

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019. К/В. 37.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**ЭСАНОВ РАҲМАТ СУЛТОН ЎҒЛИ**

**ТРИТЕРПЕН КИСЛОТАЛАРИНИНГ (ГЛИЦИРРИЗИН, ГЛИЦИРРЕТ)  
ЯНГИ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2020**

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

**Эсанов Раҳмат Султон ўғли**

Тритерпен кислоталарининг (глицирризин, глициррет) янги ҳосилалари синтези  
ва биологик фаоллиги

5

**Эсанов Раҳмат Султон угли**

Синтез и биологическая активность новых производных тритерпеновых  
(глицирризиновая, глицирретовая) кислот

21

**Esanov Rakhmat Sulton ugli**

Synthesis and biological activity of new triterpene derivatives (glycyrrhizic,  
glycyrrhetic) acids

39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works

43

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019. К/В. 37.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**ЭСАНОВ РАҲМАТ СУЛТОН ЎҒЛИ**

**ТРИТЕРПЕН КИСЛОТАЛАРИНИНГ (ГЛИЦИРРИЗИН, ГЛИЦИРРЕТ)  
ЯНГИ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2020**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/К213 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ҳамда «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Гафуров Махмуджон Бакиевич**  
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

**Расмий оппонентлар:**

**Абдулладжанова Нодира Гуломжоновна**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Халиков Турсунали Суюнович**  
кимё фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент кимё-технология институти**

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.К/В.37/01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: (99871) 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83.Тел.: (99871) 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2020 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Ш.И.Салихов**

Илмий даражалар берувчи  
илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

**Ш.А.Шомуротов**

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

**М.Б.Гафуров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси, к.ф.д

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда ҳозирги кунда биологик фаол моддаларнинг синтези ва улар асосида тиббиётда вирусли касалликларини даволаш ҳамда профилактикаси, турли хил этиологияли иммунотанқисликлар учун янги дори воситаларини яратиш, қишлоқ хўжалик экинларини ҳимоя қилиш ва янги самарали биостимуляторлар яратиш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. Ҳозирда тиббиёт амалиётида ва қишлоқ хўжалик мақсадларида қўлланилувчи аксарият воситалар асосини биологик фаол моддаларнинг кимёвий модификация қилинган ҳосилалари ташкил қилмоқда. Замонавий органик, биоорганик кимё, фармакология, тиббиёт кимёси соҳаларининг ривожланиши турли касалликларга қарши қўлланилувчи, тирик организм генофондига зарари кам бўлган дори воситалари яратиш имконини бермоқда.

Бугунги кунда жаҳонда биологик фаол бирикмаларга бой бўлган ўсимлик манбаларини излаб топиш ҳамда кимёвий таркибини аниқлашга, ундаги асосий биологик фаол моддаларни ажратиб олиш ва уларни модификация қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу ўринда ўсимликлар таркибидаги табиий биологик фаол тритерпен кислоталарни модификация қилиб олинган ҳосилалари синтетик моддаларга нисбатан организмга ножўя таъсирининг камлиги алоҳида аҳамиятга эга. Шу сабабли бундай биологик фаол бирикмалар асосида препаратлар яратишда биологик фаол моддаларга бой табиий манбаларни топиш, улардан биологик фаол бирикмаларни ажратиб олиш, уларни модификация қилиш, структура ва биологик фаолликларини тадқиқ қилишнинг замонавий усулларини аниқлаш ҳамда улар асосида янги самарали дори воситаларини яратиш каби йўналишларда изланишлар олиб борилмоқда.

Мамлакатимизда маҳаллий хом-ашёлар асосида янги, самарали, импорт ўрнини босувчи доривор препаратлар ишлаб чиқишга ва аҳолини сифатли дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган<sup>1</sup>. Бу борада, маҳаллий ўсимлик ва ҳайвон хом-ашёлари биологик фаол моддаларини тадқиқ қилиш, уларнинг тузилиши ва фаоллигини ўрганиш ҳамда улар асосида янги, самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамиятга касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил, 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони

тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-2640-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда ушбу соҳа бўйича қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация ишида олиб борилган тадқиқотлар муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Г.А.Толстикова, Л.А.Балтина ва бошқалар (Россия) томонидан ширинмия ўсимлигининг 10 дан ортиқ турлари устида тадқиқотлар олиб борилган ва уларнинг ичидан яланғоч ширинмия (*Glycyrrhiza glabra. L.*), Урал ширинмияси (*Glycyrrhiza uralensis Fish*) ва Коржинский ширинмияси (*Glycyrrhiza Korshinski G*) кўпроқ ўрганилган. Глицирризин кислотанинг (ГК) миқдори ширинмия илдизидан ўсимликнинг ўсган жойига, ёшига ва бир қанча омилларга боғлиқлиги аниқланган. Э.С.Мирзазаде, Н.С.Нагиевлар (Россия) томонидан ширинмия илдизи экстракти болаларда герпетик стоматитни даволаш учун тавсия этилган. Л.А.Балтина, Г.А.Толстикова ширинмия ўсимлиги экстракти тери рақини чақирувчи Эпштейн-Барр вирусини (*Epstein-Barr virus, EBV*) ингибирашини аниқлашган. Н.И.Петренко, Г.А.Толстикова (Россия) томонидан ГКнинг агликони ҳисобланган глициррет кислотасининг (ГлК) турли хил аминокاربон кислоталар билан амидлари синтез қилинган ва уларнинг яллиғланишга, ошқозон ярасига қарши фаоллик намоёиши этиши аниқланган. Mohamed O. Radwan, Mohamed A.H. Ismail ва бошқалар (БАА) томонидан ҳам ГлКнинг қатор аминлар билан амидлари синтез қилиниб, уларнинг дастлабки амин тузилишига боғлиқ бўлган ҳолда яллиғланишга қарши юқори фаолликка эгаллиги кўрсатилган. Жумладан, 2-аминобензой кислота, 3-амино-2-метилизоксазол, 4-(2-аминоэтил) бензосульфонамидлар билан олинган амидларнинг преднизалон ва индометацин препаратларига нисбатан яллиғланишга қарши юқори фаоллик намоён этган. Л.А.Яковишин (Россия) томонидан қатор биологик фаол моддаларнинг ГК, глицирризин кислотанинг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) ҳамда баъзи гликозидлар билан молекуляр комплекслари олиниб, уларнинг барқарорлик константалари, Гиббс эркин энергиялари аниқланган.

Мамлакатимизда мазкур йўналишда самарали илмий-тадқиқот ишлари олиб борилиб, Биоорганик кимё институти олимлари профессор Д.Н.Далимов, профессор А.А.Ахунов, М.Б.Гафуров, А.Д.Матчанов, Ҳ.А.Юлдашев, Гулистон давлат университети профессори Ҳ.Ҳ.Қушиевлар томонидан ГК нинг турли хил ҳосилалари ва комплекс бирикмалари олиниб, тиббиёт ҳамда қишлоқ хўжалиги амалиётига тадбиқ этилмоқда.

Дунёда олиб борилаётган тадқиқотларнинг аксарият қисми биологик фаол тритерпен кислоталарнинг кимёвий тузилиши, супрамолекуляр комплексларнинг ҳосил бўлиши ва биологик фаоллиги ўртасидаги боғлиқликни, антиоксидант ва яллиғланишга, шишларга, турли яра касалликларга, вирусларга қарши фаолликларини аниқлаш ҳамда уларнинг таъсир кўрсатиш механизмини очиб беришга қаратилган бўлиб, ҳозирги кунгача ушбу жараёнлар тўлиқ ёритилмаган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФПФИ-Т.2-18 «2-алкил(арил)-5-амино 1,3,4-тиадиазол қолдиғини тутган айрим табиий тритерпен кислоталари ҳосилаларининг биологик фаоллиги» (2018-2020 й.й.) ҳамда А-ФА-2019-35 «Маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида иммунотроп воситалар яратиш» (2019-2021 й.й.) мавзусидаги амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** Ширинмия (*Glycyrrhiza glabra. L*) ўсимлиги илдизининг тритерпеноидлари – ГлК ва ГКнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, ГК, ГКМАТ асосида молекуляр комплекслар олиш ҳамда олинган моддаларнинг биологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ширинмия (*Glycyrrhiza glabra. L*) ўсимлиги илдизидан ГКни ажратиб олиш, тозалаш; ГКМАТни гидролиз қилиш йўли билан ГлК олиш ва тозалаш;

3-О-ацетоксиглициррет кислота (3-О-АГлК) ва унинг қатор аминлар билан янги амидларини синтез қилиш; уларнинг кимёвий тузилишини тадқиқотнинг физик-кимёвий ва спектрал усуллари ёрдамида ўрганиш, 3-О-АГлК амидлари синтезини полифосфор кислота (ПФК) муҳитида амалга оширишни ўрганиш;

ГК, ГлКнинг айрим алкалоид ва гетероҳалқали аминлар билан тузларини олиш ҳамда уларнинг физик-кимёвий катталикларини аниқлаш, спектрал хусусиятларини ўрганиш;

ГК ва ГКМАТнинг ароматик, гетероҳалқали аминлар, долчин (ДК), ферул кислоталари (ФК) билан турли хил моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплексларини олиш; уларнинг физик-кимёвий катталикларини, сувли эритмаларининг гидродинамик хоссаларини, барқарорлик константаси, Гиббс эркин энергияси аниқлаш;

олинган бирикмаларнинг биологик фаолликларини ўрганиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ширинмия (*Glycyrrhiza glabra. L*) ўсимлиги илдизидан олинган тритерпен ГК ва унинг агликони - ГлК, турли ароматик ва гетероҳалқали аминлар, айрим алкалоидлар, ДК, ФКлар танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** ГК, ГКМАТ супрамолекуляр комплексларини, ГК, ГлК турли аминлар билан тузларини олиш, 3-О-АГлК янги амидларини синтез қилиш, уларнинг тузилишини ва биологик фаоллигини ўрганиш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишида органик ва биоорганик кимё (филтрлаш, ҳайдаш, экстракция, лиофил қуритиш), физик-кимёвий (қовушқоқлик) ва физикавий (УБ-, ИҚ-спектроскопия,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), хроматографик (юпка қатламли, колонкали, юқори самарали суёқлик хроматография) ҳамда *in vitro* ва *in vivo* шароитдаги фармако-токсикологик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** қуйидагилардан иборат:

ГК ва ГКМАТнинг ароматик, гетероҳалқали аминлар, ДК ҳамда ФК билан супрамолекуляр комплекслари (38 та) олинган, уларнинг тузилиши оптик спектроскопия усуллари ёрдамида исботланган, комплекс бирикмаларнинг барқарорлик константалари ва Гиббс эркин энергиялари қийматлари аниқланган;

илк бор 3-О-АГЛК билан қатор гетероҳалқали аминларнинг янги амидлари (14 та) синтез қилинган, уларнинг тузилиши ИҚ-, УБ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия усуллари ёрдамида аниқланган;

тритерпен кислоталарнинг амидлари синтезини амалга оширишда ПФКдан конденсирловчи агент сифатида қўллаш имконияти топилган ва реакциянинг тахминий механизми аниқланган;

ГК, ГЛКнинг айрим ароматик ва гетероҳалқали аминлар, алкалоидлар билан 20 та тузлари олинди, уларнинг физик-кимёвий катталиклари ҳамда кимёвий тузилиши ИҚ-спектроскопия ва масс-спектрометрия усуллари ёрдамида аниқланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

олинган комплексларнинг барқарорлик константалари ва Гиббс эркин энергия қийматлари фосфатли, PBS- ҳамда PBS+ буфер муҳитларида солиштирилиб ўрганилганда, мазкур комплексларнинг физиологик муҳитга яқин шароитда ҳам барқарор эканлиги аниқланган;

3-О-АГЛК амидларининг иммуотроп фаоллигини ўрганиш 3-О-А-ГЛКнинг 2-амино-5-метил(этил)-1,3,4-тиадиазоллар, 3-амино-1.2.4-триазол билан синтез қилинган амидлари носпецифик иммунитетга дозага боғлиқ равишда, гуморал иммунитетга (талоқ ва лимфотугунларнинг ядросақловчи хужайралари сони ва вазни) эса яққол таъсир этиши аниқланган;

гипоосмотик стресс шароитида ГЛКнинг 2-аминобензотиазол, лупинин ва 8-оксихинолин билан тузлари ҳажм бошқарилишини кучли ингибирлаб, уларнинг тимоцитлар ҳажм бошқарилишида иштирок этувчи  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  ва  $\text{Cl}^-$  каналларига самарали таъсир этиши мумкинлиги исботланган;

ГК ва ГКМАТнинг ароматик, гетероҳалқали аминлар билан олинган комплекслари эритмалари дон бўртиши жараёнида сарфланган сув миқдори назоратдагидан кам бўлиб, унувчанлиги назоратга нисбатан 5-12% юқори бўлиши аниқланган;

ГКМАТнинг 5-фторурацил (5-ФУ) билан комплекслари Саркома 45 шишига қарши юқори фаоллик намоён этган. Ҳар икки препарат ҳайвонлар вазнини сезиларсиз камайишига ва талоқнинг катталашишига олиб келиши аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ажратиб олинган моддаларни тадқиқ қилишда замонавий физик-кимёвий ва биологик тадқиқот усулларида фойдаланилганлиги; тадқиқот натижаларининг республика ва халқаро миқёсдаги илмий конференцияларда муҳокама этилганлиги, тажрибалар натижаларини ЎЗР ВМ хузуридаги ОАК томонидан тан олинган маҳаллий ва халқаро илмий журналларида чоп этилганлиги билан асосланди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ГК ва ГлКнинг янги ҳосилалари олинганлиги, амидлар синтезида янги конденсирловчи агентнинг таклиф этилганлиги ва уларни идентификация қилишнинг физик-кимёвий усуллари ушбу соҳадаги янги илмий изланишлар учун услубий қўлланма вазифасини бажариши ҳамда тритерпен кислоталар кимёсини янги маълумотлар билан бойитиши орқали изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, синтез қилинган янги амидлар носпецифик иммунитетга дозага боғлиқ равишда, гуморал иммунитетга (талоқ ва лимфотугунларнинг ядросақловчи хужайралари сони ва вазни) эса яққол таъсир этган. ГлКнинг айрим алкалоидлар, гетероҳалқали аминлар билан олинган тузлари 30 мкМ концентрацияда гипоосмотик стресс шароитида хужайралар ҳажм бошқарилишини кучли ингибирлаган. ГКМАТнинг 5-ФУ билан олинган комплекслари Саркома 45 шишига қарши юқори фаоллик намоён этган. Унинг шишга қарши самарадорлиги 98-99%, шиш регресси 40 дан 80%гача бўлиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тритерпен кислоталарининг (ГК, ГлК) янги ҳосилалари синтези ва биологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ГлК ва унинг янги синтез қилинган ҳосилаларидан ФА-А11-Т060 рақамли «Перспектив иммуно-модулятор ва саратонга қарши препаратлар сифатида хужайра ҳажм бошқа-рилиши ва ҳажмга боғлиқ анион каналларининг янги модуляторларини излаш» лойиҳасида гипоосмотик стресс шароитида тимоцит хужайралари ҳажм бошқарилишига таъсири ўрганишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 23 сентябрдаги 4/1255-1966-сон маълумотномаси). Натижада ГлКнинг айрим алкалоидлар, гетероҳалқали аминлар билан олинган тузлари хужайралар ҳажм бошқарилиш тизимини кучли ингибирлаш имконини берган;

ГК, ГКМАТ билан гетероҳалқали аминлардан олинган комплекслар С-А-2018-004 рақамли «Анор (*Punica granatum L.*)нинг биотехнологик коллекциясини яратиш ва патогенсиз кўчатларини олиш технологиясини йўлга қўйиш» лойиҳасида анорнинг *in vitro* шароитда патогенсиз кўчатларини олишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 23 сентябрдаги 89-03-3437-сон маълумотномаси). Натижада *in vitro* шароитда супрамолекуляр комплексларни озуқа муҳитига қўшилганда, анорнинг каллус тўқималаридан вегетатив органлар ҳосил бўлишини тезлаштириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган, шулардан ЎзР ОАКнинг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси хорижий ва 3 таси республика журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 104 бетни ташкил этади.

