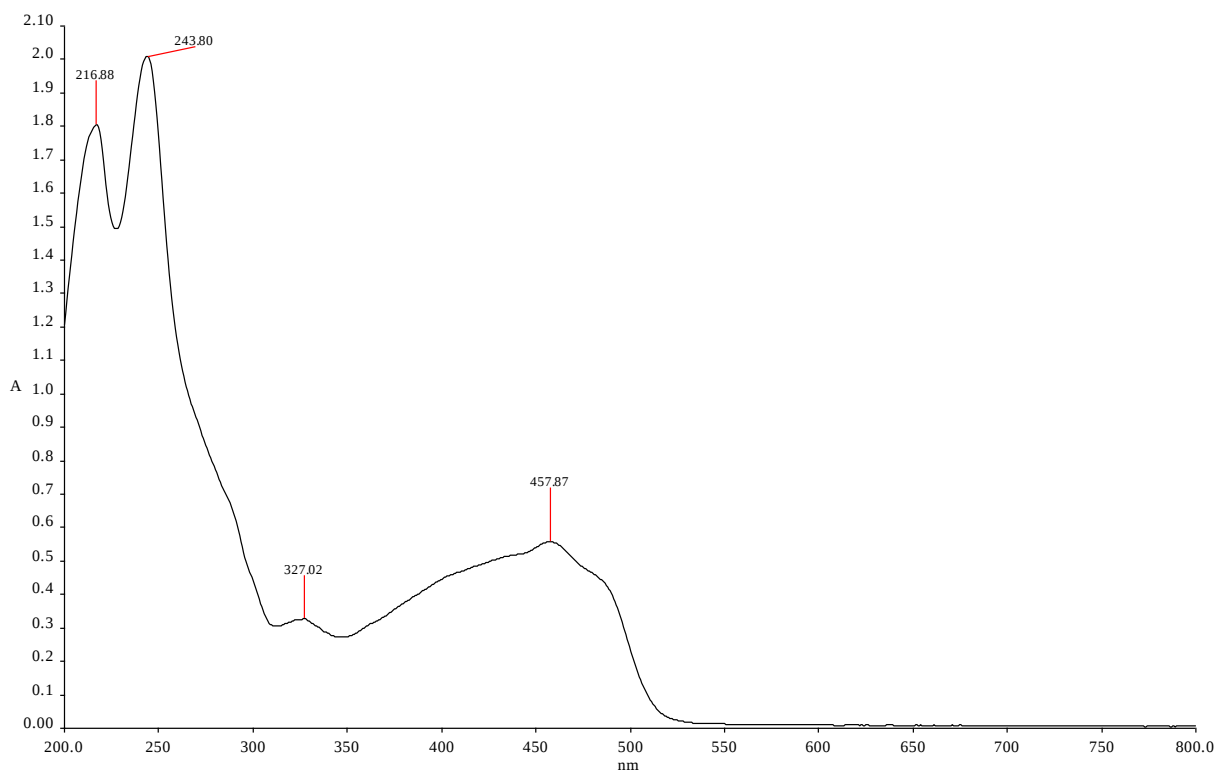
Олинган моддаларнинг тузилишини текшириш мақсадида уларни ЎЗР ФА Ўсимликлар кимёси институтидаги СФ-26 спектрофотометрида УБ-спектри, KBr таблеткаси кўринишида ИК-спектри олинди.

Пахта илдизидан олинган госсиполнинг УБ-спектрида асосан учта максимум намоён бўлди: 235,92 нм, 289,59 нм ва 374,91 нм лардаги максимумлар бизгача олиб борилган тадқиқотлар бўйича пахта чигити ёғидан олинган госсиполнинг УБ-спектри маълумотларига мос келиши кузатилди. Масалан, Зияев Х.Л. нинг маълумотларида келтирилишича [23], у олиб борган тадқиқотларда госсиполнинг янги тайёрланган хлороформ эритмасида олинган спектрида бу учта максимум 240-245 нм, 290 нм ва 385-390 нм лар оралиғида кузатилган.

