

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ХАКБЕРДИЕВ ШУХРАТ МАҲРАМОВИЧ

**ГОССИПОЛ ҲОСИЛАЛАРИНИНГ ТУРЛИ КОМПЛЕКСЛАРИНИ
ОЛИШ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

**02.00.01-Ноорганик кимё
02.00.10-Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019 йил

**Кимё фанлари бўйича фалсафа (PhD) доктори диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on
chemical sciences**

Хакбердиев Шухрат Махрамович

Госсипол ҳосилалариниг турли комплексларини олиш ва биологик
фаолликларини ўрганиш..... 3

Хакбердиев Шухрат Махрамович

Получение и исследование биологической активности различных
комплексов производных госсипола..... 21

Xakberdiyev Shuxrat Mahramovich

Chloracetylation of methoxyphenols and syntheses on the base of
chloracetyl derivatives..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ХАКБЕРДИЕВ ШУХРАТ МАҲРАМОВИЧ

**ГОССИПОЛ ҲОСИЛАЛАРИНИНГ ТУРЛИ КОМПЛЕКСЛАРИНИ
ОЛИШ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

**02.00.01-Ноорганик кимё
02.00.10-Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019 йил

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.3.PhD/K173 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифада (www.ik-kimyo.nuuz.uz) ва «ZiyoNET» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хаитбаев Алишер Хамидович
кимё фанлари доктори, доцент

**Расмий
оппонентлар:**

Гафуров Махмуджон Бакиевич
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Ибрагимова Мавлуда Рўзметовна
кимё фанлари номзоди

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (99871) 246-07-88, факс: (+99871) 246-02-24, e-mail: d.gafurova@nuu.uz).

Диссертацияси билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (+99871) 246-07-88, 277-12-24; факс: (+99871) 246-53-21; 246-02-24).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «__» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Х.Т.Шарипов
Илмий даражалар берувчи бир марталик
Илмий кенгаш раиси к.ф.д. профессор

Д.А.Гафурова
Илмий даражалар берувчи бир марталик
Илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д.

Н.А.Парпиев
Илмий даражалар берувчи бир марталик
Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси к.ф.д., профессор., академик

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда фармацевтика соҳаси жадал ривожланиб бораётган бир вақтда ўсимликлар таркибидан биологик фаол моддаларни ажратиш олиш ва самарали таъсирга эга бўлган, зарарли таъсирлари бўлмаган дори воситаларини яратишга бўлган эҳтиёж ортиб бормоқда. Шу сабабли табиий бирикмаларни кимёвий модификация қилиш; комплекс ҳосил қилувчи бирикмалар ёрдамида кам дозали, сувда эрувчан ва кенг терапевтик таъсирга эга препаратларни яратиш, уларнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш катта аҳамият касб этмоқда.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида табиий бирикмалар ва уларнинг ҳосилалари асосида бактерия ва вирусларга қарши комплекс таъсир этиш хусусиятига эга бўлган янги дори воситаларини яратиш асосий вазифалардан бири ҳисобланади. Бунда юқори биологик фаолликни намоён қилувчи, сувда кам эрийдиган дори воситаларини глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг тузлари асосида молекуляр капсулалаш усули ёрдамида турли нисбатдаги комплексларини олиш ва талаб этилган самарага жуда кам дозада ҳам эришишда қўлланиладиган фармаконларни яратиш, уларни тиббиёт амалиётига тадбиқ қилиш кимё, тиббиёт соҳаларининг муҳим масалаларидан бири ҳисобланади.

Республикамизда маҳаллий ўсимликлар хомашёси асосида юқори самарали таъсирга эга бўлган препаратлар яратиш ва уларни амалиётга жорий этиш муаммосини ечишга алоҳида эътибор қаратилган. Мазкур йўналиш бўйича аҳолини сифатли дори воситалари билан таъминлаш йўлида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва маълум натижаларга эришилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришга қаратилган Ҳаракатлар стратегиясида «Маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш, принципиал жиҳатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзлаштириш, шу асосда ички ва ташқи бозорларда миллий товарларнинг рақобатбардошлигини таъминлаш¹»га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, ғўза ўсимлиги таркибидан олинадиган госсипол асосида турли юқумли касалликларни келтириб чиқарувчи вирус ва бактерияларга қарши қўлланилаётган (герпесга қарши «Мегосин», гепатитга қарши «Рагосин», вирусга қарши «Гозалидон») дори воситаларини алоҳида таъкидлаш мумкин.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сонли Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришга қаратилган Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 17 январдаги «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларини талаб юқори бўлган маҳсулот ва хомашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3479-сонли, 2018 йил 25 октябрдаги «Ўзбекистон Республикасида кимё

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ПФ-4947-сонли Фармони.

саноатини жадал ривожлантириш чора тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3983-сонли, 2019 йил 3 апрелдаги «Кимё саноатини янада ислоҳ қилиш ва унинг инвестициявий жозибadorлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-4265-сонли Қарорлари ва шунингдек мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий манбаларда берилган маълумотларга кўра, госсипол ва унинг турли ҳосилаларини олиш, органик лигандлар билан металл тузларининг синтези, таркиби, тузилиши, реакцион қобилияти, электрон тузилиши, термик таҳлили ва биологик хоссалари бўйича дунё миқёсида ва республикамизда қуйидаги тадқиқотчилар томонидан илмий изланишлар олиб борилган: Z.G.Wang, R.C.Morris, A.Kenar, G.V.Odell, O.O.Содиқов, А.И.Глушенкова, R.Adams, M.M.Trant, J.T.Cronin, P.Przybulski, E.P.Clark, X.A.Асланов, С.А.Ауелбеков, А.И.Исмаилов, Н.И.Барам, Л.Биктемиров, Д.Н.Далимов, Г.В.Цивадзе, К.С.Сулаймонқулов, Ю.А.Харитонов, W.C.Hamilton, M.E.Stone, Н.А.Парпиев, X.Т.Шарипов, P.S.Gentile, D.Y.Naumov, С.Н.Pominski, M.V.Abou-Donia, E.H.Мухаммаджанова, С.М.Алиқулов, Б.Т.Ибрагимов, X.Исаков, А.М.Насимов, Б.Б.Умаров, X.Л.Зияев, С.А.Талипов, Ш.А.Қодирова, Ш.Ш.Даминова, З.Ч.Қодирова ва кўплаб ёш олимлар илмий фаолиятларида чуқур ўрганилган бўлиб, ҳозирда ҳам илмий изланишлар давом эттирилмоқда.

Бироқ госсипол Шифф асосларининг турли d-металл тузлари ва глицирризин кислотаси моноаммонийли тузи (ГКМАТ) билан 1:4 нисбатда таъсирлашиши натижасида ҳосил бўладиган комплекслар синтези, тузилиши, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ҳамда биологик фаоллиги етарли даражада ўрганилмаган.

Шунинг учун иммуностимуллаш хусусиятига эга бўлган госсиполнинг янги Шифф асосларини синтез қилиш, уларнинг d-металл тузлари ва ГКМАТ билан сувда эрувчи супрамолекуляр комплексларини олиш асосида кенг терапевтик таъсирга эга бўлган дори воситаларини яратиш илмий-амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ИТД-11-04 «Госсипол ҳосилалари супрамолекуляр комплекслари асосида герпесга қарши препаратлар яратиш ва ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади госсипол ҳосилаларини синтез қилиш ва Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан металлокомплексларини, глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) билан супрамолекуляр

комплексларини олиш ҳамда биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

турли хил шароитларда ўсган ғўза ўсимлиги илдизи пўстлоғи таркибидан госсиполни ажратиб олиш ва тозалаш, госсиполни таркибида NH_2 гуруҳи тутган айрим бирикмалар билан кимёвий модификация қилиш;

синтез қилинган госсипол Шифф асосларининг физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини назарий ва амалий жиҳатдан таққослаш мақсадида Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари ва ГКМАТ иштирокида 1:4 нисбатдаги комплексларини олиш;

синтез қилинган Шифф асослари ва улар асосида олинган комплекс бирикмаларнинг индивидуаллигини, айрим физик-кимёвий хусусиятларини ИҚ-, УБ-, ИБП-МС (ISP-MS) ва рентген тузилишини таҳлил қилиш;

госсипол Шифф асослари иштирокида Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан олинган металлокомплекслари барқарорлигини аниқлаш;

госсипол Шифф асослари ва уларнинг Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан ҳосил қилган металлокомплексларининг назарий жиҳатдан фазовий тузилишини ўрганиш мақсадида ChemOffice дастурининг эмпирик усули (MM2) ёрдамида квант-кимёвий ҳисоблашлар ўтказиш;

синтез қилинган моддаларнинг перитониал суюқликдаги паренхиматоз аъзолар тўқималари ва макрофагларнинг миқдорига таъсирини қиёсий ўрганиш, ўрганилган моддалар орасидан иммуностимуляторлик фаоллиги юқори бўлган моддаларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида госсипол, алифатик, ароматик ва гетероциклик бирламчи аминлар, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари, ГКМАТ танланган.

Тадқиқотнинг предмети кимёвий ўзгаришлар, металл- ва супрамолекуляр комплекслар, тузилиш, компьютер моделлаштириш, паренхиматоз аъзолар тўқималари ва макрофагларнинг миқдорига таъсири ҳамда интерферон индукциялаш хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот иши натижаларини олишда моддаларни филтрлаш, тозалаш, қайта кристаллаш, лиофил қуриштириш, юпка қатламли хроматография (ЮҚХ), УБ-, ИҚ-, масс-спектрометрия (ISP-MS), кукунли дифрактометр (XRD-6100), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), квант-кимёвий ҳисоблашлар (ChemOffice (MM2)) ва биологик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

госсиполнинг турли табиатли (алифатик, ароматик ва гетероциклик) бирламчи аминлар билан 30 та янги Шифф асослари синтез қилинган;

госсиполнинг бензиламин билан ҳосил қилган Шифф асосининг Ni^{2+} ва Co^{2+} каби металл ионларига нисбатан танлаб таъсир этиши аниқланган;

госсипол ҳосилалари билан Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари металлокомплексларининг барқарорлиги аниқланганда, ушбу қаторда $\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co}$ ўзгариши ва бу Ирвинг-Вильямс қаторга мос келиши исботланган;

госсипол Шифф асосларининг ГКМАТ билан сувда эрувчи супрамолекуляр комплексларининг сувли муҳитда гел ҳосил қилиш жараёни

ва мицеллаларнинг ҳосил бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

илк маротаба Республиканинг турли ҳудудларида ўсган ғўза ўсимлиги илдизи таркибидан экстракция усули ёрдамида госсиполни ажратиб олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган;

госсипол асосида синтез қилинган Шифф асосларининг айрим физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини назарий ва амалий жиҳатдан таққослаш мақсадида Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари ва ГКМАТ иштирокида 1:4 нисбатдаги комплекслари олинган;

синтез қилинган Шифф асосларининг металлокомплекслари таркибидаги Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ионлари ИҚ-, масс-спектрометрия (ISP-MS), кукунли дифрактометр (XRD-6100) ва рентген тузилишли таҳлил (РТТ) усуллари ёрдамида аниқланган;

олиб борилган тадқиқотлар натижасида синтез қилинган моддалар орасида перитониал суюқликдаги паренхиматоз аъзолар тўқималари ва макрофагларнинг миқдорига таъсир қилувчи, иммуностимуляторлик фаоллиги юқори бўлган моддалар синтез қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий хроматография (ЮҚХ), УБ-, ИҚ-, масс-спектрометрия (ISP-MS), кукунли дифрактометр (XRD-6100), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), квант-кимёвий ҳисоблашлар (ChemOffice (MM2)), биологик ва бошқа тадқиқот усуллари ёрдамида ишончли тарзда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, госсипол асосида алифатик, ароматик, гетероциклик бирламчи аминлар билан 30 та янги Шифф асослари синтез қилинган, уларнинг Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан металлокомплекслари ҳамда ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари олиниб, уларнинг сувда эрувчан шаклга ўтиши, гел ҳосил қилиши натижасида мицеллаларнинг ҳосил бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти илк маротаба Республиканинг турли вилоятларида етиштирилган ғўза илдизи таркибидан госсипол ажратиб олиниб, қиёсий ўрганилди, госсипол асосида синтез қилинган Шифф асослари, уларнинг Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан ҳосил қилган металлокомплекслари ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари орасида перитониал суюқликдаги паренхиматоз аъзолар тўқималари ва макрофаглар миқдорига таъсир қилувчи, иммуностимуляторлик фаоллиги юқори бўлган моддалар борлиги аниқлашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Госсипол ҳосилалари синтези, турли комплексларини олиш ва уларнинг хоссаларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

экологик объектларда никель ва кобальт ионларини аниқлашда қўлланиладиган органик реагент ди-(бензиламин) госсипол учун ишлаб чиқилган техник шартлар «Ўзстандарт» агентлиги томонидан рўйхатга олинган (Ts 25128617-11:2019). Натижада янги органик реагент ёрдамида никель ва кобальт ионларини аниқлаш имконини берган;

госсипол ва бензиламин асосида синтез қилинган ди-(бензиламин) госсиполнинг ((2,2'-ди(1,6-дигидрокси-5-изопропил-8-метин-амино-бензил-3-метилнафталин-7-он) рентген тузилиш таҳлил натижалари Кембриж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (Crystallography Open Database, <https://www.crystallography.net>, CCDC, 964841). Натижада базага киритилган янги ўхшаш моддаларни синтез қилишда фойдаланиш имконини берган;

госсипол асосида синтез қилинган моддалардан Ф-6-05 рақамли «Полифенол ва тритерпеноидларнинг янги ҳосилаларининг антибиотиклар таъсирига резистент бўлган патоген бактерияларга қарши фаоллик таъсир механизмини ўрганиш» мавзусидаги фундаментал лойиҳада патоген бактерияларга қарши фаоллик таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2019 йил 30 мартдаги 89-03-1211-сон маълумотномаси). Натижада янги иммуностимуловчи препарат яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 16 та, жумладан 5 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 8 та илмий мақола, жумладан 7 та мақола республика ва 1 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Госсиполнинг олиниши ва унинг физик-кимёвий хоссалари (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида госсипол тузилиши ва унинг биосинтези бўйича адабиётлар таҳлили, госсиполнинг ҳосилалари ва уларни синтез қилишнинг физик-кимёвий хусусиятлари, биологик фаолликлари ҳақида маълумотлар келтирилган. Таҳлил натижаларига кўра госсипол ҳосилаларининг аксарияти бактерияларга, вирусларга, ўсувчи хужайраларга ва кўплаб микроорганизмларга қарши фаолликларга эга. Кам дозали препаратлар яратишда супрамолекуляр кимё

усулларидан фойдаланиш натижасида препаратлар сувда эрувчан шаклга ўтади ҳамда биологик фаоллиги бир неча мартаба ортади. Азобирикмалар турли металлокомплексларининг лиганд куршовида турли N-, O-донор марказлар тутувчи металлокомплексларни ҳосил қилувчи металллар тўғрисида илмий адабиётлардаги тадқиқотлар натижалари баён қилинган.

