

**ЎБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ
ВАЗИРЛИГИ**

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

Кўлёзма ҳуқуқида

УДК _____

ТАБИИЙ ФАНЛАР ФАКУЛТЕТИ

“КИМЁ” КАФЕДРАСИ

5A140501 –Кимё таълим йўналиши магистранти Бекпўлатов Ҳасан Олим
Ўғлининг

**“Глициррининг кислотасининг нафтил сирка кислотаси билан
супрамолекуляр комплексини синтези ”**

Мавзусида бажарган

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯ

Раҳбар: Кимё фанлар доктири М. Б. Гафуров

Диссертация Кимё кафедраси ва Биоорганик кимё институтида бажарилди.

Кафедранинг 2020 йил ___ июндаги мажлисида муҳокама қилинди ва
химояга тавсия етилди (баённома №___).

Кафедра мудири: доц.Ў.Қ. Абдурахмонова

Малакавий битирув иши ЯДАКнинг 2020 йил ___ июндаги мажлисида
химоя қилинди ва ___ фоизга баҳоланди (баённома№___).

ЯДАКраиси: _____

Аъзолари: _____

ГУЛИСТОН – 2020

Магистрлик Диссертация иш Гулистон давлат университети ректорининг 2019- йил “__” “__” даги __ сонли буйруғи билан тасдиқланган.

Магистрлик Диссертация иши Давлат аттестация комиссиясининг _____ – сонли йиғилишида муҳокама қилинди ва “____” балл билан(_____) баҳоланди. (аъло, яхши, кониқарли)

Магистрлик Диссертация иши “Табиий фанлар” факултетининг 2020- йил “____” _____ даги _____ –сонли Илмий-услубий кенгаши қарори билан Давлат аттестацияси комиссиясига ҳимоя қилиш учун тавсия етилди.

Факултет декани: г.ф.н. доц. **А. Юлдашев**

Магистрлик Диссертация иши “Кимё” кафедрасининг 2020- йил “____” _____ даги _____ -сонли йиғилишида муҳокама қилинди ва ҳимояга тавсия етилди.

Кафедра мудири: к.ф.н. доц. **Ў. Абдурахмонова**

Магистрлик Диссертациясини бажарувчи 5А 140501 – кимё (фан йўналишлари бўйича) 2-18 М-К гуруҳ магистри _____ Ҳ.О. Бекпўлатов

Раҳбар: к.ф.д. _____ М. Б. Гафуров

ГУЛИСТОН – 2020

МУНДАРИЖА

	КИРИШ	9
I БОБ.	АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ	13
1.1.	Супрамолекуляр кимёнинг асосий тушунчалари	13
1.2.	Ширинмия (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) илдиздан глицирризин кислотасини ажратиб олиш . Ширинмия (<i>Glycyrrhiza</i> L.) ўсимлигининг умумий тавсифи	17
1.3.	Глицирризин кислотасининг кимёвий тузилиши ва хоссалари	22
1.4.	Глицирризин кислотаси билан α -нафтил сирка кислотаси супрамолекуляр комплекси ҳосил бўлишида “меzbон-меҳмон” ўзаро таъсирлари табиати	24
1.5.	Глицирризин кислота ва тузларининг супрамолекуляр комплекслари	27
1.6.	Глицирризин кислотасининг супрамолекуляр комплексларини олиш ва улардан фойдаланиш истиқболлари	29
II БОБ.	ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР МУҲОКАМАСИ	36
2.1.	Ширинмия илдизи қуюқ экстрактдан ГК ажратиб олиш	36
2.2.	Техник ГКдан ГКМАТ олиш	38
2.3.	ГКМАТ дан ГҚолиш	40
2.4.	Глицирризин кислотаси билан α -нафтил сирка кислотаси супрамолекуляр комплексини синтез қилиш ва кимёвий таҳлили	42
III БОБ.	ТАЖРИБА ҚИСМИ	47
	ХУЛОСАЛАР	51

	Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	52
	Фойдаланилган қисқартиришлар	58
	Иловалар	59

Bekpo'latov Hasan Olim o'g'lining "Glitsirrizin kislotasining naftil sirka kislotasi bilan supramolekulyar kompleksini sintezi" mavzusida magistrlik ilmiy darajasini olish uchun taqdim etilgan dissertatsiya ishiga

Anotatsiya

Tadqiqotning maqsadi Glitsirrizin kislotasining naftil sirka kislotasi bilan supramolekulyar kompleksini olish

Tadqiqotning vazifalari:

- mahalliy sharoitda o'sadigan shirinmiya o'simligi (*Glycyrrhiza glabra* L.) ildizidan glitsirrizin kislotasini ajratish va tozalash;
- Naftil sirka kislotasini olish;
- glitsirrizin kislotasining NSK bilan supramolekulyar komplekslarini olish, fizik va kimyoviy ko'rsatkichlarini aniqlash;