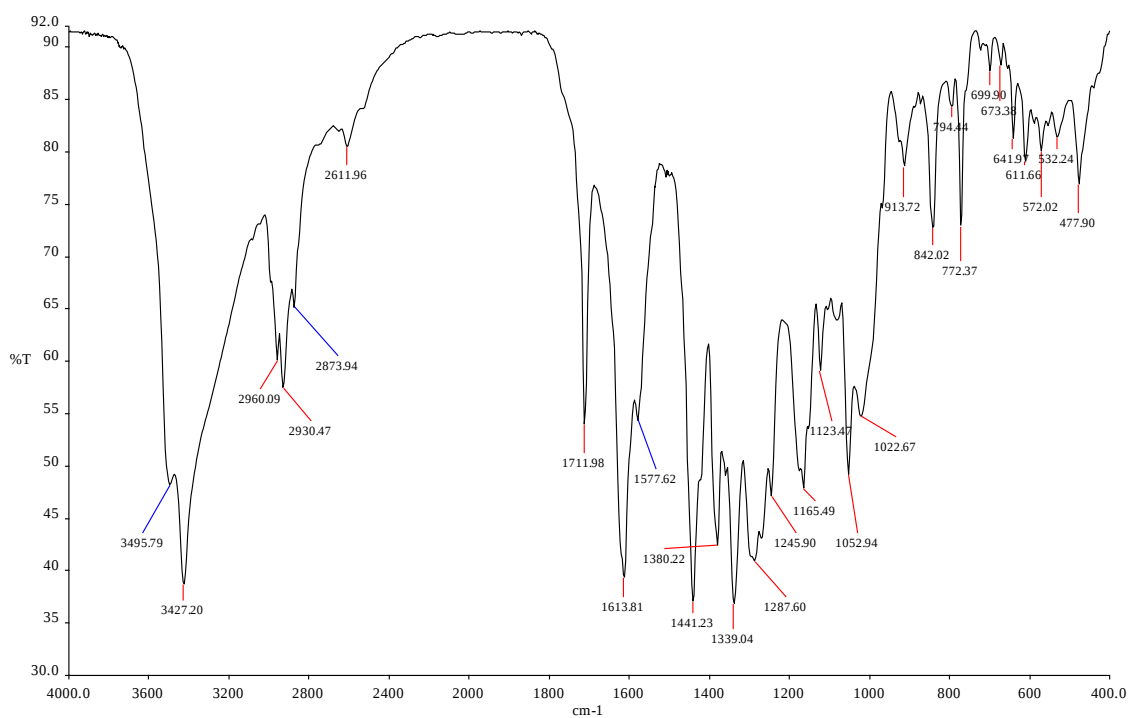


-Расм. Госсиполнинг УБ спектри

Госсиполнинг 1-нафтиламинли Шифф асосининг УФ спектри текширилганда бу модда учун 240,54 нм сохага сурилиш туфайли батахром силжиш юзага келади, 289,54, 375,4 нм ютилишлар эса Шифф асосининг гипсахром силжиш туфайли азометин боғидаги N билан госсиполдаги алдегид гурухидаги Н билан водорород боғи хосил қилиши билан изохланади.



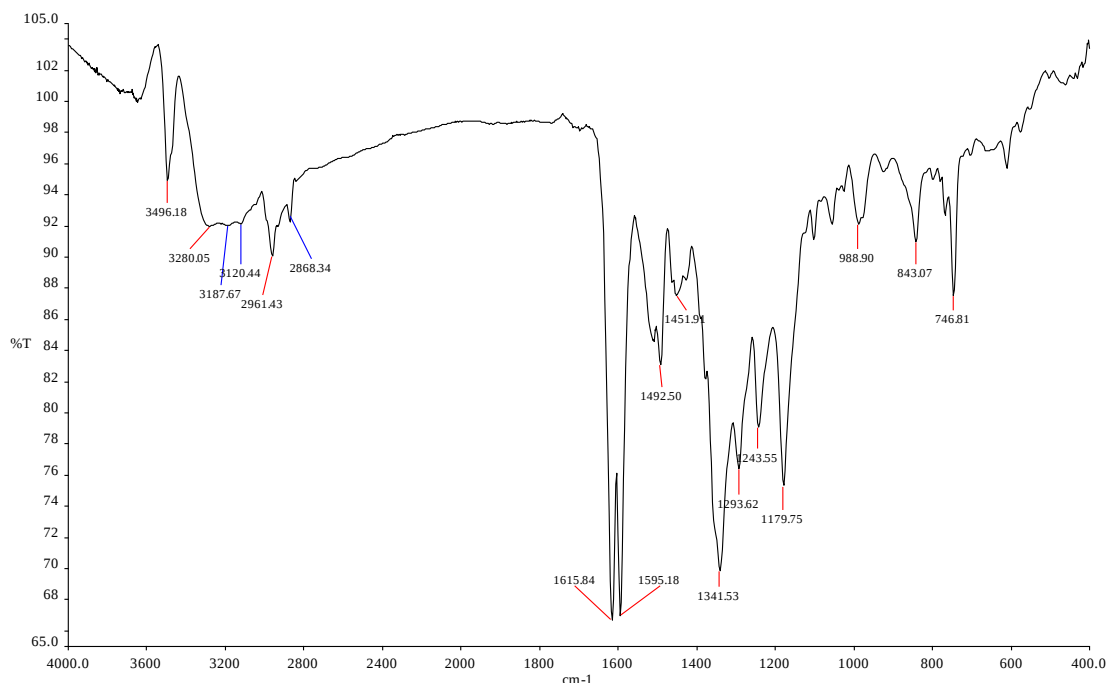
Госсиполнинг 1-нафтиламинли Шифф асосининг УБ спектри



Расм -3: Госсиполнинг ИҚ спектри.

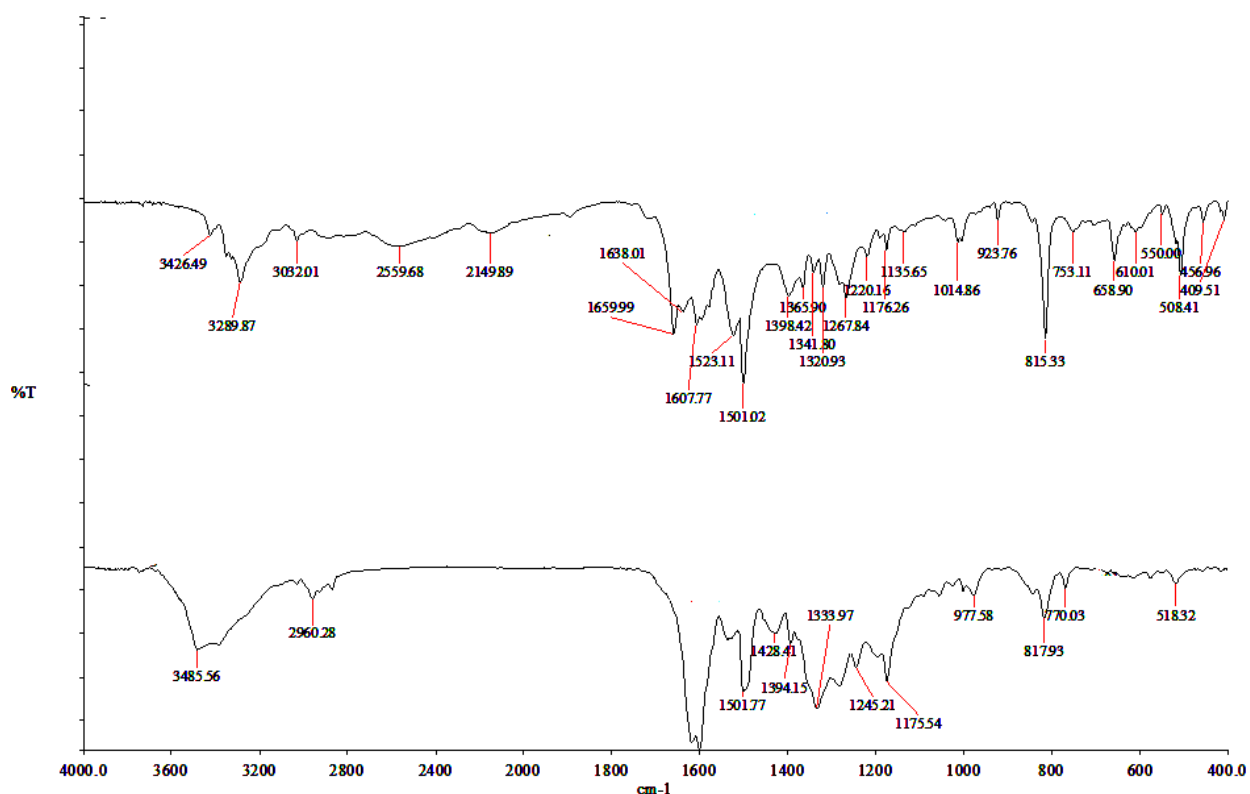
Госсиполнинг структураси олтига –ОН гуруҳи, иккита карбонил, иккита метил, иккита изопропил ҳамда 2 та нафталин ҳалқасидан иборат. Бу модданинг ИҚ спектрида 3495 см^{-1} , 3427 см^{-1} соҳаларда –ОН гуруҳига