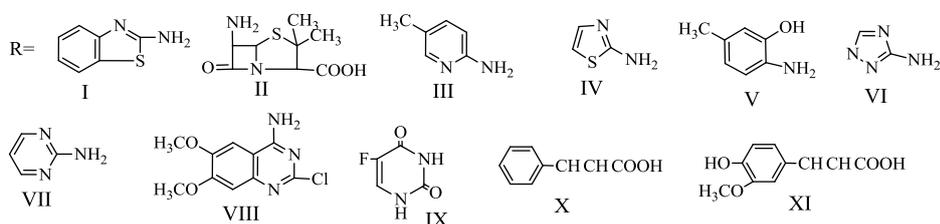
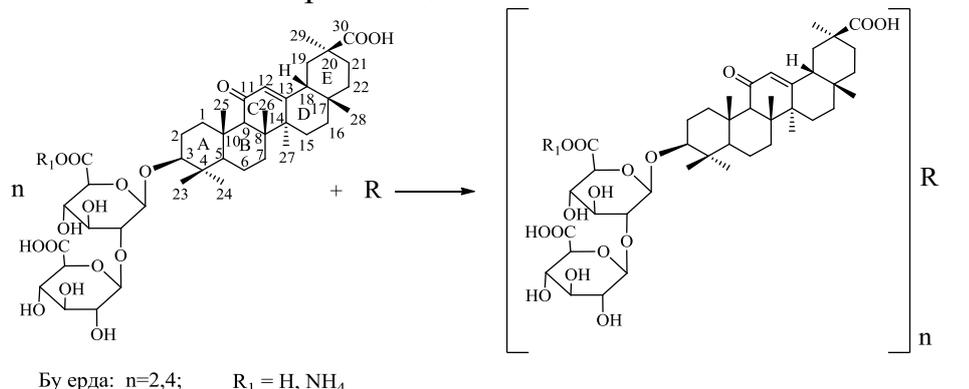
## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Диссертациянинг кириш қисмида** диссертация мавзуси долзарблиги ва муҳимлиги, мақсад ҳамда вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, Ўзбекистон Республикасида фан ҳамда технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Тритерпен кислоталар ҳосилаларининг олиниши, биологик фаолликлари”** деб номланган биринчи боби адабиётлар таҳлиliga бағишланган бўлиб, унда ширинмия ўсимлиги ҳақида, унга дориворлик хусусиятларни берадиган ГК, унинг тузлари ҳамда ГлК, унинг ҳосилаларини олиш усуллари, тузилишларини ўрганиш ва биологик фаолликлари бўйича адабиётлардаги манбааларнинг таҳлиллари келтирилган.

Диссертациянинг **“ГК, ГлК янги ҳосилалари синтези, супрамолекуляр комплексларни олиш ва уларнинг хусусиятларини ўрганиш”** деб номланган иккинчи боби барча олинган янги ҳосилаларнинг физик-кимёвий хусусиятлари, спектрал маълумотларини таҳлил этишга бағишланган. Маълум усуллар ёрдамида ширинмия илдизидан ГК, ГКМАТ ҳамда ГлК олиниб, ГК, ГКМАТ нинг ароматик, гетероҳалқали аминлар, ДК ва ФКлари билан турли моляр нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари олинди ҳамда уларнинг физик-кимёвий катталиклари (1-жадвал), барқарорлик константалари, Гиббс эркин энергия қийматлари аниқланди. Бундан ташқари ГК, ГлКнинг айрим гетероҳалқали аминлар билан тузлари олинди, айрим физик-кимёвий катталиклари аниқланиб, тузилиши УБ-, ИҚ-спектроскопия, масс-спектрометрия усуллари ёрдамида тадқиқ этилди. 3-О-АГлКнинг айрим гетероҳалқали аминлар билан амидлари синтез қилинди. Олинган амидларнинг тузилишлари УБ-, ИҚ-  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия усуллари асосида ўрганилди.

ГК ва ГКМАТнинг 2-аминобензотиазол (2-АБТ), 6-аминопенициллин, 6-амино-3-пиколин, 2-аминотиазол, 5-амино-2-метилфенол, 3-амино-1,2,4-триазол, 2-аминопиримидин, 4-амино-2-хлор-6,7-диметоксихинозолин, 5-ФУ, ДК ва ФК билан комплеклари олинди:



**1-схема. ГК, ГКМАТнинг ароматик, гетероҳалқали аминлар, ДК, ФК билан комплексларини олиш**

1-жадвал

**ГК, ГКМАТнинг ароматик, гетероҳалқали аминлар, ДК, ФК билан комплексларининг айрим физик-кимёвий катталиклари**

№	R	R <sub>1</sub>	n	T.c., °C (парч)	[α] <sub>D</sub> , (с 0.5; 50% этанол)	№	R	R <sub>1</sub>	n	T.c., °C (парч)	[α] <sub>D</sub> , (с 0.5; 50% этанол)
1	I	NH <sub>4</sub>	2	200±2	+33	20	IV	H	2	206±2	+31
2	II	NH <sub>4</sub>	2	205±2	+32	21	V	H	2	199±2	+39
3	III	NH <sub>4</sub>	2	207±2	+36	22	VI	H	2	201±2	+35
4	IV	NH <sub>4</sub>	2	203±2	+33	23	VII	H	2	205±2	+30
5	V	NH <sub>4</sub>	2	195±2	+34	24	VIII	H	2	210±2	+33
6	VI	NH <sub>4</sub>	2	198±2	+36	25	I	H	4	171±2	+36
7	VII	NH <sub>4</sub>	2	201±2	+31	26	II	H	4	177±2	+38
8	VIII	NH <sub>4</sub>	2	213±2	+36	27	III	H	4	180±2	+33
9	I	NH <sub>4</sub>	4	184±2	+38	28	IV	H	4	176±2	+31
10	II	NH <sub>4</sub>	4	174±2	+32	29	V	H	4	170±2	+39
11	III	NH <sub>4</sub>	4	179±2	+34	30	VI	H	4	171±2	+35
12	IV	NH <sub>4</sub>	4	170±2	+35	31	VII	H	4	175±2	+30
13	V	NH <sub>4</sub>	4	165±2	+32	32	VIII	H	4	179±2	+33
14	VI	NH <sub>4</sub>	4	160±2	+33	33	IX	NH <sub>4</sub>	2	195±2	+37
15	VII	NH <sub>4</sub>	4	156±2	+39	34	IX	NH <sub>4</sub>	4	201±2	+31
16	VIII	NH <sub>4</sub>	4	172±2	+31	35	X	NH <sub>4</sub>	2	187±1	+40
17	I	H	2	200±2	+36	36	X	NH <sub>4</sub>	4	192±1	+38
18	II	H	2	208±2	+38	37	XI	NH <sub>4</sub>	2	187±1	+36
19	III	H	2	211±2	+33	38	XI	NH <sub>4</sub>	4	178±1	+37

Комплекс бирикмаларнинг ИҚ-спектрларида (2-жадвал) ОН, NH гуруҳларининг валент тўлқин сонлари 3184 см<sup>-1</sup> соҳада намоён бўлган. Ушбу тўлқин сонларини дастлабки моддалардагига нисбатан 20 см<sup>-1</sup> га фарқ қилиши

комплексида водород боғлари ҳосил бўлганлигидан далолат беради.  $\text{NH}_2$  гуруҳига тегишли тўлқин сонлари ( $3395\text{-}3055\text{ см}^{-1}$ ) интенсивлигининг кескин камайиши, карбоксил гуруҳига тегишли ( $1589\text{ см}^{-1}$ ) тўлқин сонлари интенсивлиги эса ортганлиги комплекс ҳосил бўлишида водород боғлардан ташқари ион-диполь ( $-\text{NH}_3^+\cdots\text{O}-\text{H}$ ,  $\text{N}^+\cdots\text{OH}$ ), электростатик ( $\text{COO}^-\cdots\text{NH}_3^+$ ) таъсирлашувлар ҳам мавжудлигини билдиради. ИҚ-спектрлар таҳлили асосида молекуляр комплекслар асосан водород боғлар, ион-диполь ҳамда электростатик таъсирлашувлар натижасида ҳосил бўлади, деб хулоса қилиш мумкин.

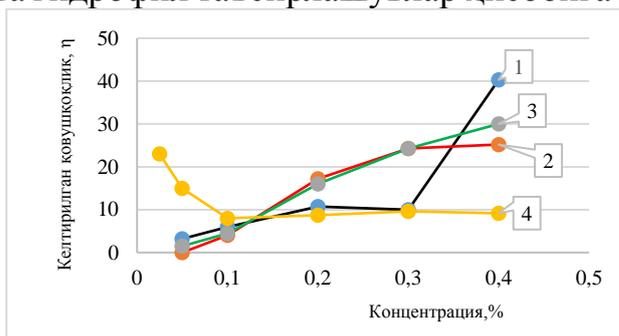
2-жадвал

ГК ва ГКМАТнинг ароматик, гетероҳалқали аминлар, ДК ҳамда ФК билан комплексларининг УБ- ва ИҚ-спектр маълумотлари

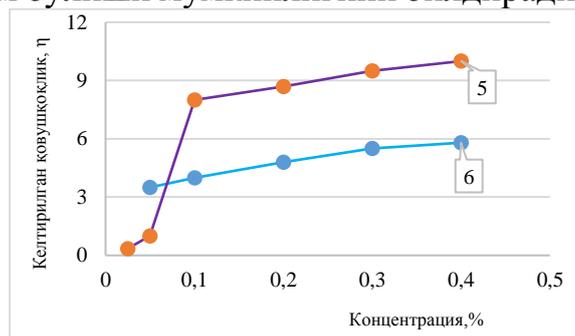
№	R	R <sub>1</sub>	n	УБ $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lgε)	ИҚ спектрдаги тўлқин сонлари, $\text{см}^{-1}$
1	I	$\text{NH}_4$	2	258(3.92) 220(3.90)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3500$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1699$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1649(^{11}\text{C}=\text{O})$ , $\nu(\text{O}-\text{H})=1042$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1602, 1508, 1542$
2	II	$\text{NH}_4$	2	257(3.97)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3400\text{-}3470$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1717$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1700$ $\nu(\text{C}=\text{O})=1654(\text{кўш боғ})$ $\nu(\text{C}=\text{C})=1542, 1523$
3	III	$\text{NH}_4$	2	258(3.84) 237(3.79)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3200\text{-}3450$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1699$ , $\nu(11\text{C}=\text{O})=1648(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1603, 1542, 1523$
4	IV	$\text{NH}_4$	2	256(4.08)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3500$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1701$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1660(\text{кўш боғ})$
5	V	$\text{NH}_4$	2	257(3.55)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3500$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1701$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1660(\text{кўш боғ})$
6	VI	$\text{NH}_4$	2	257(3.92)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3150\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1698(\text{ГКМАТ})$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1653(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1600$
7	VII	$\text{NH}_4$	2	258(3.91)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3150\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1698(\text{ГКМАТ})$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1660(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1596$
8	VIII	$\text{NH}_4$	2	247(3.97)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3500$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1716(\text{ГКМАТ})$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1645(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1621, 1582, 1503$
9	I	H	2	258(4.00) 220(3.67)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3500$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1700$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1670(^{11}\text{C}=\text{O})$ , $\nu(\text{CH})=3056$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1640$
10	II	H	2	257(3.69)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1730$ , $\nu(\text{N}-\text{C}=\text{O})=1652$
11	III	H	2	257(3.80) 236(3.82)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1730$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1679(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1660$ ,
12	IV	H	2	256(3.76)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1730$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1679(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C})=1645(\text{ГК ва тиозол})$
13	V	H	2	257(3.89)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1729(\text{ГК})$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1659(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C})=1645(\text{ГК ва фенол})$
14	VI	H	2	257(3.68)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3150\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1720(\text{ГК})$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1690(\text{кўш боғ})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1650$
15	VII	H	2	257(3.86) 225(3.81)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1732(\text{ГК})$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1651, 1661$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1646, 1541$
16	VIII	H	2	247(3.97) 225(3.66)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_2)=3100\text{-}3550$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1732(\text{ГК})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1582, 1558, 1558$
17	IX	$\text{NH}_4$	2	262(3.71)	$\nu(\text{OH}, \text{NH})=3207$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH})=2928$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1720$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1659(^{11}\text{C}=\text{O})$ , $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N})=1593$ , $\delta(\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH})=1429, 1350, 1246, 1213, 1172$ , $\delta(\text{O}-\text{H})=1031$
18	X	$\text{NH}_4$	2	262(4.17) 215(3.84)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_4^+)=3221$ , $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2926, 2872$ , $\nu(\text{C}=\text{O})=1703$ , $\nu(^{11}\text{C}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1659, 1634$ , $\nu(\text{COO}^-)=1595$ , $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1450, 1417$ , $\delta(\text{NH}_4^+)=1387$ , $\delta(\text{CH})=1348, 1310, 1261, 1213, 1171$ , $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1034$ , $\delta(=\text{CH})=980$
19	XI	$\text{NH}_4$	2	318(3.75) 257(4.19)	$\nu(\text{OH}, \text{NH}_4^+)=3211$ , $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2933, 2858$ $\nu(\text{C}=\text{O})=1699$ , $\nu(^{11}\text{C}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1660$ , $\nu(\text{COO}^-)=1593$ , $\nu(\text{CH}_3\text{OC})=1516(\text{метокси гуруҳ})$ , $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1456, 1429$ , $\delta(\text{NH}_4^+)=1387$ , $\delta(\text{CH})=1265, 1211, 1165$ , $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1034$ , $\delta(=\text{CH})=980$

Супрамолекуляр комплексларнинг гидродинамик хусусиятлари

Супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлишида қандай турдаги таъсирлашувларнинг ҳиссаси юқорилигини аниқлаш мақсадида ГКМАТ ва 2-АБТ комплексининг (2:1) турли муҳитдаги: мочевина (молекулалараро водород боғларини парчаловчи), ксилоза (системадаги гидрофоб таъсирлашувга мойил агент) ва КСl (электролит) эритмаларидаги қовушқоқликлари ўрганилди. Бундан ташқари эритма қовушқоқлигига муҳитининг таъсири ҳам ўрганилди. 0.01 М мочевина эритмасида комплекснинг концентрацияси ортиши билан келтирилган қовушқоқлик ортиб, оқувчанлик камайиб бориши кузатилди (1-расм, а). Бу комплекс эритмаларидаги тизимланишнинг барқарорланиши фақат водород боғлар ҳисобига эмас, балки бошқа ўзаро гидро-фоб ва гидрофил таъсирлашувлар ҳисобига ҳам бўлиши мумкинлигини билдиради.



1-расм, а). Сувли эритмада (1), 0.01 М мочевина (2), 0.1Н КСl эритмаси (3), 0.1Н НСl эритмаси муҳитида (4) келтирилган қовушқоқликлар (25°C)



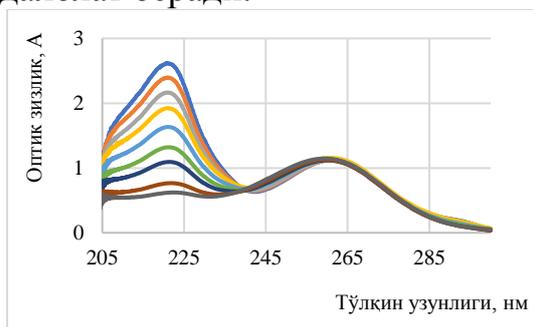
1-расм, б) 0.1Н NaOH (5), 0.01 М ксилоза муҳитида (6) келтирилган қовушқоқликлар (25°C)

0.1Н КСl эритмаси муҳитидаги қовушқоқ ўрганилганда, концентрация ортиши билан келтирилган қовушқоқликнинг камайиши кузатилди (). Бундан  $K^+$  ионлари ГКМАТнинг структураланишига таъсир қилмасдан, аксинча мицеллаларнинг бузилишига таъсир этган, деб хулоса қилиш мумкин. 0.01 М ксилоза муҳитидаги эритмаларнинг келтирилган қовушқоқлиги концентрация ортиши билан қисман, аммо чизикли равишда ўзгарди, бунини тизимланиш жараёнига гидрофоб таъсирлашувларни ксилоза экранлашиши билан изоҳлаш мумкин.

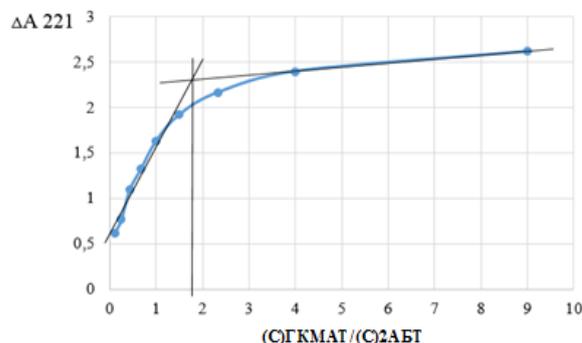
0.1Н NaOH муҳитида келтирилган қовушқоқлик концентрация камайиши билан кескин камайиш кузатилди (1-расм, б). Бу ишқорий муҳитда карбоксилат анионларнинг ионизацияси сабабли, ГКМАТ молекуласи водород боғларни ҳосил қилишда қатнаша олмаслигини билдиради. Демак, молекуланинг структураланиши барқарорлигини таъминланиши водород боғлар билан бирга, кучли гидрофоб таъсирлашув оқибатида ҳам вужудга келади. Кислотали муҳитда комплекслар эритмалари қовушқоқлиги концентрация ортиши билан пасаяди. Концентрациянинг ортиши ГКМАТ молекуласи диссоциацияси камайишига олиб келади, бу полиэлектролитлардаги сингари қовушқоқликнинг камайиб кетишига олиб келиши мумкин.