Диссертациянинг «Госсипол ҳосилалари синтези ва уларнинг комплексларини олиш» деб номланган иккинчи бобда ғўза ўсимлиги илдизидан госсиполни ажратиб олиш, турли тузилишли (алифатик, ароматик ва гетероциклик) аминокбирикмаларнинг Шифф асослари синтези, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари ва ГКМАТ билан комплекслари олиниши, уларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар билан аниқланиши баён этилган.

Мамлакатимизнинг турли вилоятларида (Хоразм, Жиззах, Сирдарё ва Андижон) ўстирилган ғўза ўсимлиги илдизларининг пўстлоғи пахтани териб олиш мавсумидан кейин (ноябр-декабрь ойлари) йиғиб келинди. Пўстлок таркибидаги госсипол экстракция усулида ажратиб олинди ва уларнинг унуми, физик-кимёвий хусусиятларини таққосланиб ўрганилди.

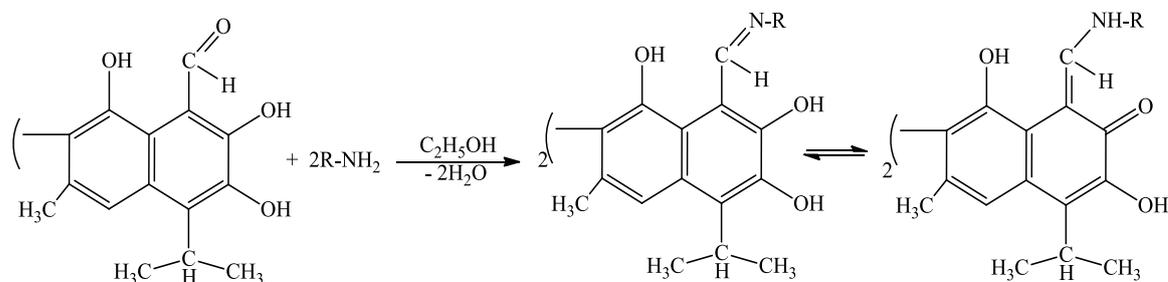
Ғўза ўсимлиги илдизидаги госсипол миқдорининг юқори бўлиши аввало экиладиган ер унумдор, шўрланмаган, ҳаво ва тупроқнинг намлиги ўртача, ўсимликка агротехник ишловлар берилган бўлиши лозим.

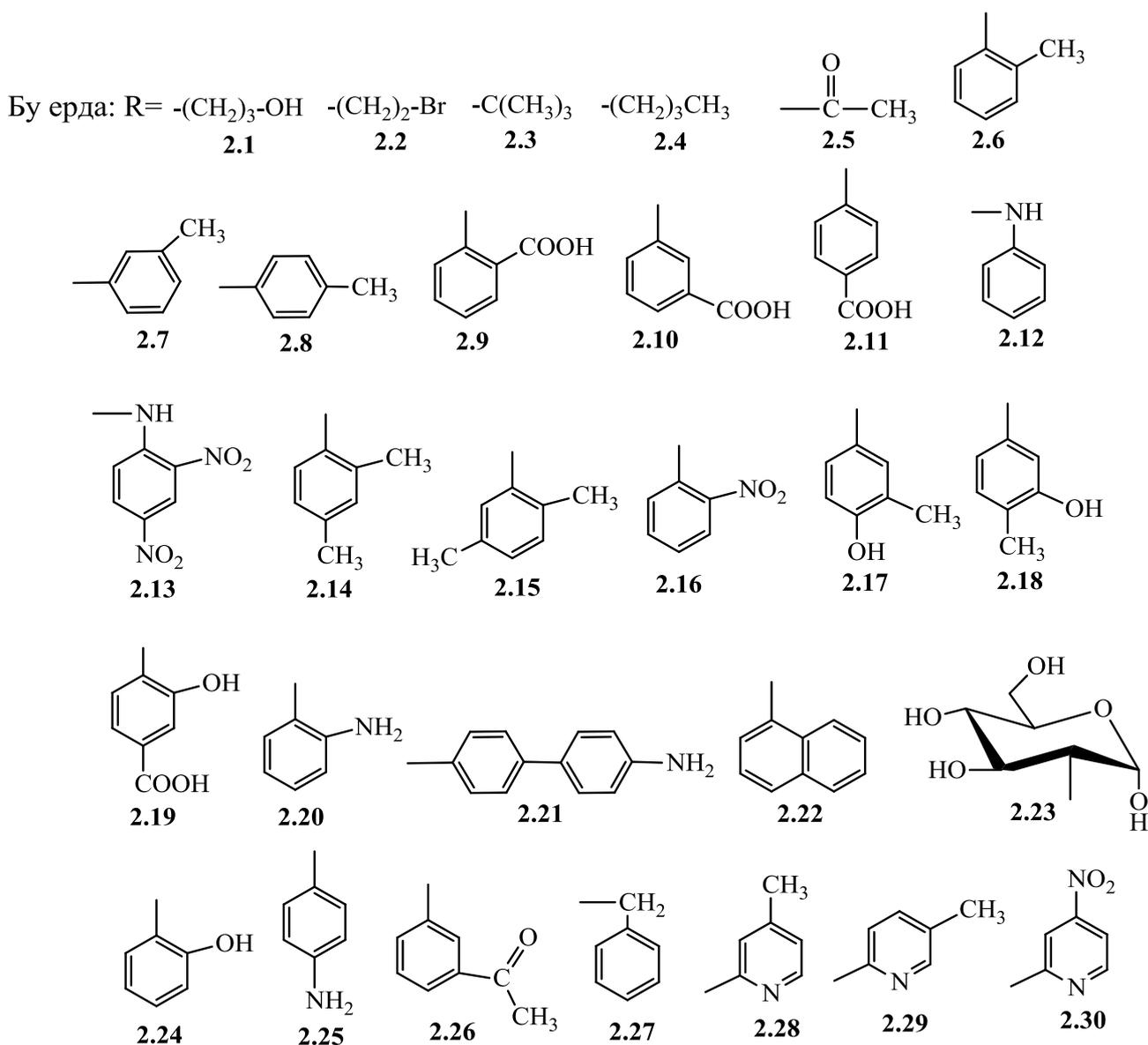
Олинган госсиполнинг физик-кимёвий кўрсаткичларини ўрганишдан ташқари, тузилишини УБ- ва ИҚ-спектрлари ёрдамида қиёсий ўрганилди.

Госсипол билан аминокбируҳ тутган моддаларнинг реакцияси натижасида ҳосил бўлган моддаларнинг Шифф асосларини синтез қилишда госсипол ва бирламчи амин 1:2 моль нисбатда тортиб олиниб, унинг эриши учун етарли миқдорда 96%ли этил спирти қўшилади ва магнитли аралаштиргичда қиздирган ҳолатда ($70-80^{\circ}\text{C}$) уч соат давомида аралаштирилади. Реакциянинг бориши ЮҚХ (юпка қатламли хроматография) ёрдамида назорат қилинади.

Синтез қилинган Шифф асосларининг барчаси сариқ рангдан то жигар ранггача бўлган, сувда эримайдиган, бензол, ацетон, хлороформда эрийдиган кристалл моддалардир.

Госсиполнинг Шифф асослари синтези қуйидаги схема бўйича амалга оширилади:





Бунда R-радикаллар сифатида алифатик (2.1-2.5), ароматик (2.6-2.27), гетероциклик (2.28-2.30) бирикмалар олинди.

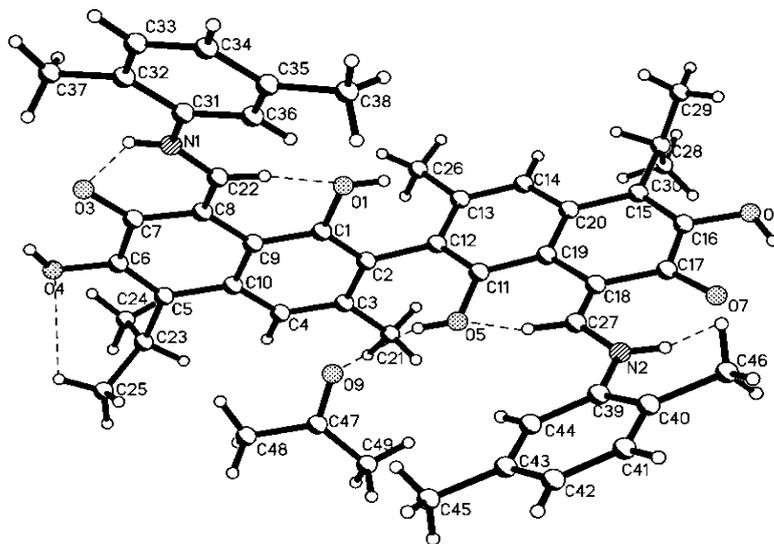
Госсипол молекуласи олтига $-\text{OH}$ гуруҳи, иккита карбонил, иккита метил, иккита изопропил ҳамда нафталин ҳалқасидан иборат. Унинг ИҚ-спектрида 3495 см^{-1} , 3424 см^{-1} соҳаларда $-\text{OH}$ гуруҳига, 1614 см^{-1} ва 1441 см^{-1} соҳалар оралиғида иккита нафталин ҳалқасига, $1720\text{-}1750\text{ см}^{-1}$ да альдегид гуруҳига ($-\text{CHO}$) тегишли бўлган валент тебраниш частоталарини кўришимиз мумкин.

Бирламчи аминларда $-\text{NH}_2$ гуруҳга тегишли бўлган сигналлар $3240\text{-}3430\text{ см}^{-1}$ соҳада ютилиш максимумлари беради. Госсипол ҳосилаларида $-\text{CH}=\text{N}-$ ва $=\text{CH}-\text{NH}-$ гуруҳига хос бўлган $1602,8\text{-}1687,9\text{ см}^{-1}$ соҳа оралиқларида валент тебранишлари пайдо бўлади

Госсипол ва унинг ҳосилалари (асосан Шифф асослари), кўпгина кутбли (фақат протоноакцептор гуруҳларига эга бўлганлар) ва кутбсиз моддалар билан комплексларни осон ҳосил қилади. Ундан ташқари, госсипол ҳосилаларининг клатрация тадқиқотларида меҳмон-мезбон комплекслар

хосил бўлишида полиморфизм ходисаси аниқланди. Бунинг сабаби клатрат хосил бўлишида чўктиришнинг термодинамик шароитига боғлиқлигидадир.

Ди-(2,5-ксилидин) госсипол ацетонда эритилди ва хона ҳароратида клатрат кристаллари ўстирилди. Бунда: $m:n$ - 1:1 таркибига эга ва $P2_1/n$ фазовий гуруҳда кристалланади. Шифф асосининг асимметрик қисмида ди-(2,5-ксилидин) госсиполнинг бир молекуласи ва ацетоннинг бир молекуласи мавжуд. Монокристалларнинг кристаллографик параметрлари «Xcalibur Oxford Diffraction» CCD-дифрактометрида аниқланган ($\text{CuK}\alpha$ -нурланиш, графитли монохроматор, хона ҳароратида): кристаллар моноклинник, пр.гр. $P2_1/n$, $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, $a=13.5738(3)\text{\AA}$, $b=12.4839(3)\text{\AA}$, $c=26.162222(5)\text{\AA}$, $\beta=98.277(2)^\circ$, $V=4651.3(4)\text{\AA}^3$, $M=843.00$, $Z=4$, $D_{\text{выч.}}=1.19\text{ г/см}^3$.



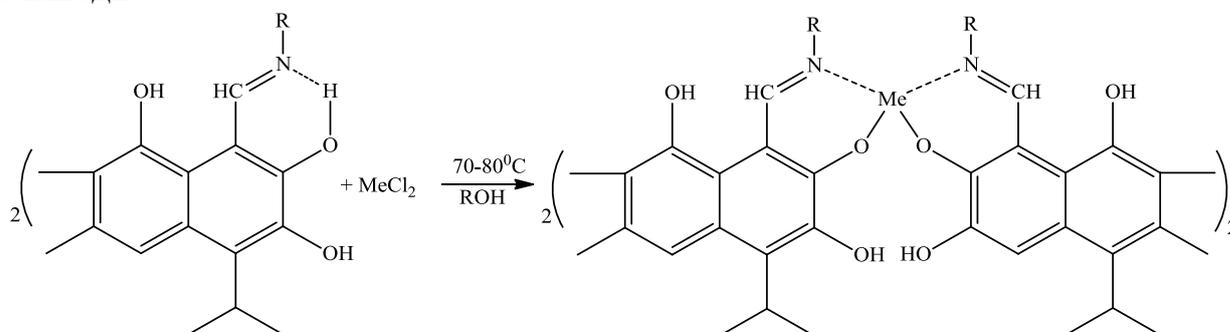
1-расм. Ди-(2,5-ксилидин) госсиполнинг ацетон билан клатрат тузилишининг конформацияси

Ди-(2,5-ксилидин) госсиполнинг ацетон билан олинган клатратининг молекулалари энамин таутомер шаклида бўлиб, узунлиги $1.511(4)\text{\AA}$, оддий $\text{C}(2)\text{-C}(12)$ боғ билан боғланган иккита бир хил фрагментдан иборат. Бу боғ туфайли молекула аниқ конформацион ҳаракатчанликка эга. Ди-(2,5-ксилидин)госсипол молекуласида валент бурчак ва атомлараро масофаларнинг қиймати стандарт катталиклардан кам фарқланади [5]. Молекула учун икки хил ичкимолекуляр водород боғлар– $\text{N}(1)\text{-H}\dots\text{O}(3)$ бўлиб, $\text{C}(7)\text{-C}(8)\text{-C}(22)\text{-N}(1)\text{-H}\dots\text{O}(3)$ олти аъзоли ва $\text{C}(6)\text{-C}(7)\text{-O}(3)\dots\text{H}\text{-O}(4)$ беш аъзоли халқани туташтиради. Шунга ўхшаш боғлар молекуланинг иккинчи ярмида ҳам кузатилади. Ди-(2,5-ксилидин)госсипол молекуласида нафтил ядронинг текислиги бир хил эмас, $\text{C}1\text{-C}10$ да ўрта квадрат текисликдан фарқи $0,10\text{\AA}$ дан ошади ($\text{C}8$ атоми), $\text{C}11\text{-C}20$ учун эса максимал фарқи $0,10\text{\AA}$ га тенг ($\text{C}18$ атоми). Нафтил ядронинг ўрта квадрат текисликлар орасидаги икки ёқли бурчак қиймати $88,00(03)^\circ$ га тенг. Нафтил ядронинг ўрта квадрат текисликлар ва ўрин олган бензол халқанинг орасидаги бурчак молекуланинг биринчи ярми учун $25,5(0,1)$, иккинчи ярми учун эса $23,4(0,1)$ га тенг.

Госсипол Шифф асосларининг Cu^{2+} , Ni^{2+} ва Co^{2+} тузлари билан металлокомплекслари олиш

Cu^{2+} , Ni^{2+} ва Co^{2+} тузлари билан госсипол Шифф асосларининг 1:2 моль нисбатда реакцияси олиб борилди ва уларнинг физик-кимёвий хоссалари ўрганилди.