тегишли бўлган валент тебраниш частоталарини кўришимиз мумкин. 1614 см^{-1} ва 1441 см^{-1} соҳа оралиғи иккита нафталин ҳалқасидан дарак беради. 1712 см^{-1} соҳада алдегид гуруҳининг карбонил боғи валент тебранишлари ҳисобига юзага келган интенсив чўққини кўришимиз мумкин.



Расм -4: Госсиполнинг о-аминофенолли Шифф асосининг ИҚ -спектри

Госсиполнинг о-аминофенолбилан ҳосил қилган Шифф асосининг ИҚ спектри таҳлил қилинганда $3240\text{--}3430\text{ см}^{-1}$ даги --NH_2 гуруҳга тегишли бўлган ютилиш максимумлари соҳасида яққол ўзгаришларни кўришимиз мумкин. Шифф асоида бу чўққилар юзаси ва орасидаги масофа кенгайганини кўришимиз мумкин. Бу кенгайишлар Шифф асосидаги водород боғлар ҳисобига рўй беради. Бунинг натижасида 2961 см^{-1} да янги --N=CH-- боғининг валент тебранишлари ҳисобига юзага келган ютилиш максимумларини кўришимиз мумкин.



Расм -5: Бензидин ва Госсиполнинг бензидинли Шифф асосининг солиштирма ИҚ спектри.

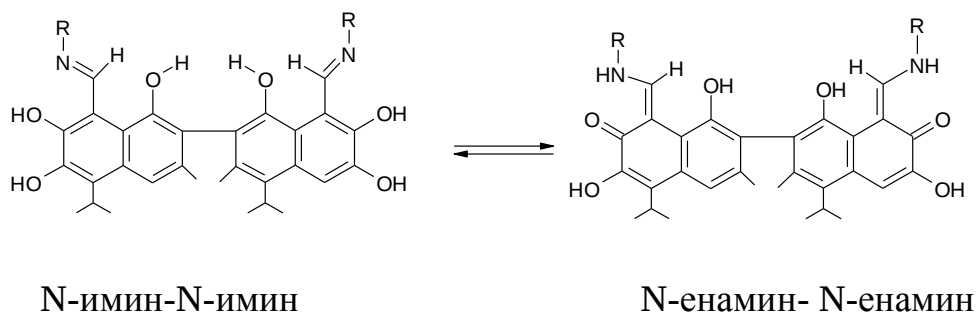
Бензидин молекуласи иккита фенил ва иккита бирламчи аминотантан ташкил топган. Бензидиннинг ИҚ спектрида 3426 см^{-1} , 3350 см^{-1} , 3327 см^{-1} , 3289 см^{-1} соҳаларида бирламчи аминотантан гуруҳларга тегишли бўлган валент тебранишлар ҳисобига келган ютилиш частоталарини кўришимиз мумкин. 1659 см^{-1} ва 1501 см^{-1} соҳалар оралиғида иккита фенил гуруҳининг деформацион тебранишлари натижасида ҳосил бўлган ютилиш максимумларига гувоҳ бўламиз. 815 см^{-1} соҳада ютилиш берган интенсив чўкки Ar-C боғининг деформацион тебранишлари ҳисобига юзага келган.

Госсипол ва бензидин молекуласидан 1:2 нисбатда таркиб топган госсиполнинг бензидинли Шифф асоси спектрини юқоридаги бошланғич моддалар спектри билан солиштирма таҳлил қилинганда қуйидаги натижалар олинди. Шифф асосини асосий характерловчи боғ бу, госсиполдаги карбонил ва бензидиннинг бирламчи аминотантан гуруҳи орасида ҳосил бўлган азометин боғидир. Юқорида айтиб ўтганимиз 1712 см^{-1} соҳадаги карбонил боғга тегишли бўлган ютилиш максимумларининг Шифф

асоси спектрида кўринмай қолиши, худди шунингдек бензидин молекуласидаги 3426 см^{-1} , 3350 см^{-1} , 3327 см^{-1} , 3289 см^{-1} соҳаларида бирламчи amino гуруҳларга тегишли бўлган валент тебранишларнинг ҳам Шифф асосида кўринмай қолиб, ҳосил бўлган янги структурада 1616 см^{-1} - 1600 соҳада янги ҳосил бўлган боғнинг яъни азометин боғининг валент тебранишлари ҳисобига юзага келган ютилиш максимумини кўриш мумкин. Бензидин моддаси спектридаги 1501 см^{-1} соҳанинг Шифф асоси спектрида ҳам ютилиш бериши бу фенил гуруҳининг Шифф асоси таркибида борлигидан далолат беради.

II.4. Синтез қилинган моддаларни МОРАС дастури ёрдамида RM1, RM6, RM7 яримэмперик ҳисоблаш усули билан квант-кимёвий ҳисоб-китоб қилиш.