Комплекслар компонентларининг стехиометрик нисбатларини аниқлашда турли хил буфер муҳитларда (фосфатли, PBS-, PBS+) изомоляр сериялар усулидан фойдаланилди ҳамда комплексларнинг барқарорлик константаси ва

Гиббс эркин энергия қийматлари аниқланди. Изомольяр серияларнинг графигида (2-расм, а) 240 нм ҳамда 264 нм ларда изобестик нуқталар мавжудлиги эритмада бир хил типдаги комплекслар ҳосил бўлаётганлигидан далолат беради.



2-расм, а) ГКМАТ:2-АБТ комплексининг изомольяр сериялар усулида антибат нисбатларда (1:9 дан 9:1 гача) олинган УВ-спектрлари



2-расм, б) ГКМАТ:2-АБТ комплекси изомольяр сериялари оптик зичлиги билан реагентлар концентрациялари нисбати боғлиқлик графиги

Изомольяр серияларнинг оптик зичлиги билан дастлабки реагентларнинг концентрациялар нисбати орасидаги боғлиқлик графиги (2-расм, б) ГКМАТ ва 2-АБТ~2:1 моль нисбатда комплекс ҳосил бўлишининг максимал унумига эришганлигини билдиради. 2:1 нисбатдаги комплекслар учун барқарорлик константаси (1) ва Гиббс эркин энергиясини формулага (2) мувофиқ ҳисобланди.

$$K = \frac{(c_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - c_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})(\Delta A_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - \Delta A_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})^2}{4(\Delta A_1 c_1 - \Delta A_2 c_1)^3}, \quad (1)$$

$$\Delta G = -2,3RT \lg K \quad (2).$$

Бу ерда  $c_1$ -модданинг умумий концентрацияси, М;  $c_2$ -суюлтирилгандан кейинги умумий концентрацияси, М;  $\Delta A_1$  ва  $\Delta A_2$ - суюлтиришдан олдин ва кейинги оптик зичликларнинг ўзгариши.

3-жадвал

ГКМАТ комплексларининг (ГКМАТ:R) барқарорлик константаси (K) ва Гиббс эркин энергиялари(ΔG) қийматлари

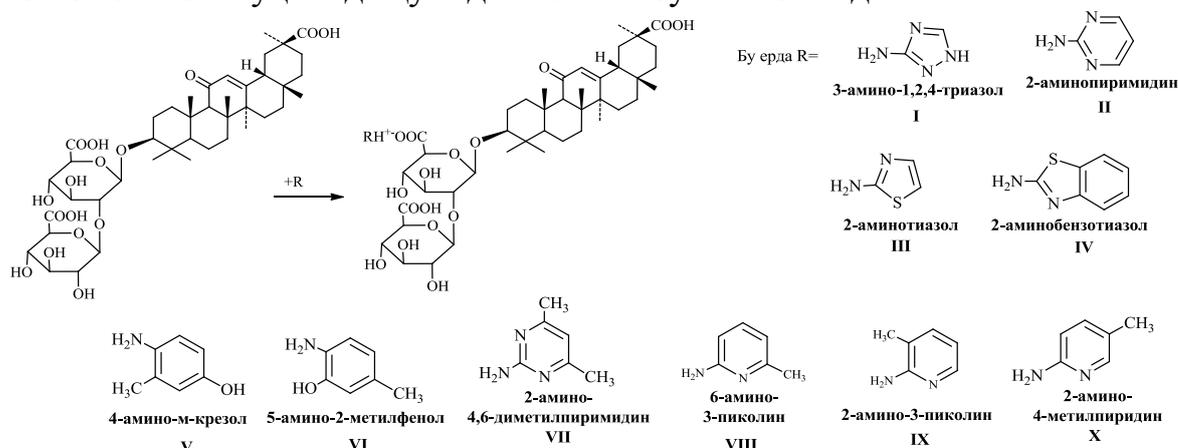
№	R	Фосфатли буфер		PBS-		PBS+	
		K. М <sup>-1</sup> . ×10 <sup>6</sup>	ΔG. Дж/моль. ×10 <sup>4</sup>	K. М <sup>-1</sup> . ×10 <sup>6</sup>	ΔG. Дж/моль. ×10 <sup>4</sup>	K. М <sup>-1</sup> . ×10 <sup>6</sup>	ΔG. Дж/моль. ×10 <sup>4</sup>
1	I	(5.01±0.1)	(-3.84±0.1)	(4.97±0.1)	(-3.84±0.1)	(5.09±0.1)	(-3.85±0.1)
2	II	(0.0062±0.1)	(-2.17±0.1)	(0.51±0.1)	(-3.27±0.1)	(5.06±0.1)	(-3.84±0.1)
3	III	(0.009±0.1)	(-2.84±0.1)	(5.16±0.1)	(-3.85±0.1)	(5.07±0.1)	(-3.84±0.1)
4	IV	(7.13±0.1)	(-3.93±0.1)	(5.06±0.1)	(-3.84±0.1)	(4.80±0.1)	(-3.83±0.1)
5	V	(4.02±0.1)	(-2.64±0.1)	(3.15±0.1)	(-3.73±0.1)	(4.14±0.1)	(-3.80±0.1)
6	VI	(65.4±0.1)	(-4.48±0.1)	(5.23±0.1)	(-3.85±0.1)	(4.79±0.1)	(-3.83±0.1)
7	VII	(3.80±0.1)	(-3.77±0.1)	(4.20±0.1)	(-3.80±0.1)	(5.06±0.1)	(-3.84±0.1)
8	VIII	(5.34±0.1)	(-3.86±0.1)	(5.07±0.1)	(-3.84±0.1)	(5.07±0.1)	(-3.84±0.1)
9	IX	(5.05±0.1)	(-3.84±0.1)	(5.09±0.1)	(-3.85±0.1)	(4.63±0.1)	(-3.82±0.1)
10	X	(0.044±0.1)	(-2.66±0.1)	(0.9±0.1)	(-3.42±0.1)	(4.93±0.1)	(-3.84±0.1)
11	XI	(4.94±0.1)	(-3.82±0.1)	(4.39±0.1)	(-3.81±0.1)	(5.26±0.1)	(-3.85±0.1)

3-жадвалдан кўрииб турибдики, олинган комплексларнинг барқарорлик константалари ва Гиббс эркин энергия қийматлари турли буфер муҳитларида

(фосфатли, PBS-, PBS+) аниқланди. Бунда ГКМАТ:R комплексларда R=II, III, X бўлганда оддий фосфатли буфер муҳитидаги барқарорлик константаси PBS- ва PBS+ буферлардагидан 2 ҳамда 3 даража паст бўлди. Бироқ ГКМАТ:R комплексларда R= I, IV, V, VII, VIII, IX, XI бўлганда уч хил буфер муҳитларида ҳам комплексларнинг барқарорлиги деярли бир хиллиги кузатилди. Фақат R= VI бўлганда комплексининг оддий фосфатли буфердаги барқарорлиги PBS-, PBS+ буферлар муҳитидагига нисбатан бир даража юқорилиги эканлиги аксарият комплекслар физиологик муҳитга яқин шароитда ҳам барқарор эканлигини кўрсатди.

## Глицирризин кислотанинг айрим ароматик, гетероҳалқали аминлар билан тузларини олиш

ГКнинг айрим ароматик ва гетероҳалқали аминлар билан тузлари абсолют этанол муҳитида қуйидаги схема бўйича олинди.



### 2-схема. ГКнинг айрим ароматик, гетероҳалқали аминлар билан тузларини олиш

Олинган ГК тузларининг айрим физик-кимёвий катталиклари ва УБ-, ИҚ- спектри маълумотлари 4-жадвалда келтирилган.

#### 4-жадвал

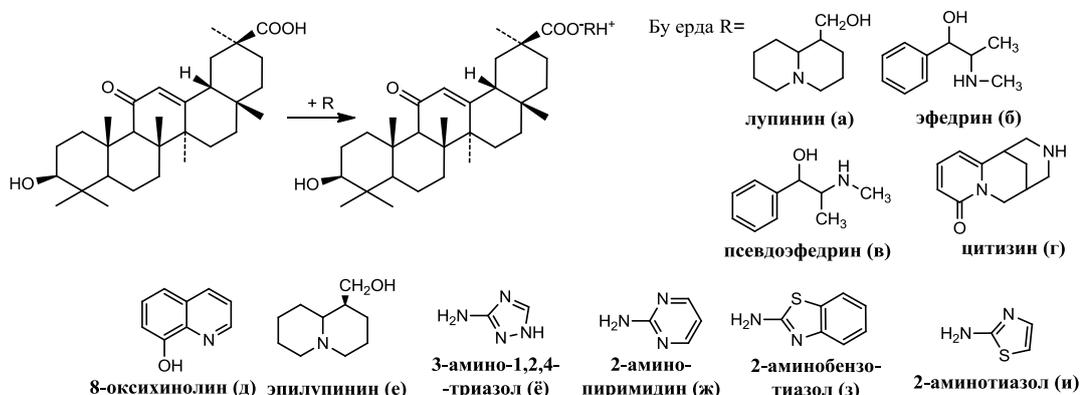
### ГКни айрим ароматик, гетероҳалқали аминлар билан олинган тузларининг айрим физик-кимёвий катталиклари ҳамда УБ- ва ИҚ-спектр маълумотлари

R <sup>+</sup>	T.c., °C (парч)	Унум, %	УБ λ <sub>max</sub> , нм (lgε)	ИҚ-спектридаги тўлқин сонлари, см <sup>-1</sup>
I	180±1	97	258(2.44)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2930, 2890, ν(C=O)=1688, ν(C=O)=1660 ( <sup>13</sup> C=O), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1420, ν(O-H)=1041, ν(C=C, C=N)=1602, 1508, 1542
II	190±1	94	225(3.36), 258(2.47)	ν(OH, NH)=3400-3470, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2927, 2885 ν(C=O)=1705, ν(C=O)=1680 ν(C=O)=1634 (қўш боғ), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1430, ν(O-H)=1041, ν(C=C)=1542, 1523
III	185±1	96	256(2.90)	ν(OH, NH)=3200-3450, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2924, 2900, ν(C=O)=1699, ν(C=O)=1638(қўш боғ), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1439, ν(O-H)=1040, ν(C=C, C=N)=1603, 1542, 1523
IV	195±1	95	220(2.60), 259(2.04)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2925, 2895, ν(C=O)=1701, ν(C=O)=1645 (қўш боғ), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1440, ν(O-H)=1041, ν(C-H)=750(Ar)
V	170±1	94	256(2.68)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2932, 2895; ν(C=O)=1701, ν(C=O)=1660(қўш боғ), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1450, ν(O-H)=1042
VI	160±1	96	259(2.42)	ν(OH, NH)=3150-3550, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2925, 2905, ν(C=O)=1698, ν(C=O)=1592(қўш боғ), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1425, ν(O-H)=1039, ν(C=C)=1600

VII	200±1	95	225(3.15), 258(2.21)	$\nu(\text{OH, NH})=3150-3550$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2900, 2864$ , $\nu(\text{C=O})=1698$ , $\nu(\text{C=O})=1643$ (кўш боғ), $\delta(\text{NH}_3^+)=1415$ , $\nu(\text{O-H})=1041$ , $\nu(\text{C=C, C=N})=1596$
VIII	210±1	96	237(2.91), 258(2.34), 310(1.45)	$\nu(\text{OH, NH})=3100-3500$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2924, 2850$ , $\nu(\text{C=O})=1702$ , $\nu(\text{C=O})=1631$ (кўш боғ), $\delta(\text{NH}_3^+)=1450$ , $\nu(\text{O-H})=1041$ , $\nu(\text{C=C, C=N})=1621, 1582, 1503$
IX	193±1	97	234(2.12), 260(2.20), 300(1.45)	$\nu(\text{OH, NH})=3100-3500$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2924, 2830$ , $\nu(\text{C=O})=1685$ , $\nu(^{11}\text{C=O})=1652$ , $\delta(\text{NH}_3^+)=1430$ , $\nu(\text{O-H})=1042$ , $\nu(\text{C=C, C=N})=1640$
X	205±1	95	237(2.95), 260(3.03), 296(1.78)	$\nu(\text{OH, NH})=3100-3550$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2927, 2885$ , $\nu(\text{C=O})=1700$ , $\nu(^{11}\text{C=O})=1661$ , $\delta(\text{NH}_3^+)=1425$ , $\nu(\text{O-H})=1041$ , $\nu(\text{N-C=O})=1652$

### ГлКнинг баъзи алкалоидлар ва гетероҳалқали аминлар билан тузларини олиш

ГлК нинг айрим алкалоидлар ва гетероҳалқали аминлар билан абсолют этанол муҳитида тузлари қуйидаги схема бўйича олинди ва уларнинг баъзи физик кимёвий катталиклари аниқланди (5-жадвал):



### 3-схема. ГлК нинг айрим алкалоидлар ва гетероҳалқали аминлар билан тузларини олиш

Олинган тузларнинг тузилиши ИҚ-спектрларини дастлабки моддалар спектрлари билан таққослаш орқали ўрганилди (5-жадвал). ГлК:лупинин тузи ИҚ-спектрида  $3431 \text{ см}^{-1}$  дан  $3136 \text{ см}^{-1}$  гача бўлган соҳадаги тўлқин сонлари деярли ёпилган. Бундан лупинин билан ГлК орасидаги таъсирлашув натижасида туз ҳосил қилган бўлиши мумкин.

5-жадвал

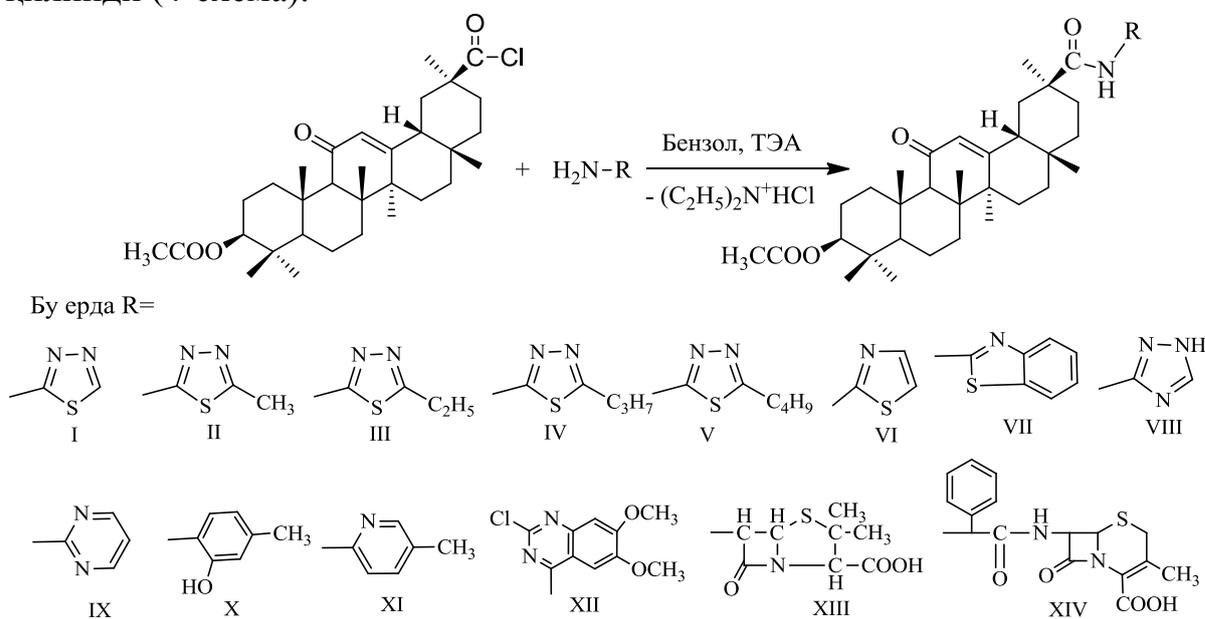
### ГлКнинг алкалоидлар ва гетероҳалқали аминлар билан ҳосил қилган тузларининг айрим физик-кимёвий катталиклари ва УБ-, ИҚ-спектр маълумотлари