Tadqiqotning ob'ekti va Tadqiqotning predmeti shirinmiya o'simligi (*Glycyrrhiza glabra* L.) ildizidan olingan GK, va NSK tanlangan. Mahalliy sharoitda o'sadigan shirinmiya o'simligidan GKni ajratib olish, uning NSK bilan supramolekulyar komplekslarini olish, fizik va kimyoviy ko'rsatkichlarini aniqlash, va biologik faolligini o'rganish

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishida zamonaviy biokimyoviy, axborot-kompyuter tahlil uslublaridan foydalanildi. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash Excel 2003 (Microsoft Office; AQSh) dasturlari yordamida amalga oshirildi.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat; Glitsirrizin kislotasining NSK bilan (GK:NSK-4:1), (GK:NSK- 2:1), nisbatdagi supramolekulyar komplekslari olingan va IQ-Fure spektrlari asosida tahlil qilingan;

GK:NSK supramolekulyar komplekslarining eksperimental sho'rlanish sharoitida bug'doy (*Triticum aestivum* L.) va g'o'za (*Gossypium* L.) urug'ining unish-rivojlanish va hosildorlik bio-morfometrik ko'rsatkichlariga ijobiy ta'siri aniqlangan;

GK:NSK supramolekulyar komplekslarining eksperimental sho'rlanish sharoitida bug'doy (*Triticum aestivum* L.) donining unish-rivojlanish jarayonida funksional ferment – amilaza faolligiga stimulyatsion ta'sir mexanizmlari tavsiflangan;

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shirinmiya o'simligi (*Glycyrrhiza glabra* L.) ildizidan GK ajratib olish va kimyoviy identifikatsiyalash, GKning NSK bilan (4:1, 2:1) nisbatdagi supramolekulyar komplekslarini sintez qilish, fizik-kimyoviy tahlil qilish va uning biologik faolligini tavsiflashda nazariy asos sifatida foydalanilishi istiqbollari yuqoriligi bilan belgilanadi.

К диссертационной работе Бекпулатова Хасана Олимовича на соискание ученой степени магистра по теме “синтез надомолекулярного комплекса глицирризиновой кислоты с нафтиловой уксусной кислотой”

Аннотация

Целью исследования является получение супрамoleкулярного комплекса глицирризиновой кислоты с нафтиловой уксусной кислотой

Задачи исследования:

- сладковатое растение, произрастающее в местных условиях (*Glycyrrhiza glabra* L.) выделение и очищение глицирризиновой кислоты от корня;
- Получение нафтиловой уксусной кислоты;
- получение супрамoleкулярных комплексов глицирризиновой кислоты с НСК, определение физико-химических показателей;

Объектом исследования и предметом исследования является растение сладкое (*Glycyrrhiza glabra* L.) из корня выбраны ГК,и НСК. Выделение Гц из растения сладкого, произрастающего в местных условиях, получение его супрамoleкулярных комплексов С НСК, определение физико-химических показателей, а также изучение его биологической активности

Методы исследования. В исследовательской работе использовались современные методы биохимического, информационно-компьютерного анализа. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программ Excel 2003 (Microsoft Office; США).

Научная новизна исследования заключалась в следующем; получены супрамoleкулярные комплексы глицирризиновой кислоты с НСК (GC:NSK-4:1), (GC:NSK - 2:1), и проанализированы на основе спектров IQ-Fure;

ГС:пшеница (*Triticum aestivum* L.) и ягненка (*Gossipium* L.) определено положительное влияние семян на био-морфометрические показатели развития и урожайности;

ГС:пшеница (*Triticum aestivum* L.) описаны механизмы стимулирующего воздействия на функциональную ферментно-амилазную активность в процессе созревания зерна;

Научно-практическое значение результатов исследования.

Научное значение результатов исследования имеет растение сладкое (*Glycyrrhiza glabra* L.) определение и химическая идентификация ГС от корня, перспективы использования ГС в качестве теоретической основы при синтезе супрамолекулярных комплексов в соотношении (4:1, 2:1), физико-химическом анализе и описании его биологической активности определяются выше.

Bekpulatov Hasan Alim to the dissertation work on the theme “synthesis of the supramolecular Kompleks of glycyrrhizic acid with naphthyl acetic acid” presented for obtaining the master's degree

Anotatsiya

The purpose of the study is to obtain the supramolecular Kompleks of Glycyrrhizic acid with naphthyl acetic acid

Objectives of the study:

- shirinmiya plant growing in local conditions (*Glycyrrhiza glabra* L.) separation and purification of glycyrrhizic acid from the root;
- Obtaining naphthyl acetic acid;
- obtaining supramolecular Kompleks of glycyrrhizic acid with NSK, determination of physical and chemical indicators;

The object of the study and the subject of the study is the shirinm plant (*Glycyrrhiza glabra* L.) GK from the root, and NSK is selected. To distinguish GK from shirinmiya plant growing in local conditions, to obtain its supramolecular Kompleks with NSK, to determine its physical and chemical indicators, and to study its biological activity

Methods of the study. Modern biochemical, information and computer analysis methods were used in the research work. Statistical processing of the results obtained was carried out using Excel 2003 (Microsoft Office; USA) programs.