Шифф асосларининг металлокомплекслари қуйидаги схема бўйича олинади:



Бу ерда **R-**: (2.1, 2.8, 2.13, 2.14, 2.21, 2.27)

Cu (II) тузининг қуйидаги лигандлар билан металлокомплекслари олинди: 2,32; 2,35; 2,37; 2,39; 2,41; 2,44.

Ni (II) тузининг қуйидаги лигандлар билан металлокомплекслари олинди: 2,31; 2,34; 2,38; 2,40; 2,42.

Co (II) тузининг қуйидаги лигандлар билан металлокомплекслари олинди: 2,33; 2,36; 2,43.

Синтез жараёнида реакция тўлиқ кетганлигини турли физик-кимёвий константаларини ўрганиш орқали аниқланди.

Госсипол Шифф асослари металлокомплексларининг тузилишини тўлиқ характерлаш учун ИҚ- ва УБ- спектрлари натижаларининг қиёсий таҳлил қилинди.

Синтез қилинган металлокомплексларнинг ИҚ-спектри (ν , cm^{-1}) таҳлил қилинганда 2966,25 да янги $-\text{N}=\text{CH}-$ боғининг валент тебранишлари ҳисобига юзага келган ютилиш максимумларининг ўзгармаганлиги, ҳамда 3479,34; 3411,77 да металлокомплексдаги координацион боғлар ҳисобига рўй берган ютилиш максимумлари кузатилди. Шунингдек, олинган металлокомплекслар спектрларида $-\text{OH}$ гуруҳининг $2740-3300 \text{ cm}^{-1}$ даги валент тебранишларини чизиқлари йўқолгани, азотетин боғларнинг $1600-1627 \text{ cm}^{-1}$ соҳадаги тебраниш частоталарининг сусайганлиги ва **M-O** боғлар учун $500-590 \text{ cm}^{-1}$ соҳада спектр чизиқларининг пайдо бўлиши кузатилди.

Металлокомплексларнинг УБ-спектри таҳлил қилинганда 216,66; 294,44; 323,87 ва 432,66 нм соҳаларидаларда ютилиш максимумлари намоён бўлиши кузатилди. Барча ўрганилган бирикмалар таркибида азотетин боғи ($\lambda_{\text{C}=\text{N}}=272 \text{ nm}$)нинг мавжудлиги, 260-300 нм соҳадаги ютилиш максимумлари кучли ва кучсиз соҳага силжиши, молекулада **M-N** координацион боғларнинг ҳосил бўлишини изоҳлайди.

Шифф асослари учун 248,71 ва 380,05 нм соҳалардаги ютилиш максимумларини йўқолиши ва 444,49 нм да кузатиладиган максимумнинг

432,66 нм га сурилиб чиқиши, металлокомплекслар таркибида координацион боғлар ҳосил бўлганлигидан далолат беради.

Барча ўрганилган модда молекуласи таркибида электронларнинг $\pi-\pi^*$ ва $n-\pi^*$ ўтишлари 330-370 нм соҳада, d-d электрон ўтишлари эса 500 нм соҳасида намоён бўлади.

1-жадвал

Ди-(бензиламин) госсиполнинг Cu^{2+} , Ni^{2+} ва Co^{2+} тузлари билан олинган металлокомплексларининг айрим физик-кимёвий константалари

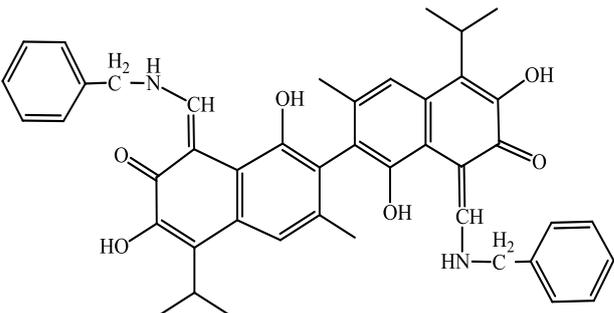
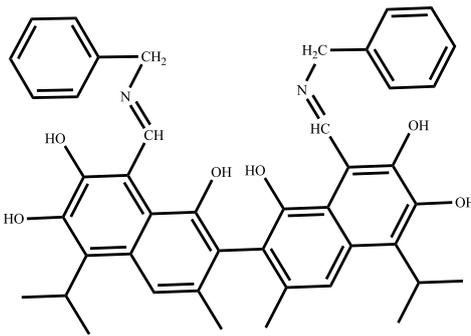
Бирикма	Эмпирик формула	Ранги	Унуми, %	Т.с., °C	-C=N	C-O	M-O	M-N
2.30	$\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$	сарик	91	257-258	1617	1333	-	-
2.41	$(\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6)_2\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	қўнғир зангори	75,3	283-284	1621	1337	519	484
2.42	$(\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6)_2\text{Ni}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	қўнғир яшил	69,4	274-275	1603	1337	577	456
2.43	$(\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6)_2\text{Co}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	қўнғир	68,7	271-272	1617	1335	530	490

Госсипол Шифф асосларини компьютер дастури асосида моделлаштириш

Синтез қилинган моддаларнинг кимёвий тузилиши компьютер ҳисоблаш дастури ёрдамида тахминий ўрганилди. Ушбу квант-кимёвий ҳисоблашлар ChemOffice дастурида, эмпирик куч майдонига тегишли молекуляр механика (MM2) усулида олиб борилди.

2-жадвал

Госсипол ҳосилаларининг компьютер ҳисоблаш натижалари

	
Stretch-Bend: -5.0909 Torsion: 4.4924 Non-1,4 VDW: -20.5631 1,4 VDW: 25.1294 Dipole/Dipole: -2.3334 Total: 27.9485 ккал/моль	Stretch-Bend: 0.0843 Torsion: -5.4564 Non-1,4 VDW: -12.9489 1,4 VDW: 26.3580 Dipole/Dipole: -2.7483 Total: 29.4221 ккал/моль

Металлокомплекслар таркибидаги металлар миқдорини аниқлаш

Органик табиатли бирикмалар таркибини ўрганишга мослаштирилган NexION 2000 (Perkin Elmer. AQSh) масс-спектрометрида таҳлил олиб борилди.

Бунда Cu^{2+} , Ni^{2+} ва Co^{2+} тузлари билан олинган металлокомплекслар таркибидаги металлар миқдорини назарий жиҳатдан ҳисоблаб, амалда беш маротаба такрорий равишда ISP-MS индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрда ўрганилди ва ўртача қийматлари статистик ҳисобланди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Ди-(бензиламин)госсиполнинг Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан олинган металлокомплекслари таркибидаги металлар миқдори

№	Металлокомплекс	Назарий %	Амалий %					Ўртача қиймати
2.41	Cu	4.39	3.95	4.11	3.87	4.29	3.98	4,040
2.42	Ni	4.07	3.86	3.93	3.72	3.98	4.00	3,898
2.43	Co	4.00	3.77	3.61	3.82	3.92	3.87	3,798

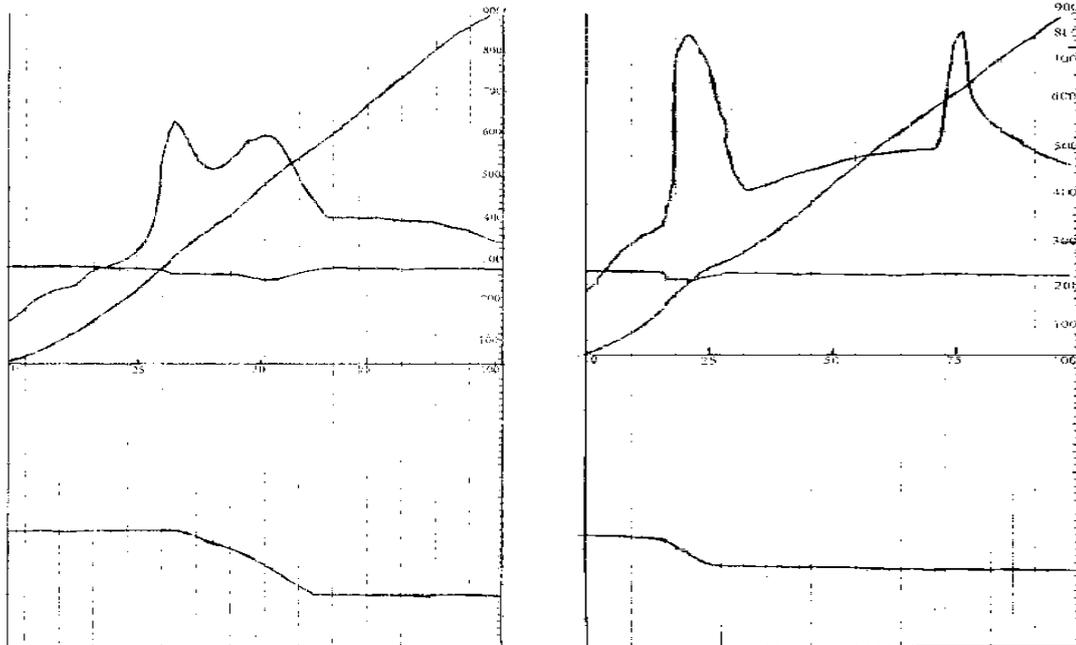
Шифф асоси ва металокомплексларининг термик анализи

Ди-(бензидин) госсиполнинг термик анализида қиздирилиш эгрлари 122, 202, 221⁰С ларда учта эндотермик эффектлар ва 349, 485, 522, 670, 818⁰С ларда бешта экзотермик эффектлар пайдо бўлди.

Бу ўзгарган эндотермик эффектларни массанинг камайиши деб тушунтирилади. 90-280⁰С ҳарорат диапазонида ТГ эгрисига асосланиб, массанинг камайиши 4.65% ни ташкил қилади. Кейинги учта экзотермик эффектларнинг юзага келиши маҳсулотларнинг интенсив парчаланиши билан боғлиқ.

280-610⁰С ҳарорат интервалидаги масса йўқолиши 95.35% га тенг. Кейинги экзотермик эффект массанинг камайишисиз давом этади. 90-900⁰С ҳарорат диапазонида умумий масса йўқолиши ТГ эгриси бўйича 100% ташкил қилган (2-расм).

Ди-(бензидин) госсипол билан Cu^{2+} тузининг 2:1 нисбатда олинган металлокомплекси термик анализ қилинганда қиздирилиш эгриси 128, 259, 297, 321, 770 ва 863⁰С ҳароратларда олти экзотермик эффектлар билан характерланади. Бунда экзотермик эффекти 40-170⁰С ҳарорат интервалида боради ва масса камайиши 9.01% ни ташкил этади. 170-320⁰С ҳарорат диапазонида иккита эгри интенсив чўққилар ҳосил бўлган. Массанинг камайиши айни ҳарорат интервалида 78.03% га тенг бўлган. Кейинги ҳарорат ошиши иккита экзотермик эффектларнинг пайдо бўлишига олиб келади. Массанинг камайиши 320-960⁰С ҳароратда ТГ эгриси бўйича 9.42% ни ташкил қилади. 40-910⁰С ҳарорат диапазонидаги умумий массанинг камайиши 96.46% ни ташкил қилади (3-расм).

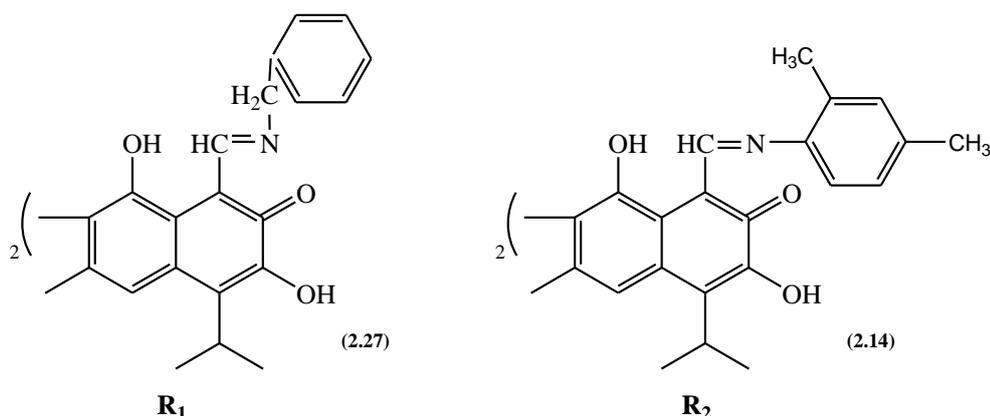


2-расм. Ди-(бензидин)госсипол(2.21) **3-расм.**Ди-(бензидин)госсипол+Cu²⁺ (2.44)

Бундан хулоса қилиш мумкинки, келтирилган намуналарнинг термик характерлари эффе́ктлар қийматлари ва оралиқ фрагментларнинг термолиз табиати бўйича кучли фарқ қилади.

Синтез қилинган айрим Шифф асослари металлокомплексларининг барқарорлик константаларини ўрганиш

Госсипол ҳосилаларининг мис, никель ва кобальт (II) тузлари билан олинган металлокомплексларининг барқарорлиги ўрганилди. Бунда бошланғич модда сифатида куйдаги Шифф асослари бензиламин госсиполиден ва 2,4-ксилидин госсиполиденлар синтез қилиб олинган (4-расм).



4-расм. R₁-госсиполиден бензиламин; R₂-госсиполиден 2,4-ксилидин

Ушбу ишда потенциометрик титрлаш усули билан азотетинлар (R₁, R₂)ларнинг диссоцияланиш константалари ва Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺ ионлари ҳосил қилган комплекс бирикмаларининг барқарорлик константалари аниқланди.

R₁ ва R₂ лигандларининг диссоцияланиш константаси ва уларнинг

ҳосил қилган комплексларининг барқарорлик константасини ҳисоблаш учун алгебрик ва энг кичик квадратлар усулларида фойдаланилди.

4-жадвал

Металлокомплекслар барқарорлик константаларининг ($K_{\text{барқ}}$) ҳисоблаш натижалари

Лигандлар	$K_{\text{барқ}}$		
	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Co^{2+}
R_1	7.27	7.12	7.06
R_2	7.18	7.11	7.03

Металлокомплексларнинг барқарорлиги металл атомининг тузилиши билан боғлиқ. Комплекс бирикманинг барқарорлик константаси металлнинг электрон тузилишига боғлиқ бўлиб, катионнинг электронга мойиллиги қанчалик катта бўлса, у шунчалик юқори, унинг ионланиш потенциали қанчалик кичик бўлса атом радиуси ҳам шунчалик кам бўлади. Комплекс бирикмаларнинг барқарорлик константаси биринчи ионланиш потенциали билан корреляцияланади.