№	R <sup>+</sup>	Т.с., °С (парч)	УБ $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lgε)	ИҚ-спектридаги тўлқин сонлари, $\text{см}^{-1}$
1	а	130±1	256(3.97)	$\nu(\text{OH, NH})=3100-3500$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2928, 2864$ , $\nu(\text{C=O})=1716$ , $\nu(\text{C=O})=1653$ ( $^{11}\text{C=O}$ ), $\delta(\text{NR}_3^+)=1456$ , $\delta(\text{CH})=1385, 1282, 1213$ , $\delta(\text{O-H})=1041$ , $\nu(\text{C=C})=1539$ , $\delta(=\text{CH})=979$
2	б	241±1	250(3.78)	$\nu(\text{OH, NH})=3400, 3329$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2941, 2760, 2467$ $\nu(\text{C=O})=1703$ , $\nu(\text{C=O})=1662$ (кўш боғ), $\nu(\text{C=C})=1544$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1454$ , $\delta(\text{CH})=1385, 1325, 1282, 1261, 1209, 1176$ , $\delta(\text{O-H})=1047$ , $\delta(=\text{CH})=991$ , $\delta(\text{C-H})=752, 698(\text{Ar})$
3	в	120±1	251(3.75)	$\nu(\text{OH, NH})=3400, 3329$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2941, 2760, 2467$ $\nu(\text{C=O})=1703$ , $\nu(\text{C=O})=1662$ (кўш боғ), $\nu(\text{C=C})=1544$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1454$ , $\delta(\text{CH})=1385, 1325, 1282, 1261, 1209, 1176$ , $\delta(\text{O-H})=1047$ , $\delta(=\text{CH})=991$ , $\delta(\text{C-H})=751, 699(\text{Ar})$

4	г	145±1	312(3.54) 239(3.81)	$\nu(\text{OH, NH})=3385$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2926, 2864$ , $\nu(\text{C=O})=1703$ , $\nu(\text{C=O})=1651$ (қўш боғ), $\nu(\text{C=C})=1544$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1454$ , $\delta(\text{CH})=1384$ , 1357, 1281, 1259, 1207, 1178 $\delta(\text{O-H})=1085$ , $\delta(=\text{CH})=980$ , $\delta(\text{C-H})=797$ (Ar)
5	д	220±1	242(4.52)	$\nu(\text{OH, NH})=3431$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2947, 2860$ , $\nu(\text{C=O})=1703$ , $\nu(\text{C=O})=1662$ (қўш боғ), $\nu(\text{C=C})=1570$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1456$ , $\delta(\text{CH})=1384$ , 1325, 1209, $\delta(\text{O-H})=1026$ , $\delta(=\text{CH})=987$
6	е	200±1	251(4.15)	$\nu(\text{OH, NH})=3360$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2927, 2850$ , $\nu(\text{C=O})=1703$ , $\nu(\text{C=O})=1651$ (қўш боғ), $\nu(\text{C=C})=1564$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1446$ , $\delta(\text{CH})=1385$ , 1357, 1284, 1205, $\delta(\text{O-H})=1049$ , $\delta(=\text{CH})=956$
7	ё	238±1	250(3.74)	$\nu(\text{OH, NH})=3400-3350$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2950, 2866$ , $\nu(\text{C=O})=1693$ , $\nu(\text{C=O})=1645$ (қўш боғ), $\nu(\text{C=C})=1531$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1454$ , $\delta(\text{CH})=1386$ , 1360, 1327, 1259, 1207, $\delta(\text{O-H})=1037$ , $\delta(=\text{CH})=993$
8	ж	218±1	227(4.24) 257(3.89) 298(3.53)	$\nu(\text{OH, NH})=3327, 3200$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2926, 2866$ , $\nu(\text{C=O})=1699$ , $\nu(\text{C=O})=1653$ ( $^{13}\text{C=O}$ ), $\nu(\text{C=C})=1539$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1454$ , $\delta(\text{CH})=1386$ , 1360, 1281, 1257, 1207, $\delta(\text{O-H})=1038$ , $\delta(=\text{CH})=993$
9	з	180±1	223(4.37) 261(4.11)	$\nu(\text{OH, NH})=3317, 3176$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2928, 2866$ , $\nu(\text{C=O})=1699$ , $\nu(\text{C=O})=1645$ ( $^{13}\text{C=O}$ ), $\nu(\text{C=C})=1533$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1450$ , $\delta(\text{CH})=1386$ , 1286, 1255, 1207, $\delta(\text{O-H})=1037$ , $\delta(=\text{CH})=993$
10	и	140±1	252(4.13)	$\nu(\text{OH, NH})=3312, 3192$ , $\nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2926, 2866$ , $\nu(\text{C=O})=1703$ , $\nu(\text{C=O})=1651$ ( $^{13}\text{C=O}$ ), $\nu(\text{C=C})=1522$ , $\delta(\text{NR}_3^+)=1454$ , $\delta(\text{CH})=1385$ , 1327, 1279, 1257, 1207, 1178 $\delta(\text{O-H})=1037$ , $\delta(=\text{CH})=993$ , $\nu(\text{C-H})$ 648(тиазол ҳалқа)

### 3-О-АГЛК амидлари синтези

Маълум усул бўйича ГЛК дан 3-О-АГЛКнинг хлорангидриди (3-О-АГЛК ХА) олинди. 3-О-АГЛК ХАга бензол муҳитида, триэтиламин (ТЭА) иштирокида турли гетероҳалқали аминлар таъсир эттириб, амидлари синтез қилинди (4-схема).



4-схема. 3-О-АГЛК ХАдан амидлар олиниши

3-О-АГЛК нинг 2-амино-5-пропил-1,3,4 тиадиазол билан амиди ИҚ-спектрида куйидаги тўлқин сонлари кузатилди: 3350  $\text{cm}^{-1}$  да амид боғига ( $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ) тегишли тўлқин сони, 1730  $\text{cm}^{-1}$  да мураккаб эфир боғидаги

карбонилга тегишли тўлқин сони ҳамда  $1659\text{ см}^{-1}$  да «С» ҳалқадаги карбонил гуруҳи ҳосил қилган тўлқин сонлари мавжуд.

N-(2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазол)-3-О-β-ацетил-11-оксо-олеан-12-ен-18β-Н-30-амид масс-спектрида молекуляр ион ( $[M^+]$  638.57 m/z.) мавжудлиги ва унинг назарий жихатдан ҳисобланган молекуляр ион билан мос келиши мазкур бирикманинг N-(2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазол)-3-О-β-ацетил-11-оксо-олеан-12-ен-18β-Н-30-амидлигидан далолат беради.

Шу бирикманинг  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрида амид гуруҳининг водородига тегишли резонанс сигналлар  $\delta_{\text{H}}$  11.16-11.29 м.у да кенг шаклдаги синглет ҳолатда кузатилганлиги амид боғнинг ҳосил бўлганлигидан далолат беради..

Мазкур амиднинг  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрида молекуладаги С-1, С-2 углерод атомларига тегишли сигналлар кучли майдон соҳасида (37.04, 17.5 м.у.) кузатилган. С-11, С-12 углерод атомларига оид сигналлар 199.82, 128.82 м.у. ларда, молекуладаги С-30 атом сигнали 174.99 м.у. да, ацетат қолдиғидаги метил гуруҳи углерод атоми 21.43 м.у. да кучли майдон соҳада, карбонил углероди эса 171.13 м.у. да кучсиз майдон томонда намоён бўлган. Бундан ташқари тиадиазол ҳалқадаги углерод атомлари кучсиз майдон соҳада 164.95 (С-2'), 160.19 (С-5') м.у. ларда, алифатик занжирдаги углерод атомлари сигналлари кучли майдон томонда 32.02 (С-6'), 23.07 (С-7'), 13.75 (С-8') м.у. ларда кузатилган.

Диссертациянинг **“ГК ва унинг моноаммонийли тузининг супрамолекуляр комплекслари, глициррет кислота ҳосилалари биологик фаолликлари”** деб номланган учинчи бобида олинган барча моддаларни биологик фаолликларининг структурага боғлиқлиги таҳлил қилинган. 3-О-АГЛК амидларининг яллиғланишга қарши ва иммунотроп фаоллиги Биоорганик кимё институти фармакология лабораторияси к.и.х., б.ф.н. Н.Л.Выпова билан ҳамкорликда бажарилди. 3-О-АГЛК нинг тиазол, тиадиазол ва бензотиазол қолдиғи тутган амидлари нисбатан зарарсиз бирикмаларнинг VI синфига мансуб бўлиб, 3-О-АГЛК нинг ҳалқада бир (XI) ёки икки азот атоми тутган (IX) амидлари кучсиз захарлилик намоён этди (V синф). 3-О-АГЛК 10 мг/кг дозада антиэкссудатив фаоллиги  $62.4 \pm 5.3\%$  ни ташкил этди. 3-О-АГЛК айрим амидлари (I, III, VI, X, XII, VIX) антиэкссудатив фаоллиги 3-О-АГЛК дан юқори бўлиб, I ва III нинг фаоллиги 85-87% ташкил этди.

3-О-АГЛК амидларининг иммунотроп фаоллигини ўрганиш препаратларнинг носпецифик иммунитетга (макрофаглар сони) дозага боғлиқ равишда, гуморал иммунитетга (талоқ ва лимфотугунларнинг ядросақловчи хужайралари сони ва вазни) эса яққол таъсир этишини кўрсатди. II, III, VIII препаратлар энг фаол бўлиб, 0.5 ва 5.0 мг/кг дозаларда бир маротаба юборилганда, 48 соатдан кейин стимуляция индекси 2 билан 10.9 ораликда бўлди. Бу бирикмаларнинг стимуляция индекси бўйича иммунотроп самарадорлиги 3-О-АГЛК таъсирига тенг ёки юқори бўлди, бу бирикмаларниг захарлилиги 3-О-АГЛК нинг захарлилигидан 3 маротаба кам эканлигини таъкидлаш лозим.

**ГлКнинг айрим алкалоид ва гетероҳалқали аминлар билан тузларининг гипоосмотик стресс шароитида каламуш тимоцитлари ҳажм бошқарилиш тизимига таъсири** Биофизика ва биокимё институти ходимлари академик Р.З.Собиров ва б.ф.д. Р.Ш.Курбонназарова билан ҳамкорликда бажарилди. Гипоосмотик стресс шароитида ГлК тузларининг тимоцит хужайралари ҳажм бошқарилишига таъсири 30 мкМ концентрацияда хужайралар ҳажм бошқарилиш тизимини кучли ингибирлаши аниқланди. ГлКнинг 2-аминобензотиазол, лупинин ва 8-оксихинолин билан тузлари ҳажм бошқарилишини кучли ингибирлаши аниқланиб, улар тимоцитлар ҳажм бошқарилишида иштирок этувчи  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^{+}$  ва  $\text{Cl}^{-}$  каналларига самарали таъсир этиши мумкинлигини кўрсатади.

**ГК ва ГКМАТ комплексларининг буғдой дони бўртиши ва унувчанлигига таъсири** ГулДУ профессори, б.ф.д. Ҳ.Ҳ.Қўшиев билан ҳамкорликда ўрганилди. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, комплекс бирикмалар эритмалари таъсирида дон бўртиши жараёнида сарфланган сув миқдори (0.87-0.89 г) назоратдагидан (1.2 г) кам бўлди. ГК ( $10^{-4}$  М; 76.66%), ГКМАТ:2-аминотиазол ( $10^{-4}$  М; 75.83%,  $10^{-5}$  М; 69.16%,  $10^{-6}$  М; 70.83%), ГКМАТ:3-амино-1,2,4-триазол ( $10^{-7}$  М; 70.83%) эритмалари таъсирида доннинг унувчанлиги назоратга нисбатан (65%) юқори бўлиб, бўртиш жараёнида назоратга нисбатан кам сув қабул қилинсада, дон унувчанлиги бир хил бўлиши мумкинлиги аниқланди.

**ГКМАТ билан 5-ФУ супрамолекуляр комплексларининг (2:1 ва 4:1) Саркома 45 шишига қарши фаоллиги** ЎЗР ССВ ОваР ИМ лаборатория мудири, б.ф.д., профессор З.М.Еникеева томонидан бажарилди. Препаратларнинг шишга қарши фаоллиги каламушларга кўчириб ўтказилган Саркома 45 шишига таъсирини биологик усул билан 5-ФУга қиёсан аниқланди. Препаратлар қорин бўшлиғига 10 маротабадан 2 хил дозада: ГКМАТ:5-ФУ (2:1) 20 ва 40 мг/кг, М ГКМАТ:5-ФУ (4:1) - 170 ва 85 мг/кг, 5-ФУ эса 15 мг/кг дозада юборилди. ГКМАТ:5-ФУ (2:1) ҳар икки дозада шишга қарши жуда юқори фаоллик намоён этди. Аммо 40 мг/кг дозада ҳайвонлар нобуд бўлиши кузатилди, 20 мг/кг дозада эса шишнинг 80% регрессида 98-99% фаоллик кўрсатди. ГКМАТ:5-ФУ 4:1 препарати ҳам икки хил дозада юқори фаолликка эга бўлди. Ҳар икки препарат ҳайвонлар вазнини сезиларсиз камайишига ва талоқнинг жуда катталашшига, айниқса ГКМАТ:5-ФУ (4:1) (170мг/кг) таъсирида 160% га катталашшига олиб келди.

Диссертациянинг «Тажриба қисми» деб номланган тўртинчи бобида олиб борилган тадқиқот объектлари, фойдаланилган асбоб ускуналар, техник ГКдан ГК, ГКМАТ ажратиб олиш ва тозалаш усуллари, ГлК, 3-О-АГлК ва унинг амидлари синтези, ГК ва ГКМАТ комплекслари, ГК ва ГлК тузларини олиш усуллари келтирилган.

## **ХУЛОСАЛАР**

1. Илк бор 3-О-АГлК нинг қатор гетероҳалқали аминлар билан 14 та янги амидлари синтез қилинди, уларнинг тузилиши УБ-, ИҚ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия ва масс-спектрометрия усуллари ёрдамида тасдиқланди.

Тритерпен кислоталари амидлари синтезида, хлорагидрид усули билан бир каторда, ПФКдан конденсирловчи агент сифатида қўлланиш мумкинлиги кўрсатилиб, реакциянинг тахминий механизми таклиф қилинди.

2. ГК ва ГКМАТнинг айрим ароматик ва гетероҳалқали аминлар, ДК ва ФК билан 38 та супрамолекуляр комплекслари олиниб, улар эритмалари қовушқоқлигини турли агентлар: мочевино, ксилоза ва КСl ҳамда эритманинг рН муҳитига боғлиқ ҳолда ўрганиш орқали комплекс «меҳмон» ва «мезбон» моддалар орасидаги водород боғлар, гидрофоб, ион-диполь ( $-\text{NH}_3^+\cdots\text{O}-\text{H}$ ,  $\text{N}^+\cdots\text{OH}$ ) ҳамда электростатик ( $-\text{COO}^-\cdots^+\text{NH}_3-$ ) таъсирлашувлар натижасида ҳосил бўлиши кўрсатилиб, оптик спектроскопия (УБ-, ИҚ-) усуллари ёрдамида исботланганлиги билан изоҳланади.

3. Олинган комплексларнинг барқарорлик константалари ва Гиббс эркин энергия қийматлари турли буфер муҳитларида (фосфатли, PBS-, PBS+) аниқланди. Бунда ГКМАТ:R комплексларда R = аминопенициллин, 6-амино-3-пиколин, ДК бўлганда оддий фосфатли буфер муҳитидаги барқарорлик константаси PBS- ва PBS+ буферлардагидан 2 ҳамда 3 даража паст бўлди. Бироқ ГКМАТ:R комплексларда R = 2-АБТ, 2-аминотиазол, 5-амино-2-метилфенол, 2-аминопиримидин, 4-амино-2-хлор-6,7-диметоксихинозалин, 5-ФУ, ФК бўлганда уч хил буфер муҳитларида ҳам комплексларнинг барқарорлиги деярли бир хиллиги кузатилди. Фақат ГКМАТ:3-амино-1,2,4-триазол комплексининг фосфатли буфердаги барқарорлиги PBS-, PBS+ буферлар муҳитидагига нисбатан бир даража юқорилиги эканлиги аксарият комплекслар физиологик муҳитга яқин шароитда ҳам барқарор бўлиши юзага келади.

4. ГК, ГлКнинг айрим ароматик ва гетероҳалқали аминлар, алкалоидлар билан 20 та тузлари олиниб, физик-кимёвий катталиклари аниқланди. Уларнинг кимёвий тузилиши ИҚ-спектроскопия ва масс-спектрометрия усуллари ёрдамида исботланди. Бунда электростатик ( $-\text{COO}^-\cdots^+\text{NH}_3-$ ) таъсирлашувлар натижасида ион боғли бирикмалар ҳосил бўлганлиги ИҚ-спектр асосида тасдиқланди.