о-Аминофенол, бензидиннинг госсипол билан ҳосил қилган Шифф асосларини госсиполга таққослаган ҳолда RM1, RM6 ва RM7 ярим эмпирик усуллари билан ўргандик. Маълумки, Шифф асослари худди госсиполнинг альдегид-альдегид ва кетол-кетол ҳолатига ўхшаш N-имин-N-имин ва N-енамин- N-енамин таутомер ҳолатларини ҳосил қилади. Мана шу таутомер ҳолатларнинг барқарорлик қийматларини кўрсатувчи ҳосил бўлиш иссиқлиги - ΔH_f (ккал/моль) қийматлари RM1, RM6 ва RM7 ярим эмпирик усуллари билан ҳисобланди. Бир таутомер ҳолатдан иккинчи таутомер ҳолатга ўтишини ҳисоблаш мақсадида Шифф асосларининг ярим имин ярим енамин (N-имин-N-енамин) структуралари ҳам тузилиб оптимизация қилинди.



Олинган натижалар 4-жадвалда келтирилди. Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра госсипол учун альдегид-альдегид ҳолати нисбатан

барқарор бўлса, Шифф асослари учун N-енамин- N-енамин таутомер ҳолатлари барқарордир.

PM6 ва PM7 натижаларига кўра госсиполнинг альдегид-альдегид таутомер ҳолати кетол-кетол ҳолатига нисбатан, мос равишда 0.31 ва 2.69 ккал/моль га барқарордир. RM1 натижаларига кўра альдегид-альдегид таутомер ҳолати кетол-кетол ҳолатига нисбатан 7.8 ккал/моль га барқарордир. Шифф асосларининг N-енамин- N-енамин таутомер ҳолатлари N-имин-N-имин ҳолатларидан RM1 натижаларига кўра 7 ккал/моль, PM7 натижалари кўра 10 ккал/моль ва PM6 натижаларига кўра эса ўртача 17 ккал/моль га барқарордир.

Госсиполнинг альдегид-альдегид ҳолатидан кетол-кетол ҳолатига ўтиши яна шунингдек Шифф асосларининг N-имин-N-имин ҳолатидан N-енамин- N-енамин таутомер ҳолатларига ўтиши икки босқичда кечади, яъни олдин биринчи нафталин ҳалқасидаги гидроксил гуруҳининг водород атоми водород боғда қатнашаётган кислород (азот) атоми томон кўчади кейин иккинчи нафталин ҳалқасидаги гидроксил гуруҳининг водород атоми иккинчи кислород (азот) атоми томон кўчади.

Госсипол ва Шифф асослари таутомер ҳолатларининг RM1, PM6 ва PM7 усуллари билан ҳисобланган ҳосил бўлиш иссиқлиги қийматлари (ΔH_f , ккал/моль):

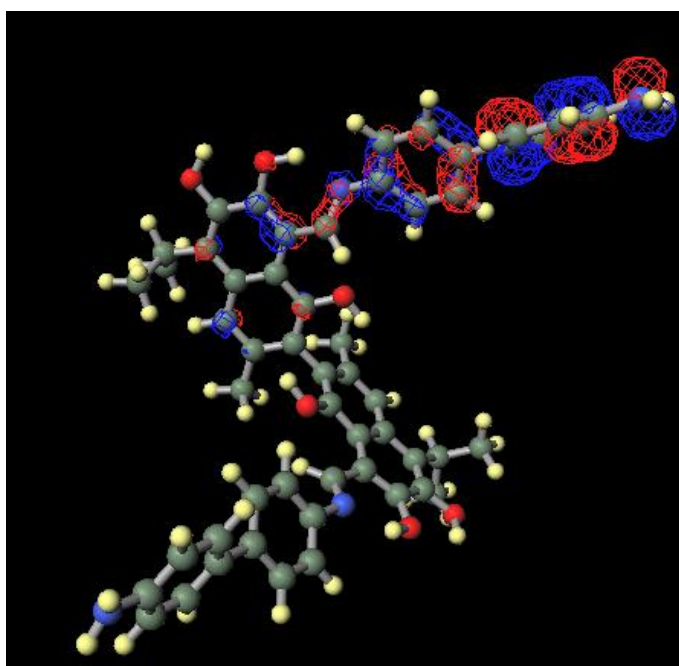
Жадвал №4

Таутомер	RM1	PM6	PM7
	Госсипол		
альдегид – альдегид	-306.37	-300.42	-311.25
альдегид –кетол	-302.44	-300.26	-309.93
кетол- кетол	-298.49	-300.11	-308,56
	о-Аминофенол + Госсипол (АГ)		
N-имин-N-имин	-153.73	-142.76	-157.41
N-имин-N-енамин	-157.34	-151.46	-162.84
N-енамин- N-енамин	-161.36	-160.21	-168.32

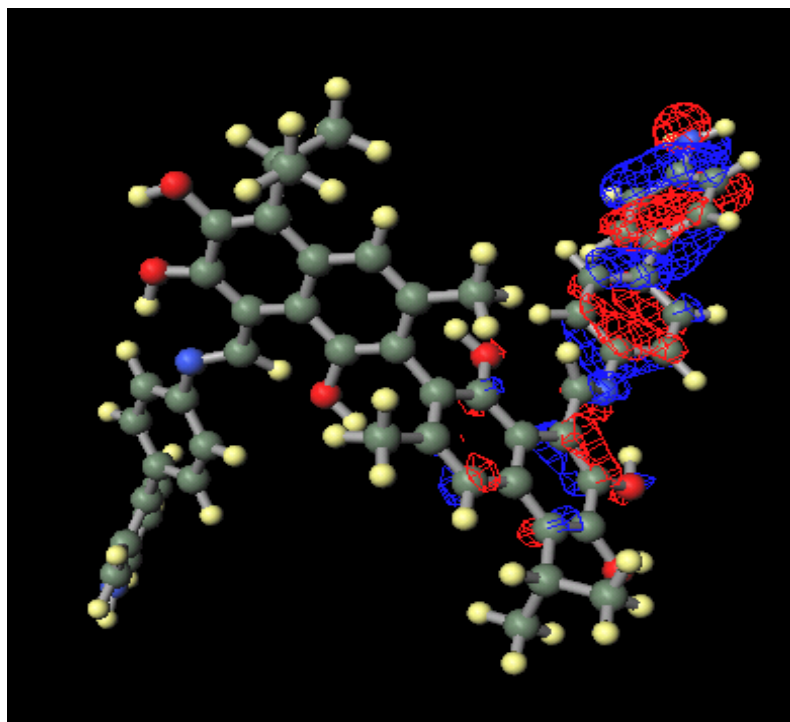
	Бензидин+Госсипол (БГ)		
N-имин-N-имин	-124.16	-102.32	-116.28
N-имин-N-енамин	-127,81	-111.02	-121.97
N-енамин- N-енамин	-131,78	-119.74	-127.70

Ушбу изланишлар натижасида таутомер ҳолатларнинг энг оптимал геометрик ҳолатлари оптимизация қилинди.