Металлокомплексларнинг барқарорлиги лиганднинг табиатига ҳам боғлиқ бўлиб, қуйидаги кетма-кетликда ўзгаради деб аниқ айтиш мумкин:

$\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co}$. Қўшимча гуруҳ элементларининг ташқи валент қобилидаги электронлари ядро зарядининг таъсиридан заифлашади ва бу ўз навбатида ионланиш потенциалининг ортишига олиб келади. Шу сабабли Cu^{2+} иони Ni^{2+} ва Co^{2+} га нисбаттан, Ni^{2+} эса Co^{2+} га нисбатан лиганд электрон булутларини кучлироқ тортади ва боғ мустаҳкамлиги ортади.

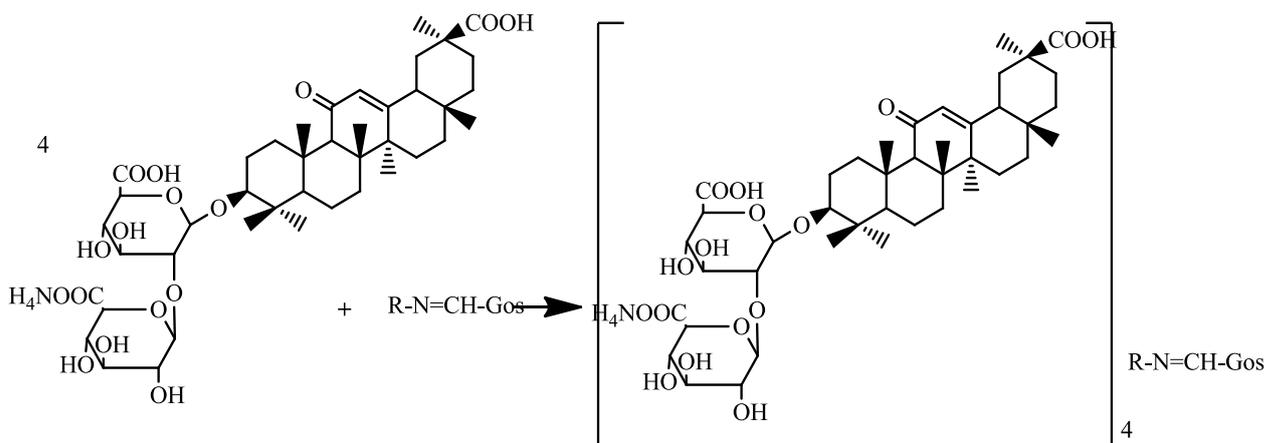
Шифф асосларининг ГКМАТ билан 1:4 нисбатдаги супрамолекуляр комплексларини олиш

Ҳозирда кўплаб илмий изланишлар ўзи ташкилланувчи йирик ва майда молекулали комплексларни олиш усуллари яратишга қаратилган. Бу комплексларда молекулалар ковалент боғлар ҳисобига эмас, балки водород боғлар ҳисобига юзага келади. Аксарият ҳолларда ковалент боғланиш бу жараённинг кўпроқ қисмини ташкил қилади.

ГК ва ГКМАТ сувда қийин эрийдиган дори воситалари билан клатратлар ҳосил қилиб, уларни сувда эрийдиган шаклга ўтказиши маълум. ГКМАТ ширинмия ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган асосий тритерпен гликозид бўлиб, қатор ноёб физик-кимёвий хусусиятларга эга ва шулардан бири унинг солубилизация қилиш хоссасидир. Шунинг учун ГКМАТ дори воситалари билан супрамолекуляр комплекслар ҳосил қилиш орқали уларнинг сувда эрувчанлигини кескин оширади, захарлилигини камайтиради ва шу билан бир қаторда таъсир қилиш самарадорлигини жуда кичик дозаларда ҳам сақлаш имкониятини беради.

ГК ва унинг тузлари ширинмия ўсимлиги илдизининг қуюқ экстракциясидан маълум усуллар бўйича олинди.

Шифф асослари билан ГКМАТнинг супрамолекуляр комплекслари куйидаги схема бўйича олинди:



Синтез қилинган барча Шифф асосларининг (2.1-2.30) ГКМАТ билан 1:4 нисбатда супрамолекуляр комплекслари олинди. Госсипол Шифф асосларининг ГКМАТ билан олинган супрамолекуляр комплексларининг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектроскопияси ёрдамида ўрганилди.

Диссертациянинг «Синтез қилинган моддаларнинг биологик фаолликлари» деб номланган учинчи бобида госсипол ҳосилалари, металл-ва ГКМАТ билан (1:4) нисбатда олинган комплексларининг биологик хоссалари баён қилинган Тадқиқотлар ЎЗР ФА академик О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти Фармокология лабораторияси к.и.х., б.ф.н. Н.Л.Выпова томонидан ўтказилган.

Препаратларнинг фаоллиги биологик усулларда, *in vivo* интакт сичқонлар тимус ва қораталокнинг ҳамда перитониал суюқликлардаги макрофагларнинг ядротутган ҳужайралари миқдорини ошириш қобилиятига қараб, 24 ва 48 соатлик динамикада препаратлар бир мартаба перорал тарзда 10 ва 25 мг/кг дозада юборилиб, иммун тизимини барқарорлаштирувчи фаоллиги ўрганилди. Ҳар бир тажрибага 5 тадан ҳар икки жинсдаги оғирлиги 20±2 г бўлган сичқонлар олинди.

2.11. ди-(п-аминобензой кислота) госсипол (Ш-1)

2.13. ди-(2,4-динитрофенилгидразин) госсипол (Ш-2)

2.15. ди-(2,5-ксилидин) госсипол (Ш-3)

2.1. ди-(3-аминопропанол-1) госсипол (Ш-4)

2.53. ди-(п-аминобензой кислота) госсипол + ГКМАТ (ШС-1)

2.55. ди-(2,4-динитрофенилгидразин) госсипол + ГКМАТ (ШС-2)

2.57. ди-(2,5-ксилидин) госсипол + ГКМАТ (ШС-3)

2.44. ди-(3-аминопропанол -1) госсипол + ГКМАТ (ШС-4)

2.32. ди-(3-аминопропанол -1) госсипол + Cu^{2+} (ШМ-4)

2.39. ди-(2,4-динитрофенилгидразин)госсипол + Cu^{2+} (ШМ-2)

Синтез қилинган 2.11, 2.13, 2.15, 2.1, 2.53, 2.55, 2.57, 2.44, 2.32 ва 2.39 бирикмалар организмнинг ўзига хос резистентлигига жавоб берувчи макрофагларга таъсири ўрганилди. Интакт сичқонларнинг перитониал

суяқликдаги макрофаглар миқдори $90+11 \cdot 10^6$ мл га тенглиги аниқланди. Мазкур бирикмалар макрофаглар миқдорига таъсирининг стимуляция индекси (СИ) кўрсаткичлари 5-жадвалда келтирилган.

5- жадвал

Макрофаглар миқдорига госсипол ҳосилалари, уларнинг металло- ва ГКМАТ билан комплексларининг таъсири ($M \pm m$; $n=5$)

Препарат-лар	Доза / тадқиқотлар вақти / макрофаглар миқдори							
	10 мг/кг				25 мг/кг			
	24 соат		48 соат		24 соат		48 соат	
	10^9 /мл	СИ	10^9 /мл	СИ	10^9 /мл	СИ	10^9 /мл	СИ
Госсипол	182±15	2,0	150±14	1,7	118±11	1,3	623±55	6,9
ГКМАТ	322±28	3,6	317±26	3,5	91±8,0	1,0	107±10	1,2
(Ш-1)	367,5±33,2	4,1	202,5±16,3	2,2	355±28,3	3,9	257,5±21,7	2,8
(Ш-2)	265±22,8	1,8	545±46,9	3,6	272,5±22,4	3,0	672,5±57,2	7,5
(Ш-3)	207,5±18,4	2,3	180±14,2	2,0	157,5±12,8	1,75	117,5±9,7	0,78
(Ш-4)	350±31,6	3,8	250±20,8	1,6	250±20,6	1,6	327,5±26,9	3,6
(ШС-1)	350±28,8	3,8	385±31,2	4,2	340±29,7	3,7	465±38,9	5,1
(ШС-2)	525±46,2	5,8	415±35,6	4,6	140±9,6	0,9	240±19,2	1,6
(ШС-3)	105±8,2	0,7	550±43,2	6,1	200±15,5	1,3	205±12,8	2,3
(ШС-4)	325±26,9	3,6	465±40,6	5,2	150±10,7	1,0	230±18,9	2,5
(ШМ-4)	25±1,0	0,3	125±10,2	1,4	36±1,7	0,4	100±5,2	1,1
(ШМ-2)	260±1,9	2,9	380±30,2	2,5	200±14,9	2,2	350±23,5	3,9

Назорат $90 \cdot 10^9$ /мл

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида синтез қилинган моддалар кораталоқнинг ЯТХ лари оғирлиги ва миқдорига таъсир этишини таққослаб, ўрганилди. Бу асосан В хужайралар бўлиб, организмнинг гуморал иммунитетига жавоб беради.

Диссертациянинг «**Шифф асослари, металло- ва супрамолекуляр комплексларни олиш шароити ва услублари**» деб номланган тўртинчи бобида тадқиқотни олиб бориш учун дастлабки моддалар, ғўза ўсимлиги илдизидан госсиполни ажратиб олиш, госсипол ҳосилалари синтези, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари ва ГКМАТ билан комплекслари олиш усуллари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

«Госсипол ҳосилаларининг турли комплекслари олиш ва биологик фаолликларини ўрганиш» мавзусидаги докторлик (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Турли вилоятлардан келтирилган пахта ўсимлиги навлари илдизларидан госсипол ажратиб олиниб, унуми, физик-кимёвий кўрсаткичлари, тузилиши УБ-, ИҚ- спектрлари ўрганилди ва олинган натижалар келгусида ғўза илдизидан госсипол олиш бўйича олиб бориладиган тадқиқотларда дастлабки маълумотлар сифатида қўллаш мумкинлигини кўрсатди.

2. Госсиполнинг бензиламин, 2,5-ксилидинлар билан ҳосил қилган

Шифф асосларини ацетонда эритиб олинган монокристалларида эритувчи молекулалари билан госсипол ҳосилалари водород боғлар ҳисобига клатратлар ҳосил қилади ва бу шуни кўрсатадики, ҳар хил эритувчиларни қўллаш натижасида моддаларнинг турли клатратларини олиш имконини беради.

3. Математик моделлаштириш дастури моддаларнинг эҳтимоллиги юқори бўлган, кимёвий тузилишини аниқлашга асосланган квант-кимёвий ҳисоблашлар, Шифф асослари (30 та) ва уларнинг d-металлар (14 та), ГКМАТ билан (30 та) олинган комплекслари ҳосил бўлишида энергиянинг камайиб бориш даражасига асосланади ва 1:4 нисбатда ГКМАТ водород боғлар ва кучли гидрофоб ўзаро таъсирлашувлар ҳисобига супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлиши тушунтириб берилади. Бу эса уз навбатида турли биологик фаол моддаларнинг сувда эрувчан комплексларини олишга имкон беради.

4. Металлокомплексларнинг барқарорлиги лиганднинг табиатига кам боғлиқ бўлиб, барқарорлик қуйидаги кетма-кетликда $Cu > Ni > Co$ ўзгариши Ирвинг-Вильямс қаторига мос келиши ва бунда қўшимча гуруҳ элементларининг ташқи валент қобиғидаги электронлари ядро зарядининг таъсиридан заифлашиб, ионланиш потенциалининг ортишига сабаб бўлиши кўрсатилди.

5. Синтез қилинган госсипол ҳосилаларининг биологик фаолликлари PASS дастурида текширилганда, тажриба усули ёрдамида олинган натижалар билан ўзаро мос келди, бу эса компьютер дастурлари ёрдамида турли ҳисоблашлар ўтказиш келажакда мақсадли ёндашувни ва қимматбаҳо реагентларни тежаш имконини беради.

6. Госсипол ҳосилалари ва уларнинг Cu^{2+} , ГКМАТ билан олинган айрим комплекслар *in vivo* усулида перитониал суюқликдаги паренхиматоз аъзолар тўқималари, макрофагларнинг миқдори, қораталоқнинг ЯТХ лари оғирлиги ва миқдорига таъсир этиши, организмнинг гуморал иммунитетига жавоб бериши аниқланди ва бу ўз навбатида иммуностимулятор табиатли дори воситаларини яратишга асос бўлади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.27.06.2017.K.01.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ХАКБЕРДИЕВ ШУХРАТ МАХРАМОВИЧ

**ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ
ГОССИПОЛА**

02.00.01 - Неорганическая химия

**02.00.06 - Биоорганическая химия
(химические науки)**

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

Ташкент -2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирован в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.3.PhD/К173

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ik-kimyو.nuuz.uz) и Информационно-образовательном портале Ziyonet (www.ziyonet.uz).

**Научный
руководитель:**

Хаитбаев Алишер Хамидович
доктор химических наук, доцент

**Официальные
оппоненты:**

Гафуров Махмуджон Бакиевич
доктор химических наук, старший
научный сотрудник

**Ведущая
организация:**

Ибрагимова Мавлуда Рўзметовна
кандидат химических наук,
Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании разового Научного совета на основе Научного совета DSc.27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (+99871) 227-12-24, факс: (+99824) 246-53-21; 246-02-24, e-mail: d.gafurova@nuu.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за № ____). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (+99871) 246-07-88, 277-12-24; факс: (+99871) 246-53-21; 246-02-24.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2019 г.).

Х.Т.Шарипов
Председатель разового научного совета
по присуждению учёной степени
д.х.н., профессор

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

Н.А.Парпиев
Председатель разового научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор., академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире с быстрым развитием фармацевтической промышленности растет потребность выделению биологически активных соединений из растений и создании эффективных безвредных лекарств. В связи с этим, химическая модификация природных соединений, создание низкодозных, водорастворимых лекарств широкого терапевтического действия, а также разработка новых технологий помощью комплексообразующих соединений имеют большое значение.

На сегодняшний день одной из главных задач в мире является создание на основе природных веществ и их производных новых лекарственных средств обладающие комплексным воздействием против бактерий и вирусов. При этом одним из важных задач химии и медицины является внедрение в медицинскую практику получение молекулярных капсул биологически активных малорастворимых в воде лекарственных препаратов с глицирризиновой кислотой (ГК) и ее солей в различных соотношениях, создание фармаконов которые проявляют желаемый эффект в низких дозах.

Особое внимание в республике уделяется разрешению проблемы по разработке и внедрению высокоэффективных препаратов на основе местного растительного сырья. В этом направлении были предприняты широкомасштабные усилия по обеспечению населения качественными лекарственными средствами, и были достигнуты определенные результаты. Определены основные задачи в Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан «Производство высококачественной готовой продукции на основе глубокой переработки местного сырья, разработка принципиально новых видов продукции и технологий, обеспечивающих тем самым конкурентоспособность отечественных товаров на внутреннем и внешнем рынке²». На основе госсипола извлеченный из хлопчатника получены лекарственные средства (против герпеса «Мегосин», против гепатита «Рагосин», против вируса «Гозалидон») используются при противовирусных и бактериальных инфекциях, вызывающих различные инфекционные заболевания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач рассмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПП-4947 «О мерах по устойчивому развитию экономики страны с использованием продукции и сырья высокого спроса» от 17 января 2018 года № ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности в Республике Узбекистан» от 3 апреля 2019 года «Дальнейшая реформа химической промышленности и ее инвестиции, изложенных в Указе № ПП-4265 «О мерах по повышению физической привлекательности» и других нормативных правовых актах, связанных с этой деятельностью.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. Химическая технология и нанотехнологии.