5. ГлКнинг 2-АБТ, лупинин, 8-оксихинолин билан олинган тузлари гипоосмотик стресс шароитида ҳужайра ҳажм бошқарилишини кучли ингибирлаб (2-4%), уларнинг тимоцитлар ҳажм бошқарилишида иштирок этувчи  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  ва  $\text{Cl}^-$  каналларига самарали таъсир этиши мумкинлиги кўрсатилди; 3-О-АГлКнинг 2-амино-5-(алкил)-1,3,4-тиадиазол, 3-амино-1,2,4-триазол билан олинган амидлари носпецифик иммунитетга дозага боғлиқ равишда, гуморал иммунитетга яққол таъсир этиши исботланди. ГКМАТнинг 5-ФУ билан олинган комплекслари Саркома 45 шишига қарши юқори фаоллик намоён этиб, уларнинг шишга қарши самарадорлиги 98-99% (назоратда 76%), шиш регресси 40 дан 80%гача бўлиши исботланди ва уни келажакда шишга қарши восита сифатида тавсия қилинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12. 2019.К/В.37.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ  
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

---

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**ЭСАНОВ РАХМАТ СУЛТОН УГЛИ**

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ (ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ,  
ГЛИЦИРРЕТОВАЯ) КИСЛОТ**

**02.00.10 - Биоорганическая химия**

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

**Ташкент - 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2020.3. PhD/К213**

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Гафуров Махмуджон Бакиевич</b> доктор химических наук, старший научный сотрудник
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Абдулладжанова Нодира Гуломжоновна</b> доктор химических наук, профессор  <b>Халиков Турсунали Суюнович</b> доктор химических наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ташкентский химико-технологический институт</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.К/В.37/01 при Институте биоорганической химии (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (зарегистрировано под № \_\_\_). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha2@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.  
(реестр протокола рассылки № «\_\_\_» от \_\_\_\_\_ 2020 г).

**Ш.И.Салихов**  
Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., академик

**Ш.А.Шомуротов**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.х.н.

**М.Б.Гафуров**  
Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.х.н.

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мире одной из важнейших задач является синтез биологически активных веществ, использование их в медицине для лечения и профилактики вирусных заболеваний, создание новых лекарственных средств для различных видов иммунодефицитов, защита сельскохозяйственных культур и создание новых эффективных биостимуляторов. В настоящее время основу большинства средств, применяемых в медицинской практике и в сельскохозяйственных целях, составляют химически модифицированные производные биологически активных веществ. Развитие современных отраслей органической, биоорганической, медицинской химии и фармакологии позволяют создавать менее вредные для генофонда живого организма препараты, применяемые против различных заболеваний. Сегодня особое внимание уделяется поиску растительных источников, богатых биологически активными соединениями, а также определению их химического состава, выделению содержащихся в них основных биологически активных веществ и их модификации.

Особое значение имеет то, что производные, полученные путем модификации природных биологически активных тритерпеновых кислот, содержащихся в растениях, имеют меньше побочных эффектов на организм по сравнению с синтетическими веществами. Поэтому при создании препаратов на основе подобных биологически активных соединений проводятся исследования в таких направлениях, как поиск природных ресурсов богатых биологически активными веществами, выделение из них биологически активных соединений, их модификация, определение современных методов исследования структуры и биологической активности, создание на их основе новых эффективных лекарственных средств.

В нашей стране уделяется особое внимание разработке новых, эффективных, импортозамещающих лекарственных препаратов на основе местного сырья и обеспечению населения качественными лекарствами. В 4-направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по «дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами»<sup>1</sup>. В этом направлении важное значение имеет изучение биологически активных веществ из местного растительного и животного сырья, изучение их структуры и активности, а также создание на их основе новых, эффективных лекарственных средств.

Диссертационное исследование служит для выполнения задач, указанных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»,

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947- «о стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы

Указе Президента Республики Узбекистан УП-5229 "О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической сетью" от 7 ноября 2017 года, Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года ПП№-2640 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и других нормативно-правовых документах относительно этой деятельности.

**Взаимосвязь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология»

**Степень изученности проблемы.** Г.А. Толстиком, Л.А. Балтиной и другими (Россия) исследованы более 10 видов растения солодки и из них детально изучены голая солодка (*Glycyrrhiza glabra. L*), Уральская солодка (*Glycyrrhiza uralensis Fish*) и солодка Коржинского (*Glycyrrhiza Korshinski G*). Было определено, что количество глицирризиновой кислоты (ГК) в корне солодки зависит от места произрастания растения и некоторых других факторов. Э.С.Мирзазаде и Н.С.Нагиевым (Россия) экстракт корня солодки был предложен для лечения герпетического стоматита. Л.А.Балтина, Г.А.Толстиком определили, что экстракт растения солодки ингибирует вирус Эпштейн-Барра (*Epstein-Barr virus, EBV*), который вызывает рак кожи. Н.И.Петренко, Г.А.Толстиком (Россия) были синтезированы различные амиды и аминокислоты глицирретовой кислоты (ГлК), которая является агликоном глицирризиновой кислоты и было установлено, что они проявляют противовоспалительную и противовоспалительную активность. Mohamed O. Radwan, Mohamed A.H. Ismail и другие (ОАЭ) синтезировали ряд аминов и амидов глицирретовой кислоты и показали их противовоспалительную активность в зависимости от строения первичного амина. Амиды, полученные с 2-аминобензойной кислотой, 3-амино-2-метилизоксазолом, 4-(2-аминоэтил) бензосульфонамидом проявляют противовоспалительную активность выше относительно препаратов преднизалон и индометацин. Л.А.Яковишиным (Россия) получены молекулярные комплексы ряда биологически активных веществ с ГК, моноаммониевой соли ГК (МАСГК) и некоторыми гликозидами, определены константы их устойчивости и свободная энергия Гиббса.

В нашей стране ведутся плодотворные научно-исследовательские работы в этом направлении, ученые Института биоорганической химии под руководством профессора Д.Н.Далимова, профессора А.А.Ахунова, М.Б.Гафурова, А.Д.Матчанова, Х.А.Юлдашева, профессора Гулистанского государственного университета Х.Х.Кушиева получены различные производные и комплексные соединения ГК, которые внедряются в медицинскую и сельскохозяйственную практику.

Большая часть исследований, проводимых в мире, направлены на определение химического строения биологически активных тритерпеновых кислот, определение взаимосвязи между образованием и биологической активностью супрамолекулярных комплексов, определение антиоксидантной,

противовоспалительной, противоопухолевой, противовирусной активностей, а также против различных раневых заболеваний, и механизмов их воздействия, до сих пор эти процессы не были полностью освещены.

**Взаимосвязь исследования с планами научно-исследовательской работы научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Института Биоорганической химии прикладного проекта по теме ФПФИ-Т.2-18 «Биологическая активность некоторых производных природных тритерпеновых кислот, содержащих остаток 2-алкил(арил)-5-амино 1,3,4-тиадиазола» (2018-2020 гг.) и А-ФА-2019-35 «Создание иммуностропных средств на основе местного растительного сырья» (2019-2021 гг.).

**Целью исследования** явились тритерпеноиды растения корня солодки (*Glycyrrhiza glabra. L*) - синтез их новых производных ГлК и ГК, получение молекулярных комплексов на основе ГК, МАСГК, а также определение биологической активности полученных веществ.

**Задачи исследования:**

извлечение, очистка ГК из корней растения солодки; получение и очистка ГлК гидролизом МАСГК;

синтез 3-О-ацетоксиглицирретовой кислоты (3-О-АГлК) и их новых амидов и ряда аминов; изучение их химической структуры с использованием физико-химических и спектральных методов, проведение синтеза амидов 3-О-АГлК в среде полифосфорной кислоты (ПФК);

получение солей ГК, ГлК с некоторыми алкалоидными и гетероциклическими аминами, а также определение их физико-химических параметров, а также изучение их спектральных особенностей;

получение супрамолекулярных комплексов ГК и МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами, коричной (КК), феруловой кислотой (ФК) в различных молярных соотношениях; определение физико-химических величин, гидродинамических свойств водных растворов, константы устойчивости, свободной энергии Гиббса;

изучение биологической активности полученных соединений.

**В качестве объекта исследования** были выбраны тритерпен глицирризиновая кислота, выделенной из корня растения солодки (*Glycyrrhiza glabra. L*) и его агликон – глицирретовая кислота, различные ароматические и гетероциклические амины, некоторые алкалоиды, КК, ФК.

**Предметом исследования** является получение супрамолекулярных комплексов ГК, МАСГК, солей ГК и ГлК с различными аминами, синтез новых амидов 3-О-АГлК, изучение их структуры и биологической активности.

**Методы исследования.** В исследовательской работе использованы методы органической и биоорганической химии (фильтрация, перегонка, экстракция, лиофильное высушивание), физико-химические (вязкость) и физические (УФ-, ИК-спектроскопия, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), хроматографические (тонкослойная, колоночная,

высокоэффективная жидкостная хроматографии), а также фармако-токсикологические исследования в условиях *in vitro* и *in vivo*.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

получены супрамолекулярные комплексы ГК и МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами, КК и ФК (38 шт), их структура проанализирована методами оптической спектроскопии, определены константы устойчивости комплексных соединений и значения свободной энергии Гиббса;

впервые синтезированы новые амиды (14 шт) из ряда гетероциклических аминов с 3-О-АГЛК, их структура изучена методами ИК-, УФ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии;

определена возможность применения ПФК в качестве конденсирующего агента при синтезе амидов тритерпеновых кислот, определен примерный механизм реакции;

получены соли ГК, ГЛК с ароматическими, гетероциклическими аминами и некоторыми алкалоидами (20 шт), определены физико-химические параметры, химическая структура которых установлена методами ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии;

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

константы стабильности полученных комплексов и значения свободной энергии Гиббса были изучены в сравнении с фосфатными, PBS- и PBS + буферными средами, было обнаружено, что эти комплексы стабильны даже в условиях, близких к физиологической среде;

изучение иммуноотропной активности амидов 3-О-АГЛК показало, что синтезированные амиды 3-О-АГЛК с 2-амино-5-метил(этил)-1,3,4-тиадиазолами, 3-амино-1,2,4-триазолом оказывает влияние на неспецифический иммунитет в зависимости от дозы, и проявляет выраженный эффект на гуморальный иммунитет (количество и вес ядросодержащих клеток селезенки и лимфоузлов);

доказано, что в условиях гипоосмотического стресса соли ГЛК с 2-аминобензотиазолом, лупинином и 8-оксихинолином сильно ингибируют объемное регулирование и могут эффективно влиять на  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  каналы, участвующие в регуляции объема тимоцитов;

установлено, что растворы комплексов ГК и МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами требуют меньшего количества воды, затрачиваемого в процессе созревания зерна, чем контроль, а его всхожесть на 5-12% выше, чем контрольное;

комплексы МАСГК с 5-фторурацилом (5-ФУ) показали высокую активность против опухолей Саркома 45. Оба препарата привели к незаметному снижению веса животных и увеличению селезенки.

**Достоверность результатов исследования** основывается на использовании современных физико-химических и биологических методов исследования выделенных веществ; обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикацией

результатов экспериментов в отечественных и международных научных журналах, признанных ВАК при КМ РУз.

**Научно-практическое значение результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что получены новые производные ГК и ГлК, предложен новый конденсирующий агент в процессе синтеза амидов. Физико-химические методы их идентификации служат методическим руководством для новых научных исследований в этой области, а также обогащают химию тритерпеновых кислот новыми данными.

Практическое значение результатов исследования заключалось в том, что новые синтезированные амиды оказали существенное влияние на неспецифический иммунитет в зависимости от дозы и ярко выраженный эффект на гуморальный (количество и вес ядродержащих клеток селезенки и лимфоузлов). Полученные соли ГлК с алкалоидами и гетероциклическими аминами сильно ингибируют объемное управление клеток в условиях гипоосмотического стресса при концентрации 30 мкМ. Комплексы МАСГК с 5-ФУ показали высокую активность против опухоли Саркома 45. Его эффективность против опухоли составляет 98-99%, а регрессия опухоли составляла от 40 до 80%.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по синтезу и изучению биологической активности новых производных тритерпеновых кислот (ГК, ГлК):

ГлК и его производные были использованы в проекте ФА-А11-Т060 «Поиск новых модуляторов управления объемом клеток и объемзависимых анионных каналов в качестве перспективных иммуномодуляторов и противораковых препаратов» при изучении влияния клеток тимоцитов на управление объемом в условиях гипоосмотического стресса (справка Академии наук Республики Узбекистан от 23 сентября 2020 года № 4/1255-1966). В результате некоторые соли ГлК с алкалоидами, с гетероциклическими аминами, дали возможность ингибировать систему управления объёмом клеток;

Комплексы ГК, МАСГК с гетероциклическими аминами использованы в проекте С-А-2018-004 «Создание биотехнологической коллекции граната (*Punica granatum L.*) и реализация технологии получения безпатогенных саженцев" для получения безпатогенных саженцев граната в условиях *in vitro* (справка Министерство Высшего и среднего специального образования Республики Узбекистана от 23 сентября 2020 года № 89-03-3437). Было установлено, что добавление в условия *in vitro* супрамолекулярных комплексов в питательную среду, ускоряет процесс образования вегетативных органов из каллусных тканей граната.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были представлены и обсуждены на 6 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано в общей сложности 15 научных работ, из них 6 статей в научных

изданиях, рекомендованных ВАК РУз к публикации научных результатов диссертаций доктора философии (PhD), в том числе 3 в зарубежных и 3 в республиканских журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 104 страниц.

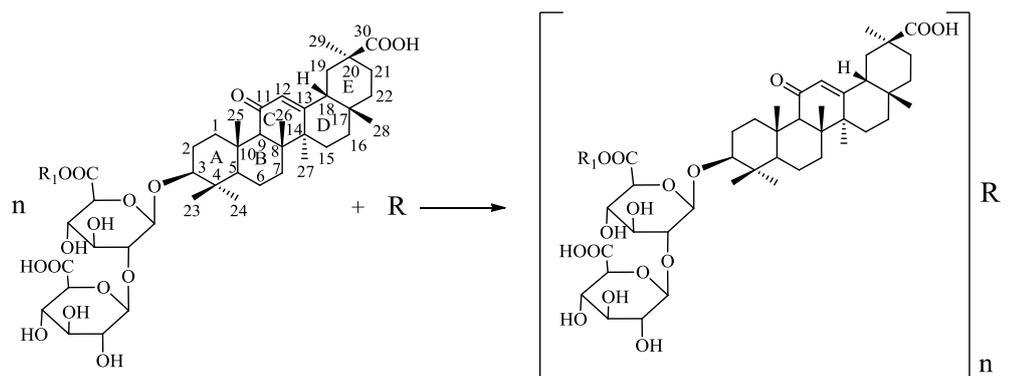
## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** диссертации обоснованы актуальность и значимость темы диссертации, цели и задачи, выражены объект и предмет исследования, соответствие темы исследования направлению развития науки и технологии в Республике Узбекистан, обоснованы научная новизна и приведены практические результаты исследования, показаны достоверность и актуальность работы, освещены теоретические и практические значения результатов исследований, приведены основания возможности внедрения результатов исследования в практику, опубликованность результатов исследования и структура диссертации.

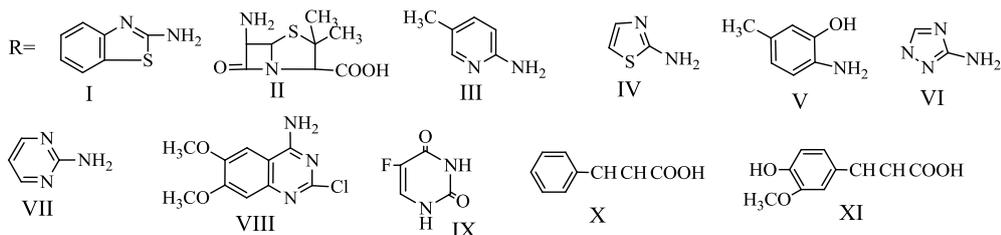
**Первая глава диссертации “Получение, биологическая активность тритерпеновых кислот”** посвящена анализу литературы, в которой приведен обзор литературных данных, где отражены данные о растении солодка, ГК и ее соли, придающие ему лечебные свойства, а также ГлК, проанализированы способы получения ее производных и методы изучения ее структуры и биологической активности.