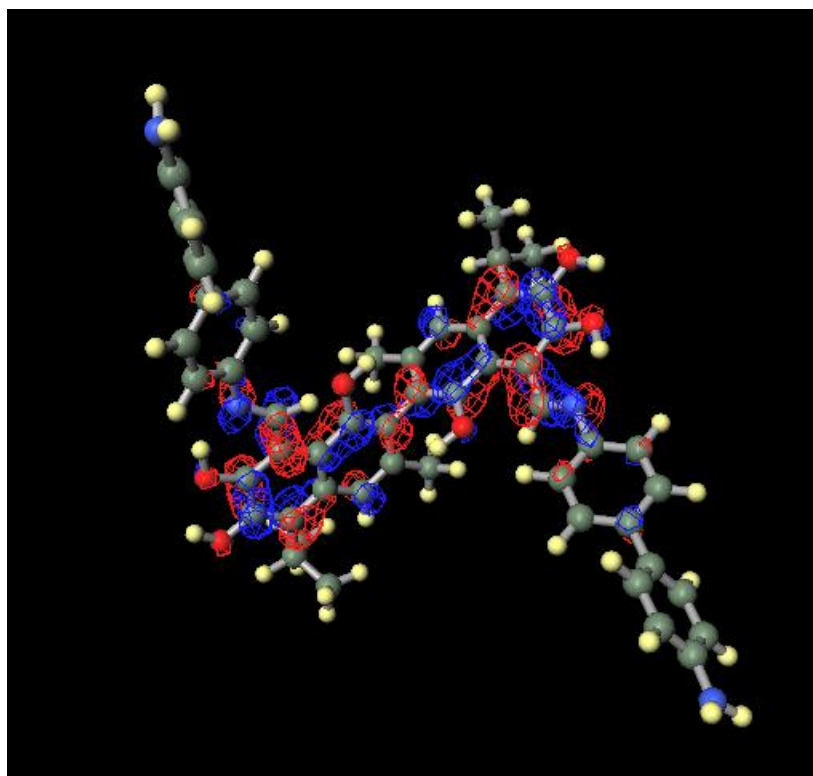
МОРАС натижаларини WINMOSTAR интерфейси ёрдамида 3D шаклларини киритиш



Расм-6. 1-ЮБМО даги электрон тақсимотлар (PM7)



Расм-7. 2-ЮБМО даги электрон тақсимотлар (PM7)



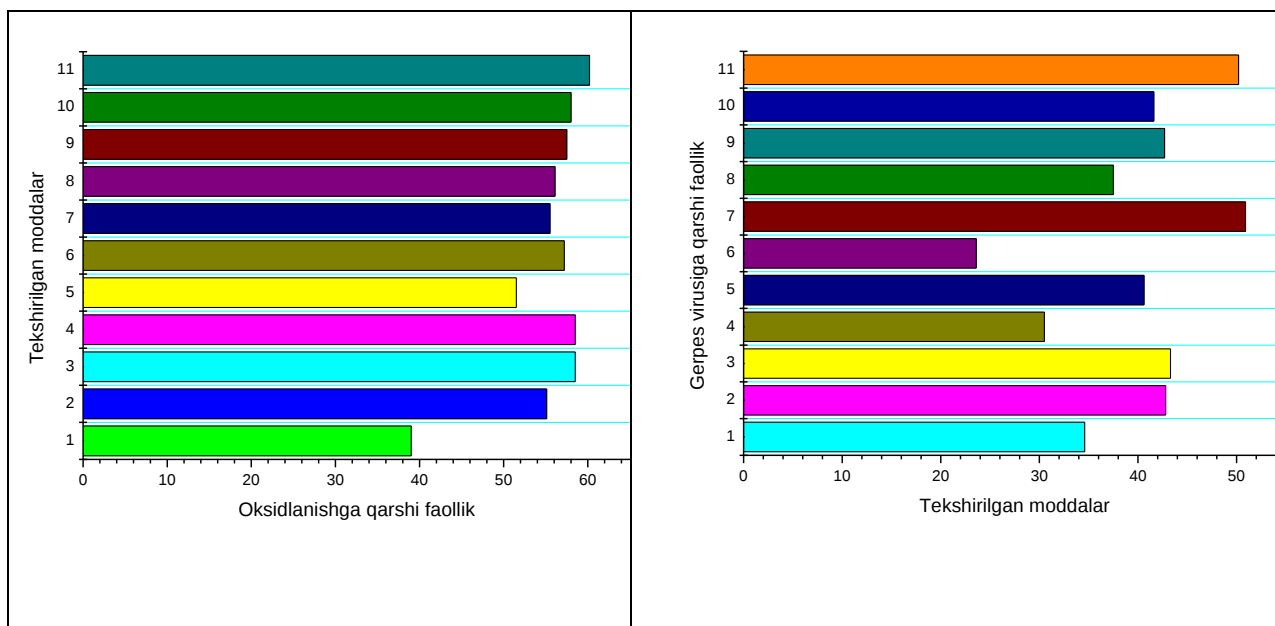
Расм-8. ҚБМО лардаги электрон тақсимотлар (PM7)