Степень изученности проблемы. Результаты анализа литературных данных показывают, что по госсиполу и синтезу его различных производных, синтезу солей металлов с органическими лигандами, структура, строение, реакционная способность, электронное строение, термическому анализу и биологическим свойствам были проведены и ведутся научные исследования следующими исследователями по всему миру и в нашей республике: Z.G.Wang, R.C.Morris, A.Kenar, G.V.Odell, O.O.Содиқов, А.И.Глушенкова, R.Adams, M.M.Trant, J.T.Cronin, P.Przybulski, E.P.Clark, X.A.Асланов, С.А.Ауелбеков, А.И.Исмаилов, Н.И.Барам, Л.Биктемиров, Д.Н.Далимов, Г.В.Цивадзе, К.С.Сулаймонкулов, Ю.А.Харитонов, W.C.Hamilton, M.E.Stone, Н.А.Парпиев, X.Т.Шарипов, P.S.Gentile, D.Y.Naumov, С.Н.Pominski, M.B.Abou-Donia, E.H.Мухаммаджанова, С.М.Аликулов, Б.Т.Ибрагимов, X.Исаков, А.М.Насимов, Б.Б.Умаров, X.Л.Зияев, С.А.Талипов, Ш.А.Қодирова, Ш.Ш.Даминова, З.Ч.Қодирова.

Однако синтез, структура, физико-химические свойства и биологическая активность комплексов, образующихся при взаимодействии оснований Шиффа госсипола с различными солями d-металлов и моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) в соотношении 1:4 недостаточно изучены.

По этому, синтез новых оснований Шиффа госсипола, обладающих иммуностимулирующими свойствами, разработка водорастворимых лекарственных средств на основе супрамолекулярных комплексов солей d-металлов и МАСГК обладающих широкими терапевтическими эффектами имеет научное и практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ проекта Национального университета Узбекистана ИТД-11-04 «Создание и разработка антигерпетических препаратов на основе супрамолекулярных комплексов производных госсипола» (2012-2014 гг).

Целью исследования является синтез производных госсипола и получение комплексов металлов с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , супрамолекулярных комплексов моноаммониевыми солями глицирризиновой кислоты (МАСГК), а также выявление биологической активности.

Задачи исследования:

извлечение госсипола из коры хлопчатника выращенных в разных условиях, очистка и химическая модификация госсипола с некоторыми соединениями содержащими $-\text{NH}_2$ группу;

с целью сопоставления теоретических и практических результатов биологических и физико-химических свойств синтезированных оснований Шиффа госсипола, получить комплексные соли Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и МАСГК в

соотношении 1:4;

анализировать индивидуальность, некоторые физико-химические свойства синтезированных оснований Шиффа и их комплексы с помощью ИК-, УФ-, ИСП-МС (ISP-MS), рентгеновской спектроскопии;

определение устойчивости комплексных соединений Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} с основаниями Шиффа госсипола;

проведение квантово-химических расчетов с использованием эмпирического метода (MM2) ChemOffice для изучения теоретической пространственной структуры комплексных соединений Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} с основаниями Шиффа госсипола;

сравнительное изучение влияния синтезированных веществ на количество паренхиматозных органов и макрофагов в перитонеальной жидкости, определение веществ, обладающих высокой иммуностимулирующей активностью.

Объектами исследования являются госсипол, алифатические, ароматические и гетероциклические первичные амины, соли Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , МАСГК.

Предметом исследования являются химические превращения, металло- и супрамолекулярные комплексы, структура, компьютерное моделирование, влияние на количество паренхиматозных органов и макрофагов, определение свойств индукции интерферона.

Методы исследования. При получении результатов исследования использовались фильтрация, очистка, перекристаллизация, лиофильная сушка, тонкослойная хроматография, УФ-, ИК-, масс-спектрометрия (ISP-MS), порошковый дифрактометр (XRD-6100), рентгеноструктурный анализ (РСА), квантово-химические расчеты (ChemOffice (MM2)) и биологические методы.

Научная новизна исследования заключается в:

синтезированы 30 новых оснований Шиффа госсипола с аминами различной природы (алифатической, ароматической и гетероциклической);

определено селективное влияние оснований Шиффа госсипола с бензиламином на ионы металлов Ni^{2+} и Co^{2+} ;

при определении устойчивости комплексов солей Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} с производными госсипола был доказан ряд изменений $\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co}$, который в свою очередь соответствует ряду Ирвинга-Вильямса;

определен процесс гелеобразования и мицеллообразования в водных средах водорастворимых супрамолекулярных комплексов оснований Шиффа госсипола с МАСГК.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые разработаны эффективные методы извлечения госсипола с помощью экстракции из корней хлопчатника, выращенных в разных регионах страны;

с целью теоретического и практического сравнения некоторых физико-химических и биологических свойств синтезированных оснований Шиффа госсипола, были получены комплексные соли Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и МАСГК в

соотношении 1:4;

ионы Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , содержащиеся в синтезированных металлокомплексах оснований Шиффа госсипола, были определены с помощью методов ИК-, масс-спектрометрии (ISP-MS), порошкового дифрактометра (XRD-6100) и рентгеноструктурного анализа (РТТ);

в результате исследований были синтезированы вещества влияющие на количество паренхиматозных органов и макрофагов в перитональной жидкости, обладающие высокой иммуностимулирующей активностью.

Достоверность полученных результатов современная хроматография (ТСХ), УФ-, ИК-, масс-спектрометрия (ISP-MS), порошковый дифрактометр (XRD-6100), рентгеноструктурный анализ (РСА), квантово-химические расчеты (ChemOffice (MM2)), были надежно проанализированы с использованием биологических и других методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научной значимость результатов исследования является то, что на основе госсипола синтезировано 30 новых оснований Шиффа с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими первичными аминами, на их основе получены металлокомплексы с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и супрамолекулярные комплексы с МАСГК, был выявлен переход в водорастворимое состояние, при образовании геля и мицелл.

Практическая значимость результатов исследования, впервые извлечен госсипол с помощью экстракции из корней хлопчатника, выращенных в различных регионах страны, сравнительно изучен, при изучении оснований Шиффа госсипола, его металлокомплексов с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и супрамолекулярные комплексы с МАСГК, было установлено, что некоторые синтезированные вещества влияют на количество паренхиматозных органов и макрофагов в перитональной жидкости, а также имеются вещества обладающие высокой иммуностимулирующей активностью.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов синтеза производных госсипола, получения различных соединений и изучения их свойств:

спецификации на органический реагент ди-(бензиламин) госсипол, используемый для определения ионов никеля и кобальта на экологических участках, зарегистрирована агентством «Узстандарт» (Ts 25128617-11: 2019). В результате стало возможным определение ионов никеля и кобальта с использованием нового органического реагента;

результаты анализа рентгеновской структуры ди-(бензиламин) госсипола (*2,2'-ди (1,6-дигидрокси-5-изопропил-8-метин-амино-бензил-3-метилнафталин-7-он)*), синтезированного на основе госсипола и бензиламина включен в Центральную кристаллографическую базу данных Кембриджа (Crystallography Open Database, <https://www.crystallography.net>, CCDC, 964841). Полученный результат дала возможность синтезировать вещества с схожей структурой введенные в базу;

вещества синтезированные на основе госсипола использовались в фундаментальном проекте номером Ф-6-05 на тему «Изучение механизма

действия новых производных полифенола и тритерпенов против патогенных бактерий, устойчивых к антибиотикоустойчивости» при изучении активности против патогенных бактерий (Справка Министерство высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан № 89-03-1211 от 30 марта 2019 года). В результате стала возможным создание нового иммуностимулирующего препарата.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были представлены и обсуждены на 16 научных конференциях, в том числе на 5 международных и 11 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, в том числе 8 статей, опубликованных в научных журналах, 7 статей в национальных и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторской (PhD) диссертации Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Объем диссертации 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Вводная часть обосновывает актуальность и необходимость темы диссертации, излагает цели и задачи диссертации, а также объект и предмет исследования, соответствие исследования тенденциям развития науки и технологий Республики Узбекистан, представлена научная новизна и практические результаты исследования, выявлена научная и практическая значимость результатов, предоставлена информация о внедрении результатов исследования, опубликованных работ и структура диссертации.

Первая глава диссертации, озаглавленная «**Госсипол и его физико-химические свойства (обзор литературы)**», содержит обзор литературы о структуре и биосинтезе госсипола, о производных госсипола и физико-химических особенностях их синтеза и их биологической активности.

Согласно анализу, большинство производных госсипола обладают активностью против бактерий, вирусов, опухолевых клеток и многих микроорганизмов. В результате использования надмолекулярной химии при разработке низкодозированных препаратов они превращаются в водорастворимые формы и в несколько раз повышают свою биологическую активность.

Приведены результаты исследований о металлах, образующие металлокомплексы, содержащие различные N-, O-донорные центры в окружении лиганда металлокомплексов различных азосоединений.

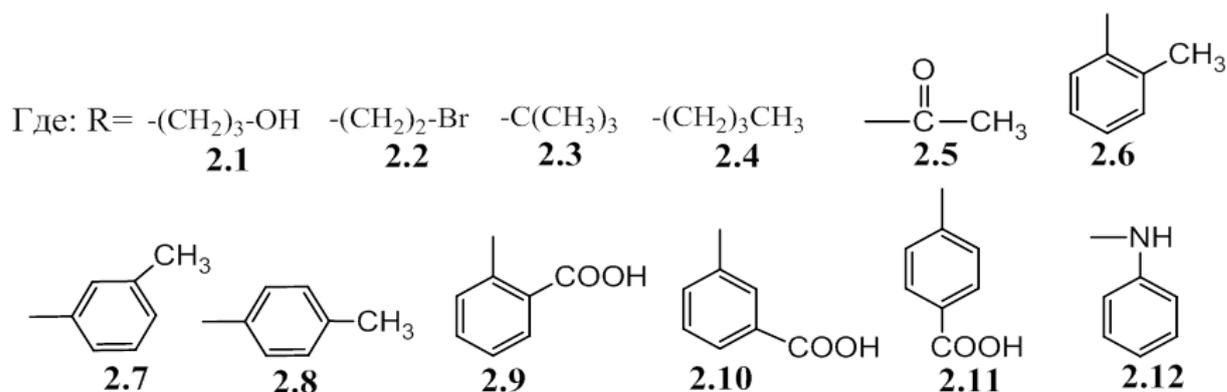
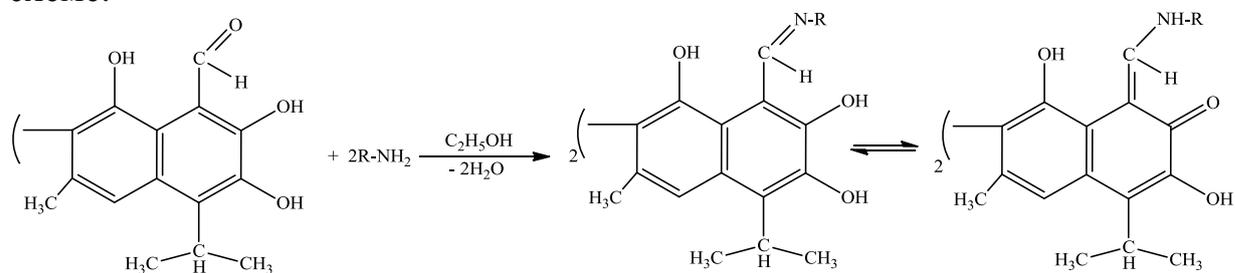
Во второй главе диссертации «**Синтез производных госсипола и получение их комплексов**», описаны выделение госсипола из корней хлопчатника, синтез оснований Шиффа аминокислот различных строений (алифатических, ароматических и гетероциклических), получение

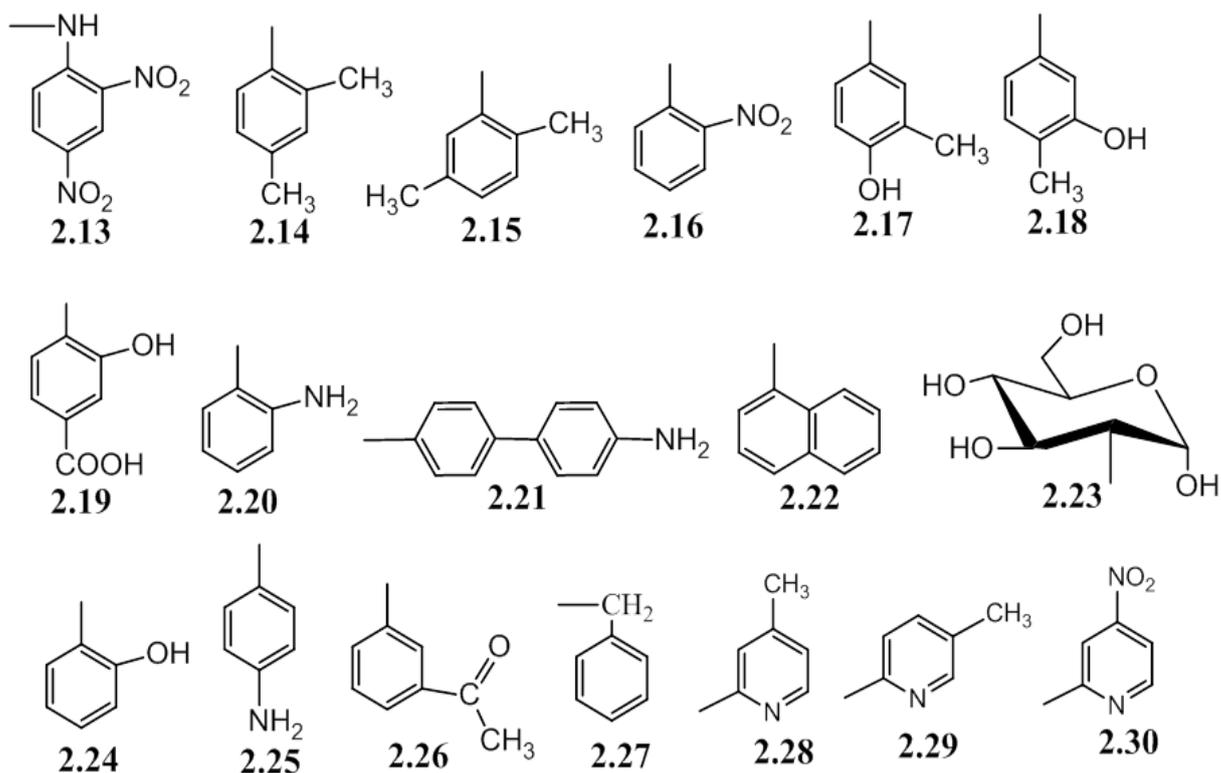
комплексов с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и МАСГК, определение их строения физико-химическими методами.