**Вторая глава диссертации “Синтез новых производных ГК, ГлК, получение супрамолекулярных комплексов и изучение их свойств”** посвящена анализу физико-химических свойств, спектральных данных всех полученных новых производных. Были выделены ГК, МАСГК и ГлК из корня солодки, получены супрамолекулярные комплексы ГК и МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами, КК и ФК в различных молярных соотношениях, определены их физико-химические величины (таблица 1), константы устойчивости, значение свободной энергии Гиббса. Кроме этого, получены соли ГК, ГлК с некоторыми гетероциклическими аминами, определены физико-химические величины, исследовано строение методами ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии. Синтезированы амиды 3-О-АГлК с некоторыми гетероциклическими аминами. Строение полученных амидов установлено методами УФ-, ИК-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Получены комплексы ГК и МАСГК с 2-аминобензотиазолом (2-АБТ), 6-аминопенициллином, 6-амино-3-пиколином, 2-аминотиазолом, 5-амино-2-метилфенолом, 3-амино-1,2,4-триазолом, 2-аминопиримидином, 4-амино-2-хлор-6,7-диметоксихинозолином, 5-ФУ, КК и ФК.



Где:  $n=2,4$ ;  $R_1 = H, NH_4$



**Схема 1. Получение комплексов ГК, МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами, КК, ФК**

**Таблица 1**

**Некоторые физико-химические величины комплексов ГК, МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами, КК и ФК**

№	R	R <sub>1</sub>	n	Т.п., °С (разлож)	[α] <sub>D</sub> , (с 0.5; 50% этанол)	№	R	R <sub>1</sub>	n	Т.п. °С (разлож)	[α] <sub>D</sub> , (с 0.5; 50% этанол)
1	I	NH <sub>4</sub>	2	200±2	+33	20	IV	H	2	206±2	+31
2	II	NH <sub>4</sub>	2	205±2	+32	21	V	H	2	199±2	+39
3	III	NH <sub>4</sub>	2	207±2	+36	22	VI	H	2	201±2	+35
4	IV	NH <sub>4</sub>	2	203±2	+33	23	VII	H	2	205±2	+30
5	V	NH <sub>4</sub>	2	195±2	+34	24	VIII	H	2	210±2	+33
6	VI	NH <sub>4</sub>	2	198±2	+36	25	I	H	4	171±2	+36
7	VII	NH <sub>4</sub>	2	201±2	+31	26	II	H	4	177±2	+38
8	VIII	NH <sub>4</sub>	2	213±2	+36	27	III	H	4	180±2	+33
9	I	NH <sub>4</sub>	4	184±2	+38	28	IV	H	4	176±2	+31
10	II	NH <sub>4</sub>	4	174±2	+32	29	V	H	4	170±2	+39
11	III	NH <sub>4</sub>	4	179±2	+34	30	VI	H	4	171±2	+35
12	IV	NH <sub>4</sub>	4	170±2	+35	31	VII	H	4	175±2	+30
13	V	NH <sub>4</sub>	4	165±2	+32	32	VIII	H	4	179±2	+33
14	VI	NH <sub>4</sub>	4	160±2	+33	33	IX	NH <sub>4</sub>	2	195±2	+37
15	VII	NH <sub>4</sub>	4	156±2	+39	34	IX	NH <sub>4</sub>	4	201±2	+31
16	VIII	NH <sub>4</sub>	4	172±2	+31	35	X	NH <sub>4</sub>	2	187±1	+40
17	I	H	2	200±2	+36	36	X	NH <sub>4</sub>	4	192±1	+38
18	II	H	2	208±2	+38	37	XI	NH <sub>4</sub>	2	187±1	+36
19	III	H	2	211±2	+33	38	XI	NH <sub>4</sub>	4	178±1	+37

В ИК-спектрах комплексов (табл.2) наблюдаются валентные колебания OH, NH групп в области 3184 см<sup>-1</sup>. Разница этих частот колебаний на 20 см<sup>-1</sup> свидетельствует об образовании водородных связей в комплексах. Резкое уменьшение интенсивности частот колебания NH<sub>2</sub> групп (3395-3055 см<sup>-1</sup>), повышение интенсивности частот колебания карбоксильных групп (1589 см<sup>-1</sup>) указывает на то, что при комплексообразовании кроме водородных связей существуют ион-дипольные (–NH<sub>3</sub><sup>+</sup>··O–H, N<sup>+</sup>··OH), электростатические

(COO<sup>-</sup>...<sup>+</sup>NH<sub>3</sub>-) взаимодействия. На основе анализа ИК-спектров можно заключить, что молекулярные комплексы образуются за счёт водородных связей, ион-дипольных и электростатических взаимодействий.

Таблица 2

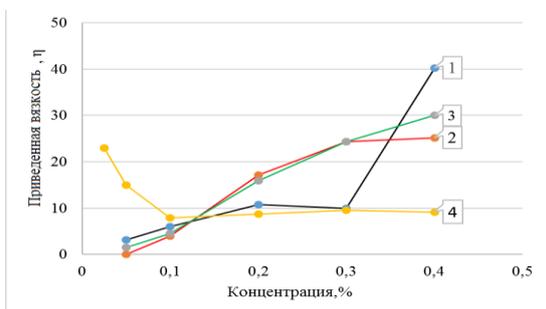
Данные УФ- и ИК-спектров комплексов ГК и МАСГК с ароматическими, гетероциклическими аминами, КК и ФК

№	R	R <sub>1</sub>	n	УБ λ <sub>max</sub> , нм (lgε)	Основные волновые числа в ИК-спектре, см <sup>-1</sup>
1	I	NH <sub>4</sub>	2	258(3.92) 220(3.90)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3500, ν(C=O)=1699, ν(C=O)=1649( <sup>13</sup> C=O), ν(O-H)=1042, ν(C=C, C=N)=1602, 1508, 1542
2	II	NH <sub>4</sub>	2	257(3.97)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3400-3470, ν(C=O)=1717, ν(C=O)=1700 ν(C=O)=1654(двойная связь) ν(C=C)=1542, 1523
3	III	NH <sub>4</sub>	2	258(3.84) 237(3.79)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3200-3450, ν(C=O)=1699, ν(C=O)=1648(двойная связь), ν(C=C, C=N)=1603, 1542, 1523
4	IV	NH <sub>4</sub>	2	256(4.08)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3500, ν(C=O)=1701, ν(C=O)=1660(двойная связь)
5	V	NH <sub>4</sub>	2	257(3.55)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3500, ν(C=O)=1701, ν(C=O)=1660(двойная связь)
6	VI	NH <sub>4</sub>	2	257(3.92)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3150-3550, ν(C=O)=1698(МАСГК), ν(C=O)=1653(двойная связь), ν(C=C, C=N)=1600
7	VII	NH <sub>4</sub>	2	258(3.91)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3150-3550, ν(C=O)=1698(МАСГК), ν(C=O)=1660(двойная связь), ν(C=C, C=N)=1596
8	VIII	NH <sub>4</sub>	2	247(3.97)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3500, ν(C=O)=1716(МАСГК), ν(C=O)=1645(двойная связь), ν(C=C, C=N)=1621, 1582, 1503
9	I	H	2	258(4.00) 220(3.67)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3500, ν(C=O)=1700, ν(C=O)=1670( <sup>13</sup> C=O), ν(CH)=3056, ν(C=C, C=N)=1640
10	II	H	2	257(3.69)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3550, ν(C=O)=1730, ν(N-C=O)=1652
11	III	H	2	257(3.80) 236(3.82)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3550, ν(C=O)=1730, ν(C=O)=1679(двойная связь), ν(C=C, C=N)=1660,
12	IV	H	2	256(3.76)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3550, ν(C=O)=1730, ν(C=O)=1679(двойная связь), ν(C=C)=1645(ГК и тиазол)
13	V	H	2	257(3.89)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3550, ν(C=O)=1729(ГК), ν(C=O)=1659(двойная связь), ν(C=C)=1645(ГК и фенол)
14	VI	H	2	257(3.68)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3150-3550, ν(C=O)=1720(ГК), ν(C=O)=1690(двойная связь), ν(C=C, C=N)=1650
15	VII	H	2	257(3.86) 225(3.81)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3550, ν(C=O)=1732(ГК), ν(C=O)=1651, 1661, ν(C=C, C=N)=1646, 1541
16	VIII	H	2	247(3.97) 225(3.66)	ν(OH, NH <sub>2</sub> )=3100-3550, ν(C=O)=1732(ГК), ν(C=C, C=N)=1582, 1558, 1558
17	IX	NH <sub>4</sub>	2	262(3.71)	ν(OH, NH) =3207, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH) =2928, ν(C=O) =1720, ν(C=O) =1659 ( <sup>13</sup> C=O), ν(C=C, C=N) =1593, δ(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH) =1429, 1350, 1246, 1213, 1172, δ(O-H)=1031
18	X	NH <sub>4</sub>	2	262(4.17) 215(3.84)	ν(OH, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )=3221, ν(CH, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )=2926, 2872, ν(C=O)=1703, ν( <sup>13</sup> C=O, C=C)=1659, 1634, ν(COO <sup>-</sup> )=1595, δ(CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )=1450, 1417, δ(NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )=1387, δ(CH)=1348, 1310, 1261, 1213, 1171, δ(C-O-C, C-OH)=1034, δ(=CH)=980
19	XI	NH <sub>4</sub>	2	318(3.75) 257(4.19)	ν(OH, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )=3211, ν(CH, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )=2933, 2858 ν(C=O)=1699, ν( <sup>13</sup> C=O, C=C)=1660, ν(COO <sup>-</sup> )=1593, ν(CH <sub>3</sub> OC)=1516(метокси группа), δ(CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )=1456, 1429, δ(NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )=1387, δ(CH)=1265, 1211, 1165, δ(C-O-C, C-OH)=1034, δ(=CH)=980

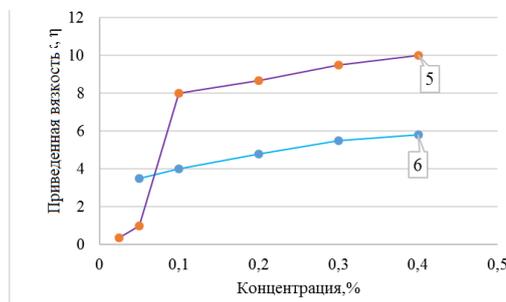
Гидродинамические особенности супрамолекулярных комплексов

С целью установления сил, оказывающих наибольший вклад в образование супрамолекулярных комплексов, были изучены вязкость растворов комплекса МАСГК и 2-АБТ (2:1) в различных средах: растворах мочевины (разрушитель межмолекулярных водородных связей), ксилозы (агент, склонный к гидрофобному взаимодействию в системе) и КСl (электролит). Также изучалось влияние среды на вязкость раствора. При

увеличении концентрации комплекса в 0.01 М растворе мочевины наблюдалось увеличение вязкости, снижение текучести (рис.1, а). Это говорит о том, что образование комплексов может быть не только за счет водородных связей, но и за счет других: гидрофобных и гидрофильных взаимодействий.



**Рисунок 1, а) Приведенная вязкость в водном растворе (1), 0.01 М мочевины (2), растворе 0.1Н КСl (3), растворе 0.1Н НСl (4)., (25°С)**



**Рисунок 1, б). Приведенная вязкость в среде 0.1Н NaOH (5), в растворе 0.01 М ксилозы (6)., (25°С)**

При исследовании вязкости в среде раствора 0.1Н КСl с увеличением концентрации наблюдалось снижение вязкости. Из этого можно сделать вывод, что ионы  $K^+$  не влияли на структурирование МАСГК, а наоборот влияли на распад мицелл. Приведенная вязкость растворов в среде 0.01 М ксилозы с увеличением ее концентрации хоть и изменяется незначительно, но имеет линейный характер, что может обуславливаться экранирующим свойством ксилозы гидрофобного взаимодействия в процессе образования комплексов.

Резкое снижение вязкости наблюдалось при снижении концентрации в среде 0.1Н NaOH (рис.1, б). Это означает, что из-за ионизации карбоксилатных анионов в щелочной среде молекула МАСГК не может участвовать в образовании водородных связей. Это означает, что стабильность структурирования молекулы обеспечивается не только водородными связями, но и сильными гидрофобными взаимодействиями. В кислой среде вязкость растворов комплекса уменьшается с увеличением концентрации. Увеличение концентрации приводит к уменьшению диссоциации молекулы МАСГК, что может привести к снижению вязкости, как и в полиэлектролитах.

При определении стехиометрических соотношений компонентов комплексов использовался метод изомолярной серии в различных буферных средах (фосфатная, PBS-, PBS+), а также определялись константы устойчивости комплексов и значения свободной энергии Гиббса.

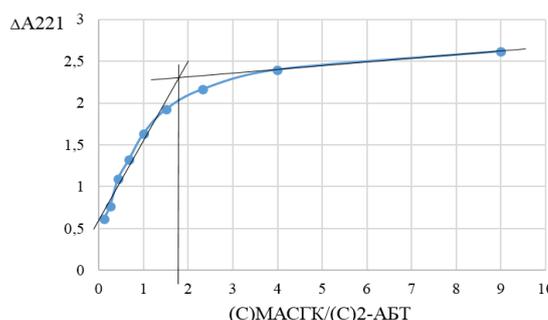
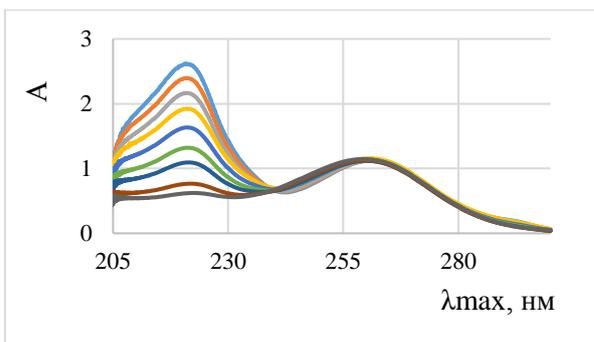


Рисунок 2, а) УФ-спектры комплекса МАСГК:2-АБТ методом изомолярных серий в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1).

Рисунок 2, б) График зависимости соотношения концентраций реагентов и оптических плотностей изомолярных серий комплексов МАСГК:2-АБТ

Наличие изобестических точек на графике изомолярных серий (рис.2, а) при 240 нм, а также при 264 нм указывает на то, что в растворе образуются однотипные комплексы. График корреляции между оптической плотностью изомолярных серий и соотношением концентраций исходных реагентов (Рис. 2, б) показывает, что достигнут максимальный выход образования комплекса в соотношении МАСГК и 2-АБТ~2:1 моль. Константа устойчивости для комплекса в соотношении 2:1 рассчитывалась по следующей формуле (1), а свободная энергия Гиббса комплекса – по (2) .

$$K = \frac{(c_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - c_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})(\Delta A_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - \Delta A_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})^2}{4(\Delta A_1 c_1 - \Delta A_2 c_2)^3}, \quad (1)$$

$$\Delta G = -2,3 RT \lg K \quad (2).$$

Где  $c_1$  - общая концентрация вещества, М;  $c_2$ -общая концентрация после разбавления, М;  $\Delta A_1$  и  $\Delta A_2$ -изменение оптических плотностей до и после разбавления.