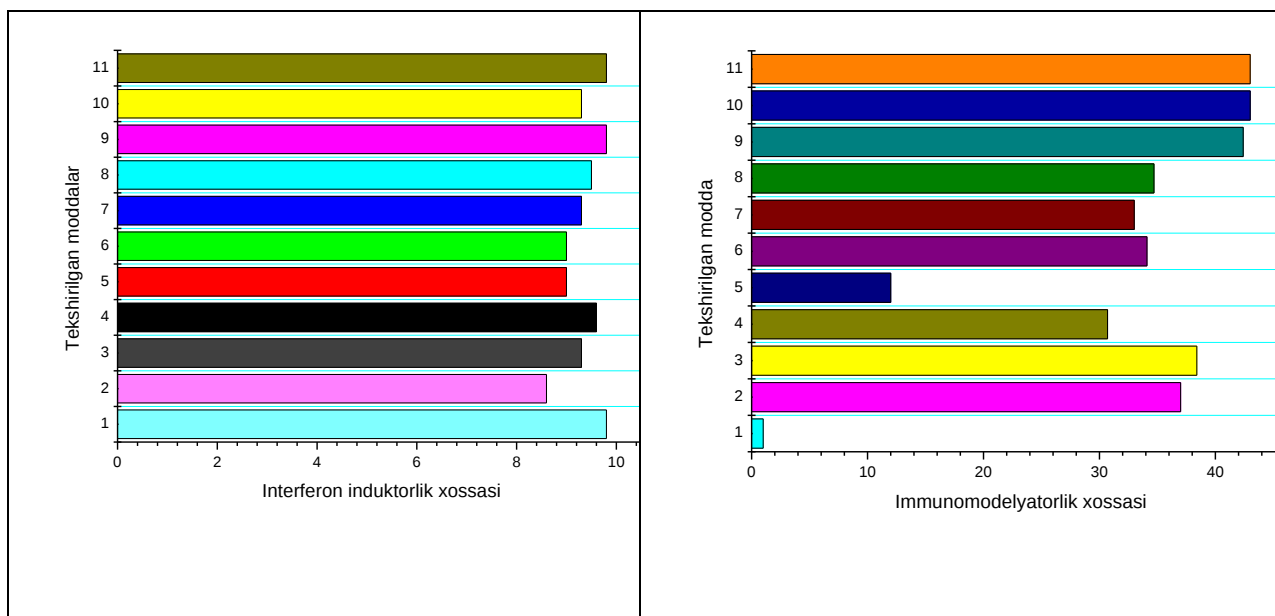
6, 7 ва 8 - расмлардан кўриниб турибдики, Шифф асоси молекуласининг бензидин фрагменти молекуланинг донор қисмини ташкил қилади, нафталин фрагменти эса молекуланинг акцептор қисмини ташкил этади. Бу

конуниятнинг исботини металлокомплекс ҳосил бўлишида бензидин фрагментининг азоти донор вазифасини бажаришида ва шу ҳолатдаги металлокомплекс энергияси бошқа ҳолатлардаги металлокомплекс энергияларидан энг минимум қийматга эга эканлигида кўришимиз мумкин.

II.5. Олинган моддаларнинг биологик фаоллигини QSAR анализ ёрдамида моделлаш

Госсипол асосида олинган бензидинли, о-аминофенолли, аминафталинли солиштириш учун олинган бир қанча Шифф асосларининг биологик фаоллик хоссаларини ўргана олмаганимизни бирмунча сабаблари бўлганлиги учун, биз бу моддаларимизни моделлаш орқали QSAR анализ ёрдамида герпес вирусларига, туберкулёзга, бактерияларга, интерферон индукторлик, антиоксидантлик, иммуномоделяторлик хоссаларига тахминий фаолликларини ўргандик.





Бунга кўра: Оксидланишга қарши фаоллик хусусияти учала Шифф асосларида ҳам деярли бир хил экан. Госсиполнинг 1-аминонафталинли Шифф асоси бошқа солиштирган Шифф асосларимизга нисбатан Герпес вирусига қарши юқори фаоллик намоён қилса, Бензидинли Шифф асосининг эса интерферон индукторлик ва иммуномоделяторлик хоссаси юқори натижа кўрсатди.

III-БОБ

ТАЖРИБАЛАР БЎЛИМИ

III.1. Синтезни бажариш учун керак бўладиган реактив ва асбоб ускуналар

1. ГСК-3
2. ГСК-4
3. Бензидин
4. О-аминофенол
5. 1-аминонафталин
6. Толуол
7. Ацетон
8. Бензол
7. Гексан
8. Хлороформ
9. Этил спирти (96% ли)
10. Диэтилэфир
11. Киздиргичли магнитли айлантргич
12. Роторли буғлатгич
13. Пўкакли филтьр
14. Туби ясси колбалар (50-100 мл)
15. Туби юмалоқ колбалар ва ҳоказо
16. Штатив
17. ДМСО
18. ДМФА

Системалар: 1. гексан : ацетон (4 : 1)*, 2. гексан : ацетон (4 : 2)**
3. гексан : ацетон (4 : 3), 4. гексан : ацетон (4 : 4)

III.2. ГСК-3 дан ГСК-4 олиш

10 гр ГСК-3 дан олиб уни 80 мл ацетонда эритиб олдик ва эритмага аралаштирилган холатда 100 мл сирка кислотадан қуйдик. Эритмани бир суткага тиндиришга қолдирдик. Ҳосил бўлган чўкмани филтрлаб хона хароратида қурилди. $m=9,3$ гр (93%) га тенг

III.3. Госсиполнинг Шифф асослари синтези.

III.3.1. Госсиполнинг бензидин билан Шифф асосини олиш.