Кору корней хлопчатника, выращенной в различных регионах страны (Хорезм, Джизак, Сырдарья и Андижан) собирали после сбора урожая хлопка (ноябрь-декабрь). Госсипол из коры извлекали методом экстракции, а его выход изучали путем сравнения его физико-химических свойств. Чтобы увеличить количество госсипола в корне хлопкового растения, обрабатываемая земля должна быть сначала плодородной, а не засоленной, с умеренной влажностью воздуха и почвы, а также с агротехнической обработкой растения. Кроме изучения физико-химических параметров полученного госсипола, их структура была сравнительно изучена с помощью УФ- и ИК- спектров.

Синтез оснований Шиффа веществ образованных в результате реакции аминсоединений с госсиполом, госсипол и первичный амин берут в соотношении 1:2 моль, добавляется необходимое для полного растворения количество этилового спирта 96% и перемешивается в течение 3 часов на магнитной мешалке при температуре $70-80^{\circ}\text{C}$. Ход реакции контролируется с помощью ТСХ (тонкослойной хроматографии). Все синтезированные основания Шиффа представляют собой кристаллические вещества от желтого до коричневого цвета, нерастворимые в воде, растворимые в бензоле, ацетоне, хлороформе.

Синтез оснований Шиффа госсипола осуществляется по следующей схеме:





В качестве R-радикалов были взяты алифатические (2.1-2.5), ароматические (2.6-2.27) и гетероциклические (2.28-2.30) соединения.

Структура госсипола состоит из шести -ОН групп, двух карбонильных, двух метильных, двух изопропиловых и нафталинового кольца. В ИК-спектре этого вещества мы можем видеть частоты валентных колебаний –ОН в области 3495 см^{-1} , 3424 см^{-1} , в области между 1614 см^{-1} и 1441 см^{-1} нафталиновых колец, при $1720\text{-}1750\text{ см}^{-1}$ наблюдаются колебания (-СНО) альдегидной группы. В первичных аминах наблюдаются максимумы поглощения в области $3240\text{-}3430\text{ см}^{-1}$ сигналов группы –NH₂. В производных госсипола при $1602,8\text{-}1687,9\text{ см}^{-1}$ появляются валентные колебания групп –СН=N- и =СН-NH-.

Госсипол и его производные (главным образом основания Шиффа госсипола) легко образуют комплексы со многими полярными (только протонакцепторные группы) и неполярными соединениями. Кроме того, кватернионное исследование производных госсипола выявило полиморфизм при образовании комплексов гость-хозяин. Причина этого заключается в том, что образование клатрата зависит от термодинамических условий осаждения.

Ди-(2,5-ксилидин) госсипола растворяли в ацетоне и выращивали клатратные кристаллы. При этом кристаллы имеют состав m:n - 1:1 и кристаллизуется в пространственной группе P2₁/n. Асимметричный участок содержит одну молекулу ди-(2,5-ксилидин) госсипола и одну молекулу ацетона в общем положении.

Кристаллографические параметры монокристаллов определяли на CCD-дифрактометре Xcalibur Oxford Diffraction (CuK α -излучение, графитовый монохроматор, при комнатной температуре): кристаллы

моноклинные, пр.гр. $P2_1/n$, $C_{46}H_{48}O_6N_2 \cdot C_3H_6O$, $a=13.5738(3)\text{\AA}$, $b=12.4839(3)\text{\AA}$, $c=26.162222(5)\text{\AA}$, $\beta=98.277(2)^\circ$, $V=4651.3(4)\text{\AA}^3$, $M=843.00$, $Z=4$, $D_{\text{выч.}}=1.19\text{ г/см}^3$.

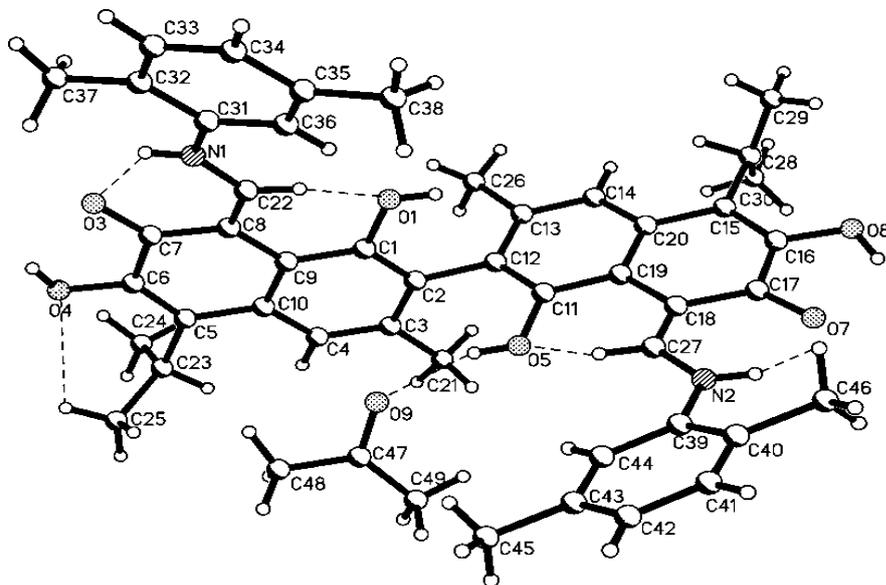


Рис-1. Конформация молекул в клатратной структуре ди-(2,5-ксилидин)госсиопола с ацетоном и нумерация атомов.

Молекулы полученного клатрата ди-(2,5-ксилидин)госсиопола с ацетоном представляют собой таутомерный энамин и представляют собой два идентичных фрагмента длиной $1,511(4)\text{\AA}$, связанные простой C(2)-C(12) связью. Благодаря этой связи молекула обладает определенной конформационной подвижностью. Значение валентных углов и межатомных расстояний в молекуле ди-(2,5-ксилидин)госсиопола мало отличается от стандартных значений. Две внутримолекулярные Н-связи N(1)-H...O(3) соединяют шестикомпонентное кольцо C(7)-C(8)-C(22)-N(1)-H...O(3) и пятикомпонентное кольцо C(6)-C(7)-O(3)...HO(4).

Такие же связи наблюдаются и во второй половине молекулы. Молекула ди-(2,5-ксилидина)госсиопола не имеет однородности нафталинового ядра, разница между среднеквадратичной плоскостью в C1-C10 больше $0,10\text{\AA}$ (атом C8), а максимальная разница для C11-C20 составляет $0,10\text{\AA}$. (Атом C18).

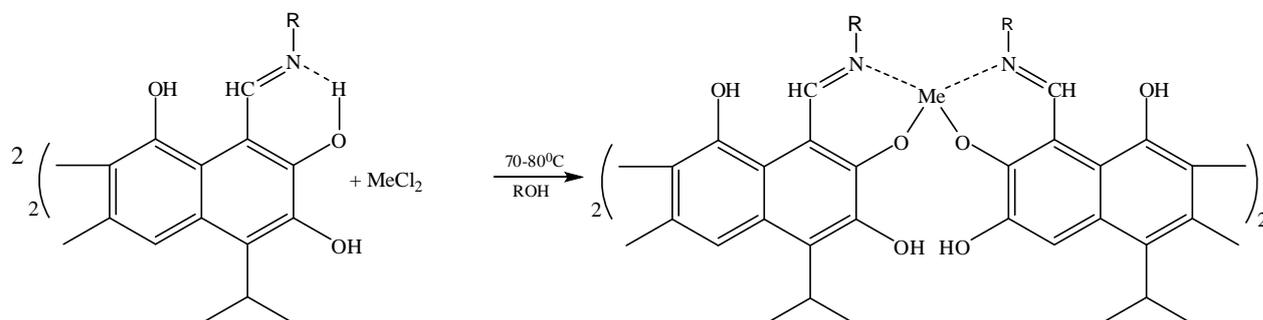
Угловое значение нафтильного ядра между плоскостями среднего квадрата составляет $88,00(03)^\circ$. Угол между плоскостями среднего квадрата нафтилового ядра и бензольным кольцом составляет $25,5(0,1)$ для первой половины молекулы и $23,4(0,1)$ для другой половины.

Получение металлокомплексов оснований Шиффа госсиопола с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+}

Проведена реакция оснований Шиффа госсиопола с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+} в соотношении 1: 2 моль и исследованы их физико-химические

свойства.

Металлокомплексы оснований Шиффа получают по следующей схеме:



Здесь: **R-**(2.1, 2.8, 2.13, 2.14, 2.21, 2.27)

Получены металлокомплексы соли **Cu(II)** с лигандами: 2,32; 2,35; 2,37; 2,39; 2,41; 2,44.

Получены металлокомплексы соли **Ni(II)** с лигандами: 2,31; 2,34; 2,38; 2,40; 2,42.

Получены металлокомплексы соли **Co(II)** с лигандами: 2,33; 2,36; 2,43.

Изучив различные физические и химические константы, определили полностью прошла ли реакция в процессе синтеза.

Проведен сравнительный анализ результатов ИК- и УФ- спектров для полной характеристики структуры комплексов металлов оснований Шиффа госсипола.

При анализе ИК- спектров синтезированных комплексов металлов при $2966,25 \text{ см}^{-1}$ максимумы поглощения, обусловленные валентными колебаниями новой связи $-\text{N}=\text{CH}-$, не изменились и при $3479,34$; в области $3411,77 \text{ см}^{-1}$ наблюдались максимумы поглощения координационных связей металлокомплексов. В спектрах полученных металлокомплексов линии валентных колебаний группы $-\text{OH}$ (область $2740-3300 \text{ см}^{-1}$) не наблюдались и частота колебаний азометиновой связи (диапазон $1600-1627 \text{ см}^{-1}$) уменьшились; появились полосы поглощения для связи **M-O** в области $500-590 \text{ см}^{-1}$.

При анализе УФ- спектра металлокомплексов, наблюдались максимумы поглощения при $216,66$; $294,44$; $323,87$; $432,66 \text{ нм}$. Наличие связи азометина ($\lambda_{\text{C}=\text{N}} 272 \text{ нм}$) объясняет, что переход максимумов поглощения в области $260-300 \text{ нм}$ в сильное и слабое области, показывает образование координационной связи **M-N** в молекуле.

Максимумы поглощения основания Шиффа при $248,71$; $380,05 \text{ нм}$ в спектре металлокомплекса не наблюдаются; максимум поглощения при $444,49 \text{ нм}$ основания Шиффа в спектре металлокомплекса сдвинут в область $432,66 \text{ нм}$ это свидетельствует об образовании координационных связей.

Переходы электронов $\pi-\pi^*$ и $n-\pi^*$ в молекуле дают максимумы при $330-370 \text{ нм}$, d-d переходы в области больше 500 нм .

Таблица-1

**Некоторые физико-химические константы металлокомплексов
ди-(бензиламин) госсипола Cu^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+} солями**

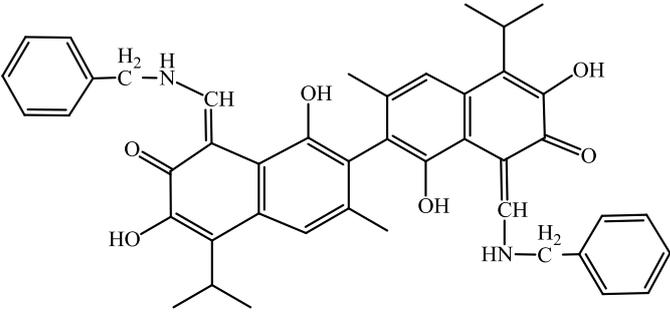
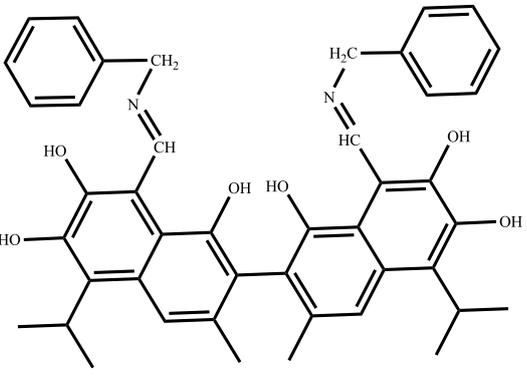
Соединение	Молекулярная формула	Цвет	Выход	$T_{\text{с}}^{\circ}\text{C}$	-C=N	C-O	M-O	M-N
2.30	$\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$	жёлтый	91	257-258	1617	1333	-	-
2.41	$(\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6)_2\text{Cu}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Тёмно-синий	75,3	283-284	1621	1337	519	484
2.42	$(\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6)_2\text{Ni}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Тёмно-зелёный	69,4	274-275	1603	1337	577	456
2.43	$(\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6)_2\text{Co}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Коричневый	68,7	271-272	1617	1335	530	490

Компьютерное моделирование оснований Шиффа госсипола

Химическая структура синтезированных веществ была сравнительно изучена с помощью компьютерных вычислений. Эти квантово-химические расчеты были выполнены в программном обеспечении ChemOffice с использованием метода эмпирического силового поля молекулярной механики (MM2).

Таблица-2

Результаты компьютерных вычислений производных госсипола

	
Stretch-Bend: -5.0909 Torsion: 4.4924 Non-1,4 VDW: -20.5631 1,4 VDW: 25.1294 Dipole/Dipole: -2.3334 Total: 27.9485 ккал/моль	Stretch-Bend: 0.0843 Torsion: -5.4564 Non-1,4 VDW: -12.9489 1,4 VDW: 26.3580 Dipole/Dipole: -2.7483 Total: 29.4221 ккал/моль

Определение содержания металлов в металлокомплексах

Анализы проводились в масс-спектрометре NexION 2000 (Perkin Elmer, США) адаптированный для изучения состава органических соединений.

В то же время содержание металлов в комплексах металлов, полученных с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+} было теоретически исследовано пять раз на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой ISP-MS, и средние значения были рассчитаны статистически. Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица-3

Содержание металлов в комплексах ди-(бензиламин)госсипола, полученных с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+}

№	Металлокомплекс	Теоретический %	Практический %					Среднее значение
2.41	Cu	4.39	3.95	4.11	3.87	4.29	3.98	4,040
2.42	Ni	4.07	3.86	3.93	3.72	3.98	4.00	3,898
2.43	Co	4.00	3.77	3.61	3.82	3.92	3.87	3,798

Термический анализ металлокомплексов основания Шиффа

Термический анализ ди-(бензидин) госсипола имеет три эндотермических эффекта при 122, 202, 221°C и пять экзотермических эффектов при 349, 485, 522, 670 и 818°C.

Этот измененный эндотермический эффект объясняется потерей массы. На основе кривой ТГ потеря массы составляет 4,65% в диапазоне температур 90-280°C. Следующие три экзотермических эффекта обусловлены интенсивным разложением продуктов.

Потеря массы в интервале температур 280-610°C составляет 95,35%. Следующий экзотермический эффект будет продолжаться без уменьшения массы. Общая потеря массы в диапазоне температур 90-900°C составила 100% на кривой ТГ (рис.2).