**Таблица 3**

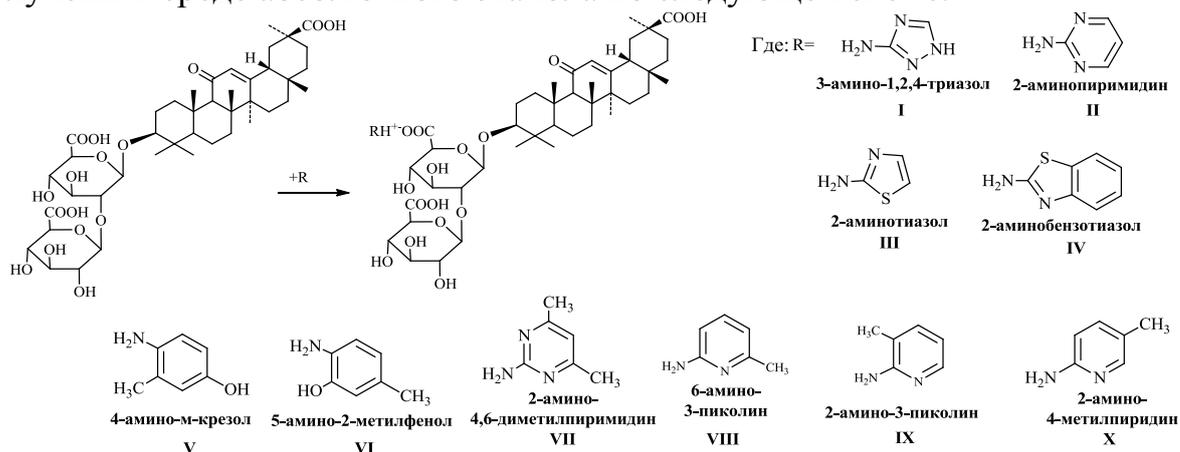
**Константа устойчивости комплекса МАСГК (МАСГК: R) и значение свободной энергии Гиббса ( $\Delta G$ )**

№	R	Фосфатный буфер		PBS-		PBS+	
		К. М <sup>-1</sup> . ×10 <sup>6</sup>	$\Delta G$ . Дж/моль. ×10 <sup>4</sup>	К. М <sup>-1</sup> . ×10 <sup>6</sup>	$\Delta G$ . ж/моль. ×10 <sup>4</sup>	К. М <sup>-1</sup> . ×10 <sup>6</sup>	$\Delta G$ . ж/моль. ×10 <sup>4</sup>
1	I	(5.01±0.1)	(-3.84±0.1)	(4.97±0.1)	(-3.84±0.1)	(5.09±0.1)	(-3.85±0.1)
2	II	(0.0062±0.1)	(-2.17±0.1)	(0.51±0.1)	(-3.27±0.1)	(5.06±0.1)	(-3.84±0.1)
3	III	(0.009±0.1)	(-2.84±0.1)	(5.16±0.1)	(-3.85±0.1)	(5.07±0.1)	(-3.84±0.1)
4	IV	(7.13±0.1)	(-3.93±0.1)	(5.06±0.1)	(-3.84±0.1)	(4.80±0.1)	(-3.83±0.1)
5	V	(4.02±0.1)	(-2.64±0.1)	(3.15±0.1)	(-3.73±0.1)	(4.14±0.1)	(-3.80±0.1)
6	VI	(65.4±0.1)	(-4.48±0.1)	(5.23±0.1)	(-3.85±0.1)	(4.79±0.1)	(-3.83±0.1)
7	VII	(3.80±0.1)	(-3.77±0.1)	(4.20±0.1)	(-3.80±0.1)	(5.06±0.1)	(-3.84±0.1)
8	VIII	(5.34±0.1)	(-3.86±0.1)	(5.07±0.1)	(-3.84±0.1)	(5.07±0.1)	(-3.84±0.1)
9	IX	(5.05±0.1)	(-3.84±0.1)	(5.09±0.1)	(-3.85±0.1)	(4.63±0.1)	(-3.82±0.1)
10	X	(0.044±0.1)	(-2.66±0.1)	(0.9±0.1)	(-3.42±0.1)	(4.93±0.1)	(-3.84±0.1)
11	XI	(4.94±0.1)	(-3.82±0.1)	(4.39±0.1)	(-3.81±0.1)	(5.26±0.1)	(-3.85±0.1)

Как видно из табл. 3, константы стабильности полученных комплексов и значения свободной энергии Гиббса определяли в различных буферных средах (фосфат, PBS-, PBS +). В то же время в комплексах МАСГК: R при R = II, III, X константа стабильности в среде нормального фосфатного буфера была на 2 и 3 порядка ниже, чем в буферах PBS и PBS +. Однако в комплексах МАСГК: R, когда R = I, IV, V, VII, VIII, IX, XI, стабильность комплексов была почти одинаковой во всех трех буферных средах. Только когда R = VI, стабильность комплекса в нормальном фосфатном буфере была несколько выше, чем в буферной среде PBS-, PBS +, что указывает на то, что большинство комплексов были стабильными даже в условиях, близких к физиологической среде.

**Получение солей глицирризиновой кислоты с некоторыми ароматическими, гетероциклическими аминами**

Соли ГК с некоторыми ароматическими, гетероциклическими аминами получены в среде абсолютного этанола по следующей схеме.



**Схема 2. Получение солей ГК с некоторыми ароматическими, гетероциклическими аминами**

Некоторые физико-химические величины и данные УФ-, ИК-спектров полученных солей ГК представлены в таблице 4.

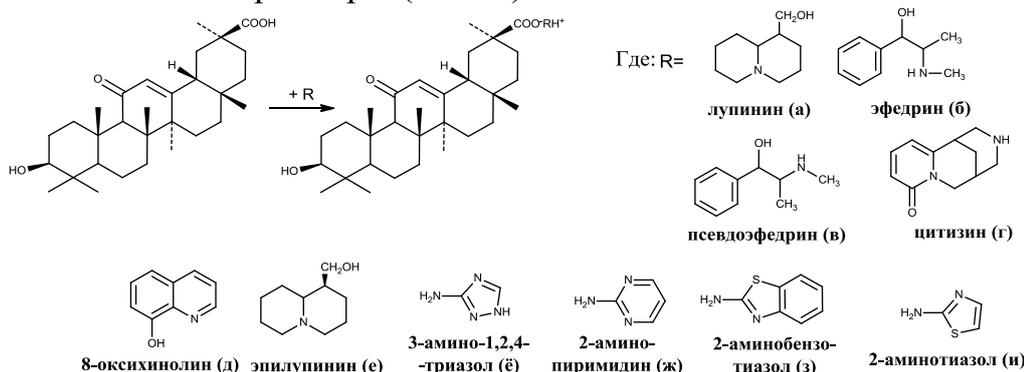
**Таблица 4**

**Некоторые физико-химические величины полученных солей ГК с некоторыми ароматическими, гетероциклическими аминами, а также данные УФ-и ИК-спектров**

R <sup>+</sup>	Т.п., °С (разлож)	Выход, %	УБ λ <sub>max</sub> , нм (lgε)	Основные волновые числа в ИК-спектре, см <sup>-1</sup>
I	180±1	97	258(2.44)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2930, 2890, ν(C=O)=1688, ν(C=O)=1660 ( <sup>13</sup> C=O), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1420, ν(O-H)=1041, ν(C=C, C=N)=1602, 1508, 1542
II	190±1	94	225(3.36), 258(2.47)	ν(OH, NH)=3400-3470, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2927, 2885 ν(C=O)=1705, ν(C=O)=1680 ν(C=O)=1634 (двойная связь), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1430, ν(O-H)=1041, ν(C=C)=1542, 1523
III	185±1	96	256(2.90)	ν(OH, NH)=3200-3450, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2924, 2900, ν(C=O)=1699, ν(C=O)=1638(двойная связь), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1439, ν(O-H)=1040, ν(C=C, C=N)=1603, 1542, 1523
IV	195±1	95	220(2.60), 259(2.04)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2925, 2895, ν(C=O)=1701, ν(C=O)=1645 двойная связь), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1440, ν(O-H)=1041, ν(C-H)=750(Ar)
V	170±1	94	256(2.68)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2932, 2895; ν(C=O)=1701, ν(C=O)=1660(двойная связь), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1450, ν(O-H)=1042
VI	160±1	96	259(2.42)	ν(OH, NH)=3150-3550, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2925, 2905, ν(C=O)=1698, ν(C=O)=1592, δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1425, ν(O-H)=1039, ν(C=C)=1600
VII	200±1	95	225(3.15), 258(2.21)	ν(OH, NH)=3150-3550, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2900, 2864, ν(C=O)=1698, ν(C=O)=1643, δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1415, ν(O-H)=1041, ν(C=C, C=N)=1596
VIII	210±1	96	237(2.91), 258(2.34), 310(1.45)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2924, 2850, ν(C=O)=1702, ν(C=O)=1631(двойная связь), δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1450, ν(O-H)=1041, ν(C=C, C=N)=1621, 1582, 1503
IX	193±1	97	234(2.12), 260(2.20), 300(1.45)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2924, 2830, ν(C=O)=1685, ν( <sup>13</sup> C=O)=1652, δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1430, ν(O-H)=1042, ν(C=C, C=N)=1640
X	205±1	95	237(2.95), 260(3.03), 296(1.78)	ν(OH, NH)=3100-3550, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2927, 2885, ν(C=O)=1700, ν( <sup>13</sup> C=O)=1661, δ(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1425, ν(O-H)=1041, ν(N-C=O)=1652

**Получение солей ГЛК с некоторыми алкалоидами и гетероциклическими аминами**

Соли ГЛК с некоторыми алкалоидами и гетероциклическими аминами в среде абсолютного этанола получали по следующей схеме и определяли их физико-химические параметры (табл.5):



### 3-схема. Получение некоторых солей ГЛК с некоторыми алкалоидами и гетероциклическими аминами

Структура полученных солей изучалась путем сравнения ИК-спектров со спектрами исходных веществ (табл. 5). В ИК-спектре соли ГЛК: лупинин в диапазоне от  $3431 \text{ см}^{-1}$  до  $3136 \text{ см}^{-1}$  наблюдается перекрытие частот колебаний. Из этого можно сделать вывод, что в результате взаимодействия лупинина и ГЛК образовалась соль.

**Таблица 5**  
**Некоторые физико-химические величины и данные УФ -, ИК-спектров солей ГЛК с алкалоидами и гетероциклическими аминами**

№	R <sup>+</sup>	T.п., °C (разлож)	УБ λ <sub>max</sub> , нм (lgε)	Основные волновые числа в ИК-спектре, см <sup>-1</sup>
1	а	130±1	256(3.97)	ν(OH, NH)=3100-3500, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2928, 2864, ν(C=O)=1716, ν(C=O)=1653 ( <sup>11</sup> C=O), δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1456, δ(CH)=1385, 1282, 1213, δ(O-H)=1041, ν(C=C)=1539, δ(=CH)=979
2	б	241±1	250(3.78)	ν(OH, NH)=3400, 3329, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2941, 2760, 2467 ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1662(двойная связь), ν(C=C)=1544, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1385, 1325, 1282, 1261, 1209, 1176, δ(O-H)=1047, δ(=CH)=991, δ(C-H)=752, 698(Ar)
3	в	120±1	251(3.75)	ν(OH, NH)=3400, 3329, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2941, 2760, 2467 ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1662(двойная связь), ν(C=C)=1544, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1385, 1325, 1282, 1261, 1209, 1176, δ(O-H)=1047, δ(=CH)=991, δ(C-H)=751, 699(Ar)
4	г	145±1	312(3.54) 239(3.81)	ν(OH, NH)=3385, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2926, 2864, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1651(двойная связь), ν(C=C)=1544, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1384, 1357, 1281, 1259, 1207, 1178, δ(O-H)=1085, δ(=CH)=980, δ(C-H)=797 (Ar)
5	д	220±1	242(4.52)	ν(OH, NH)=3431, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2947, 2860, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1662(двойная связь), ν(C=C)=1570, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1456, δ(CH)=1384, 1325, 1209, δ(O-H)=1026, δ(=CH)=987
6	е	200±1	251(4.15)	ν(OH, NH)=3360, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2927, 2850, ν(C=O)=1703, ν(C=O)=1651(двойная связь), ν(C=C)=1564, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1446, δ(CH)=1385, 1357, 1284, 1205, δ(O-H)=1049, δ(=CH)=956
7	ё	238±1	250(3.74)	ν(OH, NH)=3400-3350, ν(CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> )=2950, 2866, ν(C=O)=1693, ν(C=O)=1645(двойная связь), ν(C=C)=1531, δ(NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> )=1454, δ(CH)=1386, 1360, 1327, 1259, 1207, δ(O-H)=1037, δ(=CH)=993

8	ж	218±1	227(4.24) 257(3.89) 298(3.53)	$\nu(\text{OH, NH})=3327, 3200, \nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2926, 2866, \nu(\text{C=O})=1699, \nu(\text{C=O})=1653$ ( $^{11}\text{C=O}$ ), $\nu(\text{C=C})=1539, \delta(\text{NR}_3^+)=1454, \delta(\text{CH})=1386, 1360, 1281, 1257, 1207, \delta(\text{O-H})=1038, \delta(=\text{CH})=993$
9	з	180±1	223(4.37) 261(4.11)	$\nu(\text{OH, NH})=3317, 3176, \nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2928, 2866, \nu(\text{C=O})=1699, \nu(\text{C=O})=1645$ ( $^{11}\text{C=O}$ ), $\nu(\text{C=C})=1533, \delta(\text{NR}_3^+)=1450, \delta(\text{CH})=1386, 1286, 1255, 1207, \delta(\text{O-H})=1037, \delta(=\text{CH})=993$
10	и	140±1	252(4.13)	$\nu(\text{OH, NH})=3312, 3192, \nu(\text{CH}_3, \text{CH}_2)=2926, 2866, \nu(\text{C=O})=1703, \nu(\text{C=O})=1651$ ( $^{11}\text{C=O}$ ), $\nu(\text{C=C})=1522, \delta(\text{NR}_3^+)=1454, \delta(\text{CH})=1385, 1327, 1279, 1257, 1207, 1178, \delta(\text{O-H})=1037, \delta(=\text{CH})=993, \nu(\text{C-H}) 648$ (тиазольное кольцо)

### Синтез амидов 3-О-АГЛК

Согласно известному способу, из ГЛК получали хлорангидрид 3-О-АГЛКа (ХА 3-О-АГЛК). В среде бензола, в присутствии триэтиламина (ТЭА) воздействуя различными гетероциклическими аминами на ХА 3-О-АГЛК были синтезированы амиды (схема 4).

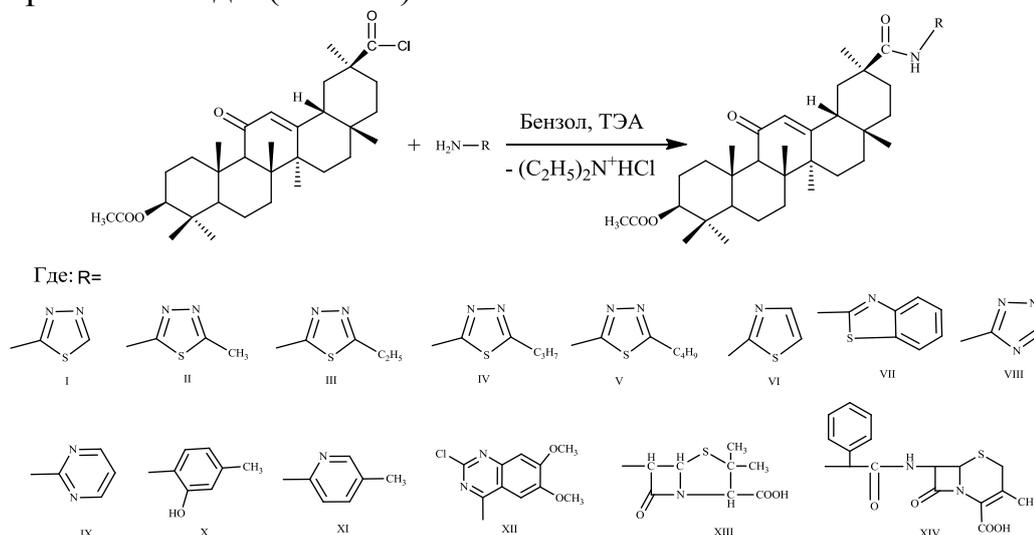


Схема 4. Синтез амидов из 3-О-АГЛК ХА

В ИК-спектре амида 3-О-АГЛК с 2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазолом наблюдались следующие частоты колебаний: в области  $3350 \text{ см}^{-1}$  колебания амидной связи ( $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), в области  $1730 \text{ см}^{-1}$  частоты колебаний карбонила сложной эфирной группы, в области  $1659 \text{ см}^{-1}$  частоты колебаний карбонила «С» цикла.

Наличие основного молекулярного иона ( $[\text{M}^+]$  638.57 m/z.) в масс-спектре N-(2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазол)-3-О-β-ацетил-11-оксо-олеан-12-ен-18β-Н-30-амида и совпадение его с теоретически рассчитанным молекулярным ионом свидетельствует о том, что это соединение является N-(2-амино-5-пропил-1,3,4-тиадиазол)-3-О-β-ацетил-11-оксо-олеан-12-ен-18β-Н-30-амидом.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре этого соединения в области  $\delta_{\text{H}}$  11.16-11.29 м.д наблюдаются широкие сигналы в виде синглета водорода амидной группы, что свидетельствует об образовании амидной связи.

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре молекулы данного амида сигналы атомов углеродов С-1, С-2 наблюдаются в области сильного поля (37.04, 17.5 м.д.). сигналы атомов углерода С-11, С-12 наблюдались в области 199.82, 128.82 м.д., атомов углерода С-30 в области 174.99 м.д., при атоме углерода метильной группы в

ацетатном остатке составляет 21,43 м.д. в области сильного поля, а карбонильный углерод 171.13 м.д. на стороне слабого поля. Кроме этого, сигналы атомов углерода тиadiaзольного цикла наблюдались в области слабого поля 164.95 (C-2`), 160.19 (C-5`) м.д., сигналы атомов углерода алифатической цепи в области сильного поля 32.02 (C-6`), 23.07 (C-7`), 13.75 (C-8`) м.д.