Госсипол моддасидан 0,2 гр (0,00039 моль) тортиб олиб 50 мл ли туби ясси колбага солдик ва унга 0,071 гр (0,00039 моль) бензидин моддасидан қўшдик ва 5 мл этил спиртида (96% ли) эритиб олдик . Колбага қайтар совутгич улаб магнитли айлантргичда 3 соат қиздирдик. Реакция тугагандан сўнг эритма хона хароратида чўктиришга қўйиб кетилди. Олинган чўкмани пўкакли филтрдан ўтказиб қуёш тушмайдиган жойда хона темпиратурасида қурилди. Ҳосил бўлган кристалл модданинг ранги бинафша ранг. Олинган модданинг унуми, $T_{\text{суюк}}$ ва икки хил системада R_f кийматлари аниқланди.

$$m=0,175 \text{ г (унум 80 \%)}$$

$$T_{\text{суюк}}=275-276^{\circ}\text{C}$$

$$^1R_f=.0,18; ^2R_f=0,36$$

III.3.2. Госсиполнинг 1-аминонафталин билан Шифф асосини олиш.

Госсипол моддасидан 0,3 гр (0,00058 моль) тортиб олиб 50 мл ли туби ясси колбага солдик ва унга нисбатан икки марта кўп миқдорда 0,248 гр (0,00116 моль) 1-аминонафталин моддасидан қўшдик ва 5 мл этил спиртида эритиб олиб 3 соат қиздирдик. Олинган модданинг ранги сариқ. Олинган модданинг унуми, $T_{\text{суюк}}$ ва уч хил системада R_f кийматлари аниқланди.

$$m=0,530 \text{ гр (унум 79,5 \%)}$$

$$T_{\text{суюк}}=256-257^{\circ}\text{C}$$

$$^1R_f=0,62; ^2R_f=0,84; ^3R_f=0,51.$$

III.3.3. Госсиполнинг о-аминофенол билан Шифф асосини олиш.

Госсипол моддасидан 0,2 гр (0,00039 моль) тортиб олиб 50 мл ли туби ясси колбага солдик ва унга нисбатан икки марта кўп миқдорда 0,042 гр (0,00078 моль) о-аминофенол моддасидан қўшдик ва 10 мл этил спиртида (70% ли) эритиб олиб 3 соат давомида қиздирдик. Олинган модданинг ранги тўқ сарик.

$m=0,165$ гр (унум 72,6 %)

$T_{\text{суюқ}}=283-285^{\circ}\text{C}$

$^1R_f=0,2$ $^2R_f=0,4$.

ХУЛОСАЛАР

1. Госсипол билан бензидин, о-аминофенол ва 1-аминонафталинларнинг Шифф асослари синтез қилинди ва уларнинг айрим физик-кимёвий доимийлари ва спектрал(УБ,ИК) характеристикалари аниқланди.
2. Синтез қилинган Шифф асосларининг геометрик-энергетик характеристикалари махсус дастурлар ёрдамида квант кимёвий ҳисоб-китоб қилиш орқали молекуланинг донор ва акцептор қисми назарий аниқланди.
3. QSAR анализ ёрдамида онлайн тарзда биологик фаолликлари ўрганилди. QSAR анализ ёрдамида онлайн ҳисоб-китоблар шуни кўрсатдики, аминафталинли Шифф асосининг герпес вирусига қарши фаоллиги бошқа солиштирилган Шифф асосларига нисбатан юқори натижа берди. Бензидинли Шифф асосининг эса иммуномоделяторлик хоссаси юқори натижани кўрсатди.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

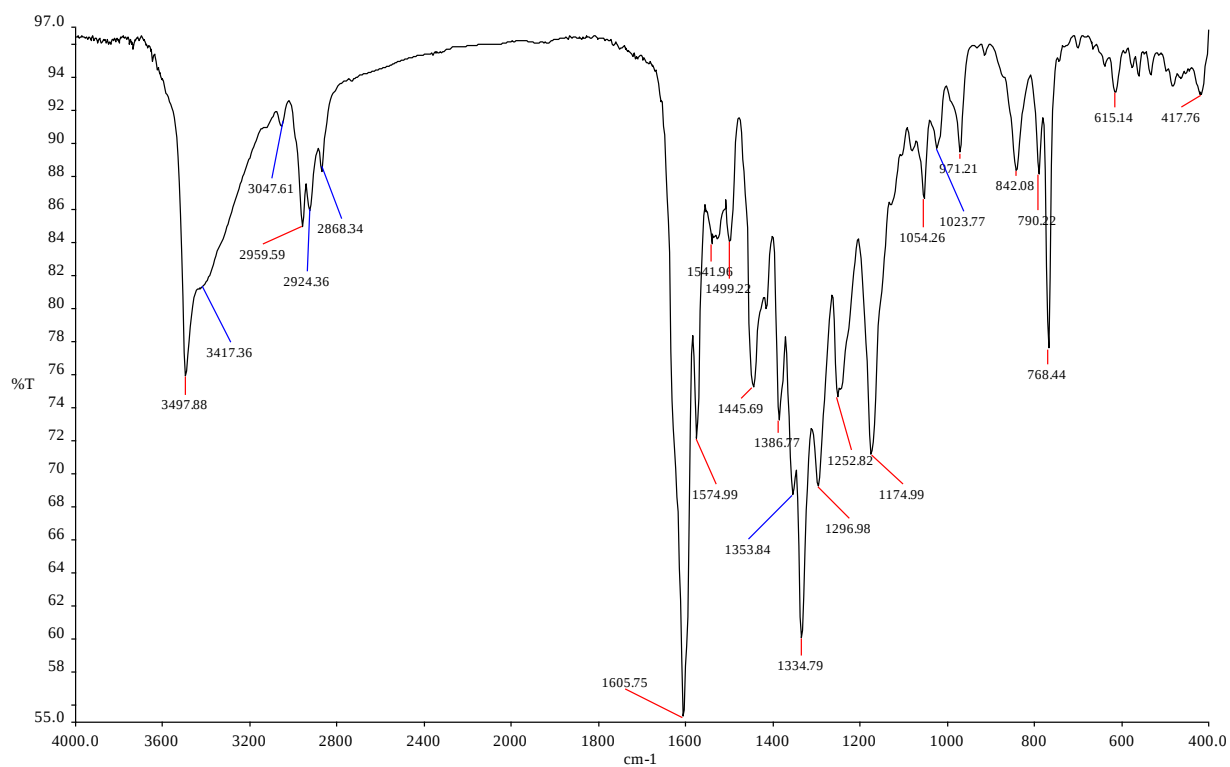
1. Маркман А.Л. Ржехин В.П. Госсипол и его производные . М.: Пищ. Пром-ть. 1965.с. 250.
2. Гусакова С.Д., Назарова И.П., Ульченко Н.Т., Кристаллович Л.Ч. Превращения госсипола в низкомолекулярных спиртах //Химия природ. соедин. 1989№ 5. С. 71
3. Собиров З. Переработка хлопковых семян методом двукратной экстракции. Диссертация на соис. канд.хим.наук. Тошкент, 1962.
4. Глушенкова А. И., Назарова И.П, Госсипол его производные и их использование. Ташкент: Фан, 1993. с.
5. Метлицкий Л. В., Озерцовская О.Л, Фитоалексины . М, 1974. С. 121.
6. Исмаилов А.полифенолы хлопчатника и близких ему растений: химия функции применение. Афтореф. дис. докт. хим. наук Т.1987
7. Назарова И. П., Глушенкова Ф.И., Ульченко Н .Т., Моисеева Г. П. Влияние вилтовой инфекции на госсипольные пигменты семян и корней хлопчатника сорта Ташкент—1 // Химия природ соедин.1989. № 1. С. 63.
8. Юнусова С.Н., Назарова И.П., Гусакова С.Д., Гулушенкова А.И. Липидный состав семян инфицированного вилтом хлопчатника. //Химия природ соедин. 1980. С. 319.
9. Назарова И.Х. Гулушенкова А.И. Количественная оценка содержание госсипурпурина при выделении госсипола. // Химия природ. соедин 1983 № 6. С. 716.
10. Назарова И.П., Ульченко Н.Т. Заборская И.Н., Глушенкова А.И. Продукты изменения госсипола в метаноле.// Химия природ. Соедин. 1988. № 4. С. 590.