Термический анализ соединения металлокомплекса, полученного ди-(бензидин) госсиполом с соотношением соли Cu^{2+} 2:1, характеризуется шестью экзотермическими эффектами при температурах 128, 259, 297, 321, 770 и 863°C. При этом экзотермический эффект находится в интервале температур 40-170°C, а потеря массы составляет 9,01%. В диапазоне температур 170-320°C наблюдаются два изогнутых интенсивных пика. Потеря массы составила 78,03% в том же температурном диапазоне. Последующее повышение температуры приводит к образованию двух экзотермических эффекта. Потеря массы составляет 9,42% на кривой ТГ при температуре 320-960°C. Общая потеря массы в интервале температур 40-910°C составляет 96,46% (рисунок 3).

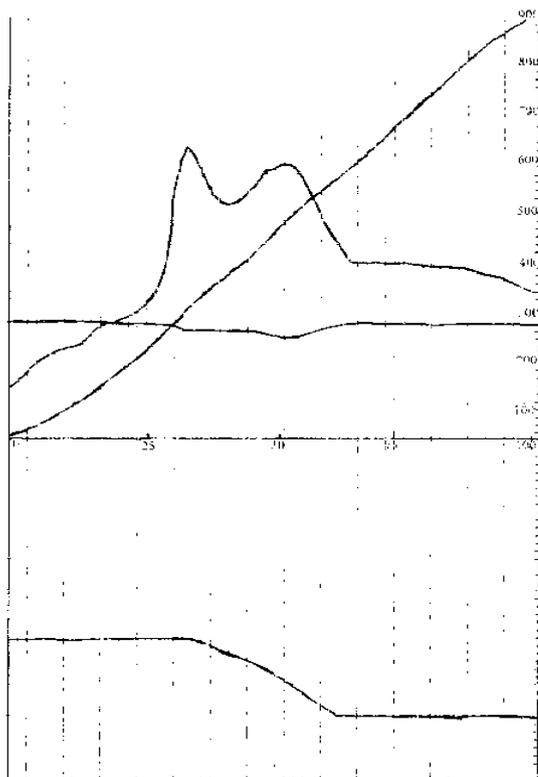


Рис-2. Ди-(бензидин)госсипол (2.21)

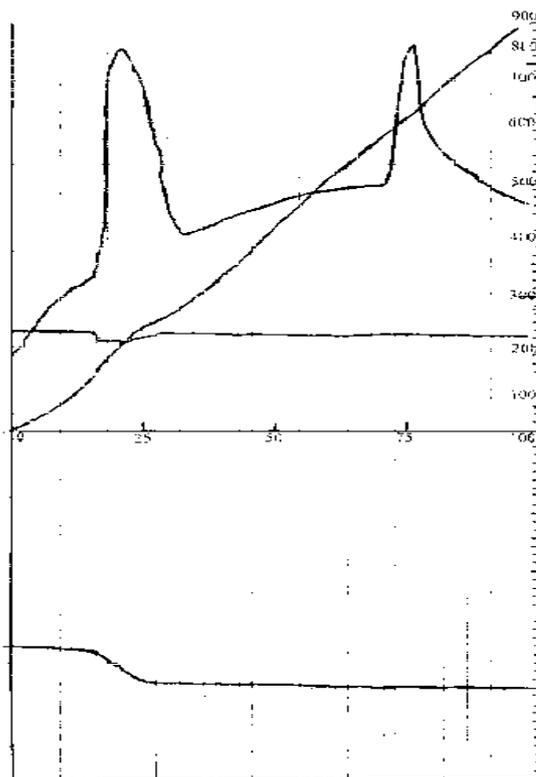


Рис-3. Ди-(бензидин)госсипол+Cu²⁺ (2.44)

Из этого можно сделать вывод, что термические свойства представленных образцов сильно различаются по значениям эффекта и термической природе промежуточных фрагментов.

Исследование констант устойчивости некоторых синтезированных металлокомплексов оснований Шиффа

Изучена стабильность металлокомплексов производных госсипола, полученных с солями меди, никеля и кобальта (II). В качестве исходного вещества были синтезированы следующие основания Шиффа - бензиламин госсиполиден и 2,4-ксилидин госсиполиден (рисунок 4).

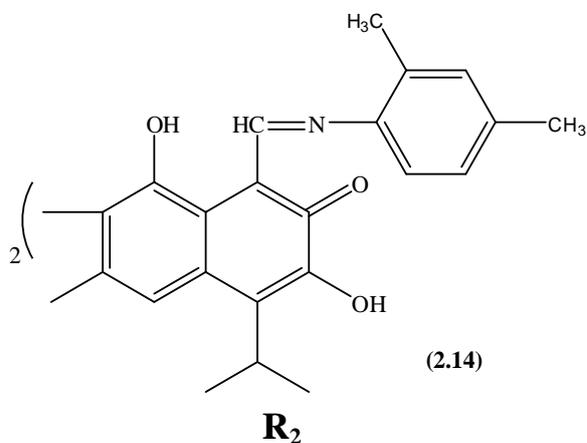
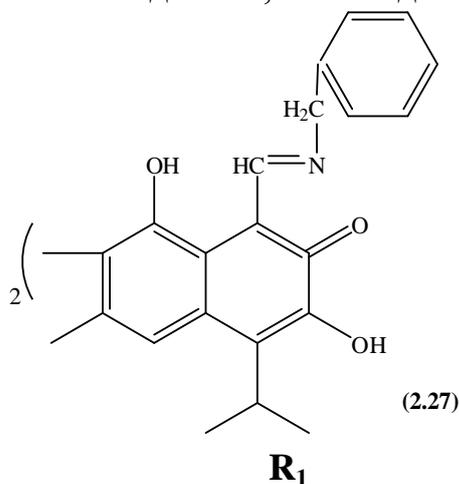


Рис-4. R₁-госсиполиден бензиламин;

R₂-госсиполиден 2,4-ксилидин

В настоящей работе константы диссоциации азометинов (R_1 , R_2) и константы устойчивости комплексных соединений, образованных ионами Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , определяли методом потенциометрического титрования. Для расчета константы диссоциации лигандов R_1 и R_2 и констант устойчивости их комплексов использовались методы алгебраического метода и метод наименьших квадратов.

Таблица-4

Результаты расчётов констант устойчивости металлокомплексов ($K_{уст}$)

Лиганды	$K_{уст.}$		
	Cu^{2+}	Ni^{2+}	Co^{2+}
R_1	7.27	7.12	7.06
R_2	7.18	7.11	7.03

Стабильность металлокомплексов обусловлена структурой атома металла. Стабильность комплексного соединения зависит от электронной структуры металла, чем выше склонность катиона к электрону, тем меньше его потенциал ионизации и тем меньше атомный радиус. Константы устойчивости комплексных соединений коррелируют с первым потенциалом ионизации.

Стабильность металлокомплексов сильно зависит от природы лиганда. Можно с уверенностью сказать, что стабильность изменяется в следующей последовательности $Cu > Ni > Co$. Электроны элементов подгруппы во внешней валентной оболочке ослабляются действием заряда ядра, что, в свою очередь, приводит к увеличению потенциала ионизации. Следовательно, ион Cu^{2+} сильнее Ni^{2+} и Co^{2+} , а Ni^{2+} сильнее притягивает лигандные электронные облака, чем Co^{2+} и прочность связи увеличивается.

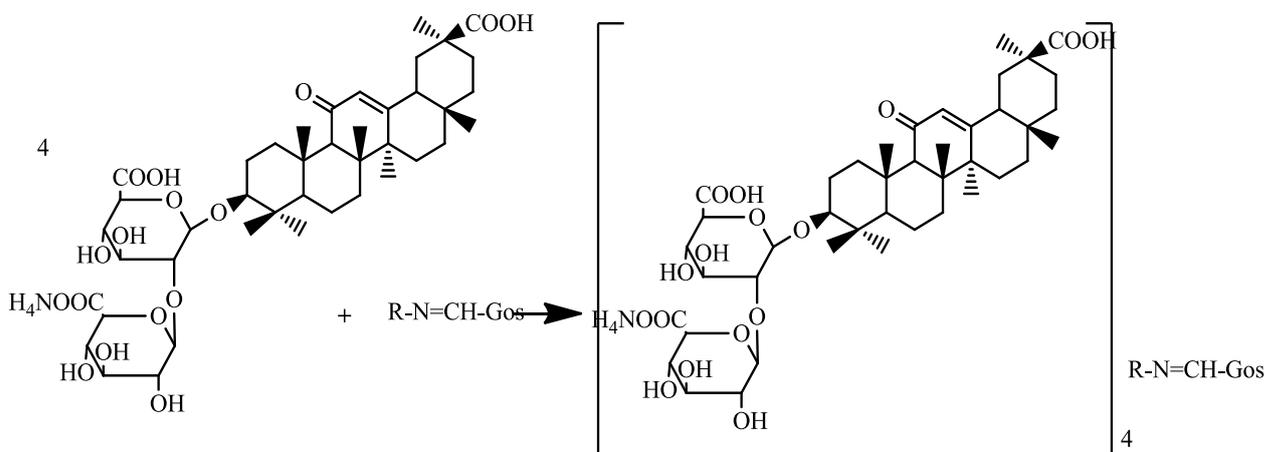
Получение супрамолекулярных комплексов оснований Шиффа с ГКМАТ в соотношении 1:4

В настоящее время многие научные исследования направлены на развитие методов получения самоорганизующихся крупных и малых молекулярных комплексов. Молекулы в этих комплексах образуются за счёт водородных связей, а не ковалентных связей. В большинстве случаев ковалентная связь является основной частью этого процесса.

Известно, что ГК и МАСГК образуют клатраты с труднорастворимыми в воде лекарственными средствами и превращают их в водорастворимые формы. МАСГК является основным тритерпеновым гликозидом, выделенным из корня растения солодки, и обладает рядом уникальных физико-химических свойств, одним из которых является его солубилизация. Следовательно, МАСГК значительно повышает их растворимость в воде, образуя супрамолекулярные комплексы с лекарственными средствами, снижая их токсичность и в то же время поддерживая эффективность лекарственного средства в очень малых дозах.

ГК и его соли были получены из некоторых экстрактов жидкого экстракта из корня солодки.

Супрамолекулярные комплексы МАСГК с основаниями Шиффа были получены по следующей схеме:



Супрамолекулярные комплексы МАСГК с соотношением 1:4 были получены со всеми синтезированными основаниями Шиффа (2.1-2.30). Структуру супрамолекулярных комплексов оснований Шиффа Госсипола, полученных из МАСГК, определяли методом ИК- и УФ-спектроскопии.

Третья глава диссертации, озаглавленная «**Биологическая активность синтезированных веществ**», описывает производные госсипола, биологические свойства комплексов, полученных в соотношении металлов и МАСГК (1: 4). Исследования проводились в лаборатории Фармакологии института Биоорганической химии АН РУз им. академика О.С.Садыкова, младшим научным сотрудником, к.б.н. Выповой Н.Л.

Лекарственную активность исследовали биологическими методами, *in vivo* интактных мышах по способности увеличивать количество ядродержащих клеток тимуса и слезёнки, а также клеток макрофагов в перитонеальной жидкости, препараты были введены в разовой дозе по 10 и 25 мг/кг с динамикой 24 и 48 ч, изучали укрепляющую активность иммунной системы. В каждой точке было взято 5 мышей обоего пола и с весом 20 + 2 г.

2.11. Ди-(*p*-аминобензойкислота) госсипол (Ш-1)

2.13. Ди-(2,4-динитрофенилгидразин) госсипол (Ш-2)

2.15. Ди-(2,5-ксилидин) госсипол (Ш-3)

2.1. Ди-(3-аминопропанол-1) госсипол (Ш-4)

2.53. Ди-(*p*-аминобензой кислота) госсипол + МАСГК (ШС-1)

2.55. Ди-(2,4-динитрофенилгидразин) госсипол + МАСГК (ШС-2)

2.57. Ди-(2,5-ксилидин) госсипол + МАСГК (ШС-3)

2.44. Ди-(3-аминопропанол -1) госсипол + МАСГК (ШС-4)

2.32. Ди-(3-аминопропанол -1) госсипол + Cu²⁺ (ШМ-4)

2.39. Ди-(2,4-динитрофенилгидразин) госсипол + Cu²⁺ (ШМ-2)

Исследовано влияние синтезированных соединений 2.11, 2.13, 2.15, 2.1, 2.53, 2.55, 2.57, 2.44, 2.32 и 2.39 на макрофаги, ответственные за специфическую резистентность организма. Было обнаружено, что макрофаги

в перитональной жидкости у инфицированных мышей составляют $90+11 \cdot 10^6$ мл. В таблице 5 приведень (ИС) индекса стимуляции влияния этих соединений на количество макрофагов.

Таблица-5

Влияние производных госсипола, их металло- и МАСГК комплексов на количество макрофагов ($M \pm m$; $n=5$)

Препараты	Доза / время исследований / количество макрофагов							
	10 мг/кг				25 мг/кг			
	24 час		48 час		24 час		48 час	
	10^9 /мл	ИС	10^9 /мл	ИС	10^9 /мл	ИС	10^9 /мл	ИС
Госсипол	182±15	2,0	150±14	1,7	118±11	1,3	623±55	6,9
МАСГК	322±28	3,6	317±26	3,5	91±8,0	1,0	107±10	1,2
(Ш-1)	367,5±33,2	4,1	202,5±16,3	2,2	355±28,3	3,9	257,5±21,7	2,8
(Ш-2)	265±22,8	1,8	545±46,9	3,6	272,5±22,4	3,0	672,5±57,2	7,5
(Ш-3)	207,5±18,4	2,3	180±14,2	2,0	157,5±12,8	1,75	117,5±9,7	0,78
(Ш-4)	350±31,6	3,8	250±20,8	1,6	250±20,6	1,6	327,5±26,9	3,6
(ШС-1)	350±28,8	3,8	385±31,2	4,2	340±29,7	3,7	465±38,9	5,1
(ШС-2)	525±46,2	5,8	415±35,6	4,6	140±9,6	0,9	240±19,2	1,6
(ШС-3)	105±8,2	0,7	550±43,2	6,1	200±15,5	1,3	205±12,8	2,3
(ШС-4)	325±26,9	3,6	465±40,6	5,2	150±10,7	1,0	230±18,9	2,5
(ШМ-4)	25±1,0	0,3	125±10,2	1,4	36±1,7	0,4	100±5,2	1,1
(ШМ-2)	260±1,9	2,9	380±30,2	2,5	200±14,9	2,2	350±23,5	3,9

Контроль $90 \cdot 10^9$ /мл

На следующем этапе исследования синтезированные вещества были изучены путем сравнения их влияния на величину и количество ядросодержащих клеток (ЯСК) селезёнки. В основном это В-клетки, которые реагируют на гуморальную иммунную систему организма.