В третьей главе диссертации под названием "**Супрамолекулярные комплексы ГлК и ее моноаммониевой соли, биологическая активность производных глицирретовой кислоты**" была проанализирована структурная зависимость биологической активности всех полученных веществ. Противовоспалительная и иммуностропная активность амидов 3-О-АГлК исследована в сотрудничестве с с.н.с. лаборатории фармакологии Института биоорганической химии, к.б.н. Выповой Н.Л. Амиды 3-О-АГлК, содержащие тиазольные, тиadiaзольные, бензотиазольные остатки, относятся к VI классу относительно безвредных соединений. В кольце 3-О-АГлК, амиды содержащих один (XI) или два атома азота (IX), проявляли слабую токсичность (V класс). 3-О-АГлК в дозе 10 мг/кг антиэкссудативная активность составляла  $62.4 \pm 5.3\%$ . У некоторых амидов 3-О-АГлК (I, III, VI, X, XII, XIX) антиэкссудативная активность была выше, чем у 3-О-АГлК, активность I и III амидов составляла 85-87%.

Изучение иммуностропной активности амидов 3-О-АГлК показало, что препараты оказывают выраженное влияние на неспецифический иммунитет в зависимости от дозы (количество макрофагов), а также выраженное действие на гуморальный иммунитет (количество и масса ядродержащих клеток селезенки и лимфоцитов). Препараты II, III, VIII были наиболее активны, при однократном введении в дозах 0.5 и 5.0 мг/кг, через 48 ч индекс стимуляции находился в интервале от 2 до 10.9. Следует отметить, что иммуностропный эффект этих соединений по индексу стимуляции был равен или выше эффекта 3-О-АГлК, токсичность этих соединений в 3 раза меньше токсичности 3-О-АГлК.

**Изучение влияния солей ГлК с некоторыми алкалоидными и гетероциклическими аминами на систему управления объемом тимоцитов** крыс в условиях гипоосмотического стресса было выполнено в сотрудничестве с сотрудниками Института Биофизики и биохимии академиком Р.З. Собировым и д.б.н. Р.Ш. Курбонназаровой. Изучено влияние солей ГлК на управление объемом клеток тимоцитов в условиях гипоосмотического стресса в концентрации 30 мкМ и установлено, что они сильно ингибируют систему управления объемом клетки. Соли ГлК, полученные с 2-аминобензотиазолом, лупинином и 8-оксихинолином, сильно ингибировали управление объемом, это говорит о том, что производные ГлК могут эффективно влиять на  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  и  $Cl^-$  каналы, участвующие в управлении объемом тимоцитов.

**Влияние комплексов ГлК и МАСГК на зернообразование и всхожесть зерна** было изучено совместно с профессором ГулГУ, д.б.н. Х.Х.Кушиевым.

Проведенные исследования показали, что количество воды (0.87-0.89 г), затрачиваемое в процессе зернообразования под воздействием растворов комплексных соединений, было ниже, чем в контроле (1.2 г). При воздействии растворов ГК ( $10^{-4}$  М; 76.66%), МАСГК:2-аминотиазол ( $10^{-4}$  М; 75.83%,  $10^{-5}$  М; 69.16%,  $10^{-6}$  М; 70.83%), МАСГК:3-амино-1,2,4-триазол ( $10^{-7}$  М; 70.83%) всхожесть зерна была выше контроля (65%) и было установлено, что даже при уменьшенном количестве воды всхожесть зерна может быть аналогичной.

**Противоопухолевая активность супрамолекулярного комплекса МАСГК с 5-ФУ (2:1 и 4:1) против опухоли Саркомы 45** была изучена профессором научного центра О и Р МЗ РУз, д.б.н. З.М. Еникеевой. Противоопухолевую активность препаратов определяли путем сравнения действия привитой на крысе опухоли Саркомы 45 с 5-ФУ биологическим методом. Препараты вводили в брюшную полость в 2 приема по 10 раз в 2 дозах: МАСГК: 5-ФУ (2:1) 20 и 40 мг/кг, МАСГК: 5-ФУ (4:1) 170 и 85 мг/кг, 5-ФУ в дозе 15 мг/кг. Препарат МАСГК:5-ФУ (2:1) проявлял очень высокую активность в отношении отеков в двух дозах. Однако при дозе 40 мг/кг наблюдалась гибель животных, в то время как при дозе 20 мг/кг при 80%ной регрессии опухоли проявляли активность 98-99%. Препарат МАСГК:5-ФУ (4:1) также обладал высокой активностью в двух дозах. Оба препарата приводили к незаметному снижению массы животного и увеличению размеров селезенки на 160%, особенно под влиянием препарата МАСГК:5-ФУ 4:1 (170 мг/кг).

В четвертой главе диссертации под названием "**Экспериментальная часть**" представлены объекты исследования, используемое оборудование, методы отделения и очистки ГК из технической ГК, МАСГК, синтез ГлК, 3-О-АГлК и его амидов, комплексов ГК и МАСГК, способы получения солей ГК и ГлК.

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые синтезированы 14 новых амидов 3-О-АГлК с рядом гетероциклических аминов. Методами УФ-, ИК-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии изучена их структура. Наряду с использованием хлорангидридного метода при синтезе амидов тритерпеновых кислот была также показана возможность использования ПФК в качестве конденсирующего агента, и предложен возможный механизм этой реакции.

2. Было получено 38 супрамолекулярных комплексов ГК и МАСГК с некоторыми гетероциклическими аминами, коричной и феруловой кислотами. В ходе изучения влияния различных агентов: мочевины, ксилозы, KCl, а также pH среды на вязкость их растворов было показано что комплексы между веществами "гость" и "хозяин" образуются за счёт водородных связей, гидрофобных, ион-дипольных ( $-\text{NH}_3^+\cdots\text{O}-\text{H}$ ,  $\text{N}^+\cdots\text{OH}$ ) и электростатических ( $-\text{COO}^-\cdots^+\text{NH}_3-$ ) взаимодействий, объяснено используемыми методами оптической спектроскопии (УФ, ИК),.

3. Определены константы устойчивости и значения свободной энергии Гиббса полученных комплексов в различных буферных средах (фосфатная,

PBS-, PBS+). При этом для комплексов МАСГК:R, где R= аминопенициллин, 6-амино-3-пиколин или КК, константы устойчивости в среде простого фосфатного буфера были на 2 и 3 порядка ниже по сравнению с теми, которые были определены в среде буферов PBS- и PBS+. Однако для комплексов МАСГК:R, где R=2-АБТ, 2-аминотиазол, 5-амино-2-метилфенол, 2-аминопиримидин, 4-амино-2-хлор-6,7-диметоксихинозалин, 5-ФУ или ФК во всех трех буферных средах наблюдалась почти одинаковая устойчивость. Только стабильность комплекса МАСГК:3-амино-1,2,4-триазола в фосфатном буфере оказалось на степень выше, чем в буферной среде PBS-, PBS +, большинство комплексов стабильны даже в близких условиях к физиологическим средам.

4. Получено 20 солей ГК, ГлК с некоторыми ароматическими, гетероциклическими аминами и алкалоидами, определены физико-химические параметры, методами ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии доказана их химическая структура. На основе ИК-спектра было подтверждено, что в результате электростатических ( $-\text{COO}^- \cdots ^+\text{NH}_3$ ) взаимодействий образуются соединения с ионной связью.

5. Определено, что соли ГлК с 2-АБТ, лупинином, 8-оксихинолином сильно ингибируют регуляцию объема клеток (2-4%) в условиях гипосмотического стресса, что может оказывать эффективное воздействие на  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  каналы, участвующие в регуляции объема тимоцитов; амиды 3-О-АГлК, полученные с 2-амино-5-(алкил)-1,3,4-тиадиазолом, 3-амино-1,2,4-триазолом, показали дозозависимый эффект на неспецифический иммунитет и выраженный эффект на гуморальный иммунитет; комплексы МАСГК с 5-ФУ имели высокую противоопухолевую активность в отношении Саркомы 45. Их противоопухолевая эффективность составила 98-99% (76% в контроле), регрессия опухоли составила от 40 до 80% и было предложено использовать его в качестве противоопухолевого препарата.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.12.2019. K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY**

---

**INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

**ESANOV RAKHMAT SULTON UGLI**

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW TRITERPENE  
DERIVATIVES (GLYCYRRHIZIC, GLYCYRRHETIC) ACIDS**

**02.00.10 –Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent – 2020**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.3.PhD/K213**

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic chemistry

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Gafurov Maxmudjon Bakiyevich**  
doctor of chemical sciences, senior researcher

**Official opponents:** **Abdulladjanova Nodira Gulomjonovna**  
doctor of sciences in chemistry, professor

**Khalikov Tursunali Suyunovich**  
doctor of sciences in chemistry

**Leading organization:** **Tashkent chemical-technological institute**

Defense will take place on \_\_\_\_\_ 2020 year \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 of the Institute of Bioorganic Chemistry. Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: (99871) 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: (99871) 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63). e-mail:shsha2@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.  
(protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated \_\_\_\_ 2020).

**Sh.I.Salikhov**

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., academician

**Sh.A.Shomurotov**

Acting Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

**M.B.Gafurov**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study is** triterpenoids of the licorice root plant (*Glycyrrhiza glabra. L*) - synthesis of new derivatives of glycyrrhetic acid (GIA) and glycyrrhizic acid (GA), obtaining molecular complexes based on GA, monoammonium salt glycyrrhizic acid (MASGA), as well as determination of the biological activity of the obtained substances.

**The objects of the research work** we chose triterpene GA, obtained from the root of the licorice plant (*Glycyrrhiza glabra. L*) and its aglycone - GIA, various aromatic and heterocyclic amines, some alkaloids, cinnamic (CA) and ferulic (FA) acids.

### **Scientific novelty of the research work:**

supramolecular complexes of GA and MASGA with aromatic, heterocyclic amines, CA and FA (38 pcs) were obtained, their structure was analyzed by optical spectroscopy, stability constants of complex compounds and values of Gibbs free energy were determined;

for the first time new amides (14 pcs) of a number of heterocyclic amines with 3-O-acetoxglycyrrhetic acid (3-O-AGIA) were synthesized, their structure was studied by IR-, UV-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy;

the possibility of using polyphosphoric acid as a condensing agent in the synthesis of amides of triterpene acids is shown, the proposed reaction mechanism is proposed;

obtained salts of GA, GIA with aromatic, heterocyclic amines and some alkaloids (20 pcs), determined the physico-chemical parameters, the chemical structure of which was established by IR-spectroscopy and mass- spectrometry;

**Implementation of the results.** Based on the obtained scientific results on the synthesis and study of the biological activity of new derivatives of triterpene acids (GA, GIA):

GIA and its derivatives were used in the FA-A11-T060 project "Search for new modulators of cell volume control and volume-dependent anion channels as promising immunomodulatory and anticancer drugs" when studying the effect of thymocyte cells on volume control under conditions of hypoosmotic stress (reference of Uzbekistan Academy of Sciences №. 4/1255-1966 dated September 23, 2020). As a result, some salts of GIA with alkaloids, with heterocyclic amines, made it possible to inhibit the control system of cell volume;

Complexes of GA, MASGA with heterocyclic amines were used in the C-A-2018-004 project "Creation of a biotechnological collection of pomegranate (*Punica granatum L.*) and implementation of the technology for obtaining non-pathogenic seedlings" to obtain non-pathogenic seedlings of pomegranate *in vitro* (reference of ministry of Higher and secondary specialized education of the Republic of Uzbekistan dated September 23, 2020, No. 89-03-3437) It was found that when supramolecular complexes are added to the nutrient medium under *in vitro* conditions, it accelerates the formation of vegetative organs from pomegranate callus tissues.

**The structure and volume of the thesis.** The content of the dissertation consists of introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the dissertation is 104 pages.

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

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Эсанов Р.С., Далимов Ш.И., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н. Глициррет кислотасининг қатор аминлар билан янги амидлари синтези // ЎзМУ хабарлари. 2015 й. Тошкент. №3/1. Б.190-193 (02.00.00. № 12).

2. Эсанов Р.С., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов А.Д. 3-ацетоксиглициррет кислотасининг 2-амино-5-(алкил) 1,3,4-тиадиазоллар билан амидлари синтези // Ўзбекистон кимё журнали. 2019 й. Тошкент. №2. Б.42-48 (02.00.00. № 6).

3. Esanov R.S., Matchanov A.D., Gafurov M.B., Yuldashev Kh.A. Supramolecular complexes of heterocyclic amines with glycyrrhizinic acid and its monoammonic salt and the study of some physico-chemical properties // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2020. 6(2): 115-120. (Scientific Journal IF: 5.922).

4. Эсанов Р.С., Тилиябаев З., Мамадрахимов А.А., Махсумханов А.А., Алимова Б.Х., Пулатова О.М., Гафуров М.Б. Синтез и исследование антибактериальной и антигрибной активности гетероциклических аминосоединений глицирризиновой кислоты // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. 2020 г. № 7(73).(02.00.00. №2).

5. Esanov R.S., Gafurov M.B., Babaev B.N., Tilyabayev Z., Turabov N.T., Yuldashev Kh.A. Supramolecular complexes of monoammonium salt of glycyrrhizinic acid with sulfur-containing heterocyclic amines // Journal of Critical Reviews. 2020. 7(6): 1242-1248.( Scopus. H Index 5).

6. Выпова Н.Л., Джаббарова Г.М., Атхамова З.И., Махмудов Л.У., Эсанов Р.С., Юлдашев Х.А. Изучение противовоспалительной активности новых амидов 3-ацетоксиглицирретовой кислоты // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2020 г. Ташкент. №1. С.35-40. (03.00.00. № 7)

**II бўлим (II часть, II part)**

1. Эсанов Р.С., Далимов Ш.И., Юлдашев Х.А., Матчанов А.Д., Тилиябаев З., Гафуров М.Б. Синтез амидов 3-ацетоксиглицирретовой кислоты с некоторыми гетероциклическими аминами // Наука, образование и производство в условиях четвертой промышленной революции. Международной научно-практической конференции. Караганда. 2018. С.108-110.

2. Эсанов Р.С., Хашимова З.С., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Юлдашев Х.А. Биологическая активность супрамолекулярных комплексов моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты с 5-фторурацилом // Лекарственные препараты на основе природных соединений. Международная научная конференция 18-19 сентября 2018 г. Ташкент С.16-17.

3. Эсанов Р.С., Юлдашев Х.А., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Бабаев Б.Н. Синтез новых производных 3-О-ацетил-18β-Н-глицирретовой кислоты //

Лекарственные препараты на основе природных соединений. Международная научная конференция 18-19 сентября 2018 г. Ташкент С.17-18.

4. Файзиев Д.Д., Хамидова О.Ж., Рустамова С.И., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Далимов Ш.И., Эсанов Р.С., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Сабиров Р.З. Изучение влияния глицирретовой кислоты и её некоторых ацилированных производных на регуляцию объёма тимоцитов// Лекарственные препараты на основе природных соединений. Международная научная конференция 18-19 сентября 2018 г. Ташкент С.18-19.

5. Юлдашев Х.А., Выпова Н.Л., Эсанов Р.С., Бабаев Б.Н. Синтез некоторых новых производных природных тритерпеновых кислот, содержащих остатки 2-алкил-5-амино-1,3,4-тиадиазола, сравнительное изучение острой токсичности и специфической активности // XXI асп. аналитик кимёси: муаммолари ва ривожланиш истикболлари. Республика илмий-амалий анжумани. 10 декабр 2018 й. Тошкент Б.84.

6. Эсанов Р.С., Юлдашев Х.А., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б. 3-ацетоксиглициррет кислотасининг 2-аминотиазол ва 2-аминобензотиазол билан амидлари синтези // Биоорганик кимё фани муаммолари IX республика ёш кимёгарлар конференцияси. 26-27 апрел 2019 йил. Наманган. Б.114-116.

7. Эсанов Р.С., Юлдашев Х.А., Выпова Н.Л., Бабаев Б.Н., Гафуров М.Б. Изучение токсичности и биологической активности новых производных глицирретовой кислоты // Актуальные проблемы химии природных соединений. Материалы научно-практической конференции. 19 марта 2019 г. Ташкент. С.104.

8. Эсанов Р.С. Якубова Н.Х, Гафуров М.Б, Юлдашев Х.А. Супрамолекулярные комплексы моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты с коричной кислотой // Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века. Международная научная конференция 10-12 декабря 2019 г. Нур-Султан. С.112-115.

9. Эсанов Р.С., Гафуров М.Б., Махмудов Л.У., Выпова Н.Л., Гаипов У., Тагайалиева Н.А., Юлдашев Х.А. Исследование комплексообразования, устойчивости и биологической активности производных глицирризиновой кислоты // Наука и инновации - современные концепции. Международная конференция. Москва. 2020. С.105-110.

Автореферат «Ўзбекистон биология журналы» тахририятида тахрирдан ўтказилди, унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади (4.11.2020).