11. Барам Н.И., Исмаилов А.И., Бектемиров Л., Пайзиева Р.З., Зияев Х.Л. проблемы и перспективы развития химии природных и физиологически активных веществ. 1988 Ташкент: Изд. Фан. Уз ССР. С. 78.
12. Асилбекова Д.Т., Гусакова С.Д., Назарова И.П., Мухаммедова Х.С., Тыщенко А.А., Глушенкова А.И. Состав хлопковых жиров.//Химия природ. соедин. 1988 №4. С. 502.
13. Назарова И.П., Ульченко Н.Т., Глушенкова А.И., Бабиевский К.К., Ямсков И.Я. Получение сырого хлопкового масла и технического госсипола на хитиновом сорбенте. //Химия природ. соедин. 1991 № 6. С. 753.
14. Гусакова С.Д., Юнусова С.Г., Черченко Т.В., Назарова И.П., Глушенкова А.И. Липиды дефектных хлопковых семян и влияние микрофлоры на их состав. //Химия природ. соедин. 1986 С. 677.
15. Исмаилов А. Полифенолы хлопчатника и близких ему растений : химия функции применение . Автореф. дис. ... докт. хим. наук. Т. 1987.
16. Юнусова С.Г., Назарова И.П., Гусакова С.Д., Глушенкова А.И. . Липидный состав семян инфицированного вилтом хлопчатника. //Химия природ. соедин. 1980 С. 319.
17. Зияев Х.Л., Барам Н.И., Ходжаниязов Б., Камаев Ф.Г., Бектемиров Л., Джурабекова А.И., Исмаилов А.И., Госсипол, его производные и их комплексы в растворах . //Химия природ. соедин. 1998. № 1. 52.
18. Барам Н.И., Зияев Х.Л., Исмаилов А.И., Зиямов Ю.С., Магнутова А., Новые азопроизводные госсипола. //Химия природ. соедин. 2000. 145.
19. Зияев Х.Л., Камаев Ф.Г., Барам Н.И., Бектемиров Л., Исмаилов А.И. Новые имины госсипола.//Химия природ. соедин. 1997. №5 703.

20. Садыков А.С., Вичканова С.А., Исмаилов А.И., Горюнова А.В., Шукуров З.Ш., Петерс В.В., Мартинова Р.Р. Изучение противовирусных свойств госсипола в эксперименте и клинике. Экспресс информация - новые лекарственные вещества, 1983, №10 С. 18.
21. Мирзаабдуллаев А.Б., Асланова Д.Х., Ершов Ф.И., сб. Природные полифенолы и их производные –противовирусные препараты и индукторы интерферона. Фан, Ташкент 1981, 129.
22. Кандидат. диссертация Хайитбаева А.Х. Синтез, строение и биологическая активность новых иминопроизводных госсипола и их аналогов. Ташкент 2008
23. Исмаилов А.И., Садыков А.С., Бектемиров Л., Вичканова С.А., Горюнова А.В. Материали всесоюзи, конференции по фармакологическому и клиническому изучению лекарственных препаратов растений масква. 1972. 219.
24. Барам Н.И., Пайзиева Р.З., Исмаилов А.И., Лагуткин Н.А., Митин Н.И., Зубаиров М.М., Архипова Г.Н., петрачева Т.К. сб. Природные полифенолы и их производные –противовирусные препараты и индукторы интерферона. Фан, Ташкент 1981, 123.
25. Садыков А.С., Ершов Ф.И., Асланова Д.Х., Новахатский Н.И., Исмаилов А.И., Аулбеков С.А., Бектемиров Л., Барам Н.И. А.С. СССР. 721103 бюл. Изобр. 1980. № 10.
26. Масагутова Г.М., Фомина А.Н., Мирютова Т.Л., сб. Индуктора интерферона . Масква. 82.
28. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., и др. Солодка биоразнообразие, химияприминение медицине, Новосибирск. 2007. 311 С.
29. Толстиков Г.А., Сорокина И.В., Брызгалов А.О., и др. Исползавание нового подхода комплексообразования известных лекарствинных

препаратов с растительными гликозидами в профилактике и купировании
острых гипертензивных состояний (экспериментальное исследование) //
Рациональная фармакотерапия в кардиологии и 2006. № 1. С.55-558.

ИЛОВА



Naftilamin +Gossypol+3497.88