Увеличение количества ЯСК у селезёнки наблюдалось при инъекции (Ш-1)

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Основы Шиффа, условия и методы получения металло- и супрамолекулярных комплексов**», представлены исходные вещества для исследования, методы выделения госсипола из корней хлопчатника, синтез производных госсипола, методы получения комплексов с солями Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и МАСГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведённых исследований по докторской (PhD) диссертации на тему «Получение различных комплексов производных госсипола и изучение биологической активности» представлены следующие выводы:

1. Госсипол был выделен из корней хлопчатника выращенных в разных регионах, были изучены выход, физико-химические характеристики, строения, УФ-, ИК-спектры, полученные результаты в последующем могут использоваться в качестве исходных данных при проведении исследований по выделению госсипола из корней хлопчатника.

2. При изучении монокристаллов оснований Шиффа госсипола с бензиламином, 2,5-ксилидином при растворении в ацетоне было определено что молекулы растворителя с производными госсипола образует клатраты за счёт водородных связей, полученные результаты показывают, что использовани различных растворителей позволяет получать разные клатраты вещества.

3. Программа математического моделирования основана на квантово-химических расчетах для определения химического строения веществ с высокой вероятностью, в зависимости уменьшении энергетического уровня оснований Шиффа (30 шт) и их комплексов с d-металлами (14 шт) и МАСГК (30 шт) при соотношении $n=1:4$ объясняет образование супрамолекулярных комплексов с МАСГК за счёт водородных связей и сильных гидрофобных взаимодействий. Это в свою очередь позволяет получать водорастворимые комплексы различных биологически активных веществ.

4. Устойчивость металлокомплексов слабо зависит от природы лиганда, устойчивость изменяется в следующей последовательности $Cu > Ni > Co$, который в свою очередь соответствует ряду Ирвинга-Вильямса, электроны во внешней валентной оболочке элементов побочных подгрупп ослабляются действием заряда ядра, что, в свою очередь, приводит к увеличению потенциала ионизации.

5. Исследование биологической активности синтезированных производных госсипола с использованием программного обеспечения PASS, показало, что полученные результаты полностью согласуются с результатами, полученными экспериментальными методами, а это, в свою очередь, позволяет использовать различные вычисления с компьютерными программами для будущих целевых подходов и экономии ценных реагентов.

6. Сравнительным изучением было определено влияние производных госсипола и их комплексов, полученных с Cu^{2+} , МАСГК *in vivo* на ткани паренхиматозных органов, количество макрофагов, на массы и количества ЯСК селезёнки, был выявлен ответ гуморальному иммунитету организма и это служит основанием для создания иммуностимуляторных лекарственных средств.

**ONCE-ONLY SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.K.01.03
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

KHAKBERDIYEV SHUKHRAT MAKHRAMOVICH

**CHLORACETYLATION OF METHOXYPHENOLS AND SYNTHESISSES
ON THE BASE OF CHLORACETYL DERIVATIVES**

**02.00.01–Inorganic chemistry
02.00.10–Bioorganic chemistry
(chemical sciences)**

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

Tashkent-2019

The title of the doctoral of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration under number of B2019.3.PhD/K173 .

The dissertation has been carried out at the National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek.

The abstract of dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Scientific Council (www.ik-kimyo.nuuz.uz) and on the Information and educational portal «ZiyoNET» (<http://www.ziynet.uz>).

Scientific consultant:

Khaitbayev Alisher Khamidovich
Doctor of Chemical Sciences, Dos

Official opponents:

Gafurov Mahmudjan Bakiyevich
Doctor of Chemical Sciences, Senior
Researcher

Ibragimova Mavluda Ruzmetovna
Condi of Chemical Sciences,

Leading organization:

Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense of the dissertation will on "____" _____ 2019 at ____ at a meeting of the one-time Scientific Council at Scientific Council DSc 27.06.2017.K.01.03 at the National university of Uzbekistan. (Address: 100174, Tashkent, street Universitetical 4. Chemical faculty of the National University of Uzbekistan. Ph.: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: : d.gafurova@nuu.uz).

The dissertation has been registreded at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №____ (Address: 100174, 4 University street, Tashkent, National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation sent out on «__» _____ 2019
(Mailing report is registered under №____ dated «____» _____ 2019)

Kh. Sharipov

Chairman of once-only Scientific Council for awarding
the scientific degree of Doctor of Sciences; Doctor of
Chemical Sciences, Professor

D. Gafurova

Scientific Secretary of once-only Scientific Council for
awarding the scientific degree of Doctor of Sciences,
Doctor of Chemical Sciences

N.Parpiyev

Chairman of once-only Scientific Seminar under of
once-only Scientific Council for awarding the scientific
degree of Doctor of Sciences, Doctor of Chemical
Sciences, Professor, Academic

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is to modify gossypol with different primary amines, to study physicochemical constants, to obtain supramolecular complexes of gossypol derivatives based on gossypol metal complexes with Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} salts and monoammonium salts of glycyrrhizin acid (MASGA), to determine immunostimulatory properties.

The objects of the research work are gossypol, aliphatic, aromatic and different heterocyclic primary amines, salts containing Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , monoammonium salts of glycyrrhizin acid (MASGA) and gossypol modification products.

The scientific novelty of thesis is as followings:

as a result of the synthesis of 30 new Schiff bases of gossypol with primary amines (aliphatic, aromatic and heterocyclic) which have various nature, the formation of di-substituted derivatives was determined;

the selective properties of the Schiff base of gossypol with benzylamine with respect to the metals Ni^{2+} and Co^{2+} were determined;

investigated the stability of metal complexes of the synthesized Schiff bases with salts Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} and found that the stability constant of the complexes correspond to the series $\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co}$;

the mechanisms of gel formation in aqueous media and critical micelle concentration in water-soluble supramolecular complexes are determined; Schiff bases of gossypol with monoammonium salts of glycyrrhizin acid (MASGA) are found.

Implementation of the research results. Based on the proposals for the synthesis of gossypol derivatives isolated from local cotton and its modification in different ways:

an organic reagent immobilized with di- (benzylamine) gossypol was recommended for the determination of nickel and cobalt ions in environmental objects as a retaining sorbent (TS organization standard, Ts 25128617-11: 2019, approved by UzStandard Agency);

the molecular and crystalline structure of di-benzylaminogossypole ((2,2'-di(1,6-dihydroxy-5-isopropyl-8-methine-amino-benzyl-3-methylnaphthalene-7-)), synthesized based on gossypol and benzylamine, was determined. The results were studied using x-ray diffraction analysis (*Acta Crystallographica Section E*. 2013. 69. Published articles in the journal 1626-1627 in *Crystallography Open Database*);

Synthesized substances based on gossypol were used to determine the activity of pathogenic bacteria in the fundamental project F-6-05 "Studying the mechanism of action of new derivatives of polyphenols and triterpenoids against pathogenic bacteria resistant" (Ministry of Higher and Secondary Special Education 30 March, 2019 Reference No. 89-03-1211). Results allowed the creation of a new immunostimulant drug.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of references and applications. The volume of the thesis is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; part I)

1. Хақбердиев Ш.М., Отажонова З.С., Хаитбоев А.Х., Далимов Д.Н. Техник ўсимлик-пахта таркибидан госсипол моддасини ажратиб олиш // ЎзМУ хабарлари –Тошкент, 2012. -№3/1, –Б. 117-121. (02.00.00; № 12);

2. Далимов Д.Н., Хақбердиев Ш.М., Маманазарова Н., Хаитбоев А.Х., Талипов С.А., Ибрагимов А.Б. Синтез азометиновых производных госсипола с ароматическими аминосоединениями // Вестник НУУз. – Ташкент, 2012. -№3/1, –С. 203-207. (02.00.00; № 12);

3. Тошев Ҳ.С., Хақбердиев Ш.М., Хаитбоев А.Х., Далимов Д.Н. Аминопридинлар асосида госсиполнинг янги ҳосилалари синтези // ЎзМУ хабарлари –Тошкент, 2012. -№3/1, –Б. 232-236. (02.00.00; № 12);

4. Ибрагимов А.Б., Хаитбаев А.Х., Талипов С.А., Ашуров Ж.М., Хақбердиев Ш.М., Далимов Д.Н. Строение клатрата ди-(о)-толуидингоссипола с 1,4-диоксаном // Ўзбекиский химический журнал – Тошкент, 2013. -№2, -С. 8-11. (02.00.00; № 6);

5. Хақбердиев Ш.М., Далимов Д.Н., Хаитбоев А.Х., Выпова Н.Л. Госсипол ҳосилалари, супрамолекуляр комплекслари синтези ва уларнинг макрофаглар микдорига таъсири // Ўзбекистон кимё журналари – Тошкент, 2013. -№6, -Б. 9-12. (02.00.00; № 6);

6. Хақбердиев Ш.М., Талипов С.А., Ибрагимов А.Б., Далимов Д.Н. Строение клатрата ди-2.5 ксилидингоссипола с ацетоном // Доклады академии наук Республики Узбекистан – Ташкент, 2013. -№5, -С. 43-46. (02.00.00; № 8);

7. Sh. M. Hakberdiev, S. A. Talipov, D. N. Dalimov and V. T. Ibragimov. 2,2-Bis{8-(benzylamino)methylidene]-1,6-dihydroxy-5-isopropyl-3-ethylnaphthalen-7(8H)-one} // Acta Crystallographica Section E69, 2013. o1626-o1627. (№40, Research Gate. IF- 0.36).

8. Хақбердиев Ш.М., Далимов Д.Н., Выпова Н.Л. Госсипол ҳосилалари, металл- ва супрамолекуляр комплекслари синтези, уларнинг биологик фаоллиги // ЎзМУ хабарлари - Тошкент, 2015. -№3/1, -Б. 204-207. (02.00.00; № 12);

II бўлим (II часть; part II)

9. Хақбердиев Ш.М., Хаитбоев А.Х., Хаитбоев Х.Х., Долимов Д.Н. Компьютерное моделирование строения металлокомплекса азометинивого производного госсипола с *n*-толуидином // “Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в республике Каракалпакистан”. –Нукус. 2011. -С. 58-59.

10. Хақбердиев Ш.М., Маманазарова Н.Ф., Сарабеков А.Т. Определение основности некоторых азометиновых производных госсипола // “Программа и тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова”. –Ташкент. 2011. -С. 98.

11. Хакбердиев Ш.М., Маликова М.Х., Тошев Х.С., Хаитбоев А.Х., Долимов Д.Н. Синтез металокомплексов оснований Шиффа госсипола // “Программа и тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова”. –Ташкент. 2011. -С. 72.

12. Хуррамова Ф.Н., Тошев Х.С., Хамраева З.Т., Хакбердиев Ш.М. Госсиполнинг айрим алифатик аминобирикмалар билан ҳосил қилган Шифф асослари асосида металакомплекс синтез қилиш // ЎзМУ, “Кимё муамолари ёш олимлар нигоҳида”. –Тошкент. 2012. –Б. 103-104.

13. Қаландарова М.М., Тошев Х.С., Хакбердиев Ш.М. Госсиполнинг ациклик аминобирикмалар асосида янги ҳосилалари синтези // ЎзМУ, “Кимё муамолари ёш олимлар нигоҳида”. –Тошкент. 2012. –Б. 126-127.

14. Маманазарова Н.Ф., Сарабеков А.Т., Хакбердиев Ш.М. Госсиполнинг ароматик бирикмалар асосида янги ҳосилалари синтези // ЎзМУ, “Кимё муамолари ёш олимлар нигоҳида”. –Тошкент. 2012. –Б. 128-129.

15. Хамраева З.А., Тошев Х.С., Хакбердиев Ш.М., Хуррамова Ф.Н. Госсиполнинг азометин ҳосилаларининг металокомплексларини олиш // ЎзМУ, “Кимё муамолари ёш олимлар нигоҳида”. –Тошкент. 2012. –Б. 157-159.

16. Хаитбоев А.Х., Хакбердиев Ш.М., Тошев Х.С., Долимов Д.Н., Зайнуддинов У.Н., Эрмухамбетова Р.А. Структура и состояние азометинового производного госсипола с бензидином // Международной научно-практической конференции “Приоритетные направления развития науки и образования: Будущее и стратегия” посвященной 70-летию президента Казахского университета дружбы народов, академика, доктора химических наук, профессора Абдумусы Муратовича Куватбекова. –Казахстан. 2012. -С. 246-249.

17. Хакбердиев Ш.М., Хуррамова Ф.Н. Госсипол ҳосилаларининг Ni ва Cu тузлари билан металлокомплексларини олиш // Табиий бирикмалардан кишлоқ хужалигида фойдаланиш истиқболлари республика илмий-амалий анжумани материаллари. –Гулистон. 2013. –Б. 76-77.

18. Хуррамова Ф.Н., Хаитбоев А.Х., Хакбердиев Ш.М. Госсипол ҳосилаларининг металлокомплексларини олиш // Кимё фанининг долзарб муаммолари. –Тошкент. 2013. –С. 80-82.

19. Хакбердиев Ш.М., Долимов Д.Н. Госсипол ҳосилалари, супрамолекуляр комплекслари синтез ива уларнинг биологик фаоллиги // Кимё фанининг долзарб муаммолари. –Тошкент. 2013. –С. 82-84.

20. Хакбердиев Ш.М., Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Камолова М.У. Госсипол ҳосилалари, супрамолекуляр комплексларининг ядротутган хужайраларга таъсири // Каракалпакский государственный университет, “Проблемы рационального использования и охрана биологических ресурсов южного приаралья” -Нукус. 2014. -С. 61-62.

21. Хакбердиев Ш.М., Талипов С.А., Имомова Д.А., Яхшиева Х.Ш., Раимқулов З.Р. Госсиполнинг бензиламин билан реакцияси ва унинг тузулиши // Каракалпакский государственный университет, “Проблемы

рационального использования и охрана биологических ресурсов южного приаралья” -Нукус. 2014. -С. 63-64.

22. Хакбердиев Ш.М., Далимов Д.Н., Хаитбоев А.Х. Госсипол ҳосилалари синтези, Ni тузи ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари // ЎзМУ, “Ўзбекистонда табиий брикмалар кимёсининг ривожига ва келажига”, Илмий-амалий конференцияси материаллари. – Тошкент. 2016. –Б. 125-126.

23. Matchanov A. D., Zainutdinov U.N., Islomov A.Kh Vypova N.L., Tashpulatov F.N., Esanov, R.S., Matchanov U. D, Sobirova F.A., Khakberdiyev Sh. «Synthesis and hemostatic activity of supramolecular complexes lagochilin» International Journal of Development Research. Vol. 08. Issue. 04. April. 2018. pp.19812-19814. (Research Gate. IF-6.48)

24. Хакбердиев Ш.М., Тошов Х.С., Хаитбоев А.Х. Моделирование реакции госсипола с о-толуидином // Материалы VI Международной научно-практической конференции “Global science and innovations 2019: Central Asia” Нур-Султан, Казакстан 9-13 май 2019 год. Ст. 257-259.

Автореферат Ўзбекистон Миллий университетининг «ЎзМУ хабарлари»
журнали таҳририятида 2019 йил 11 ноябрда таҳрирдан ўтказилди.