The scientific novelty of the study is as follows; the supramolecular Kompleks of glycyrrhizic acid with NSK (GK:NSK-4:1), (GK:NSK - 2:1), in proportion, were obtained and analyzed on the basis of IR-Fure Spectra;

GK:NSK supramolecular bug'deks in experimental saline conditions bug'doy (*Triticum aestivum* L.) and goose (*Gossypium* L.) positive effects of seed yield on bio-morphometric indicators of development and productivity have been identified;

GK:NSK supramolecular bug'deks in experimental saline conditions bug'doy (*Triticum aestivum* L.) are characterized by stimulatory effects on the activity of functional enzyme-amylase in the process of flour-development of cereals;

The scientific and practical significance of the research findings.

The scientific significance of the results of the study is that the shirinm plant (*Glycyrrhiza glabra* L.) separation of GK from the root and chemical identification, the prospects for the use of GK as a theoretical basis in the synthesis of supramolecular Kompleks in a ratio of NSK (4:1, 2:1), physico-chemical analysis and the description of its biological activity are determined by the above.

КИРИШ

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда экологик хавфсиз озиқ-овқат маҳсулотларини яратиш фан олдидаги долзарб масалалардан бири ҳисобланади. Лекин бугунги кунда қишлоқ хўжалиги ўсимликлари ҳосилдорлигини ошириш мақсадида турли хил кимёвий тузилишга эга бўлган препаратлардан кенг фойдаланилиш оқибатида ҳосил сифати кўрсаткичларида салбий ҳолатлар кузатилмоқда. Шунга кўра озиқ-овқат маҳсулотлари яратиш мақсадида етиштирилаётган ўсимликларнинг ўсиши ва ривожланишини бошқаришда экологик жиҳатдан хавфсиз табиий бирикмалардан фойдаланиш муҳим аҳамиятга эга.

Дунёнинг кўпгина тадқиқот марказларида ўсимликларнинг ҳосил сифатини ошириш мақсадида табиий физиологик фаол моддаларнинг таъсир этиш механизмини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилган. Ўсимликларининг ташқи муҳит ноқулай омиллари таъсирига, жумладан, шўрланиш шароитида чидамлилиқ даражасини ошириш - деҳқончиликда муҳим масалалардан бири ҳисобланади. Бунда ўсимлик тўқима хужайраларида ташқи сигналларнинг медиаторлари функциясини бажарувчи фитогормонлардан фойдаланиш истиқболлари юқори баҳоланади. Фитогормонлар таъсирида ўсимлик хужайраси биологик мембранасининг барқарорлиги ва функционал фаоллиги даражаси ортиши, хужайрада амалга ошувчи моддалар алмашинуви жараёнлари фаоллиги меъёрийлашиши орқали ўсимликнинг стресс-омил таъсирига нисбатан чидамлилиқ даражаси ортиши қайд қилинади.

Мамлакатимизда бугунги кунда ўсимликларнинг экологик хавфсиз маҳсулотларини етиштиришда илмий ва инновация ютуқларни амалиётга жорий этишга алоҳида эътибор берилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «Илмий-тадқиқот ва инновация фаолиятини рағбатлантириш, илмий ва инновация ютуқларини амалиётга жорий этишнинг самарали механизмларини яратиш» бўйича

алоҳида вазифалар белгиланган. Ушбу нуктаи назардан диссертация ишида ҳар хил бирикмалар асосида яратилган супрамолекуляр комплексларни яратиш ва улардан кишлоқ хўжалиги ўсимликларидан экологик хавфсиз маҳсулотлар олишда фойдаланишда фойдаланишга алоҳида эътибор берилган. Шунга кўра энг муҳим табиий физиологик фаол модда ва истиқболли агентлардан бири сифатида глицирризин кислота (ГК) ҳисобланиши қайд қилинган.

Тадқиқотнинг мақсади Глицирризин кислотасининг нафтил сирка кислотаси билан супрамолекуляр комплексини олиш

Тадқиқотнинг вазифалари:

- маҳаллий шароитда ўсадиган ширинмия ўсимлиги (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизидан глицирризин кислотасини ажратиш ва тозалаш;
- Нафтил сирка кислотасини олиш;
- глицирризин кислотасининг НСК билан супрамолекуляр комплексларини олиш, физик ва кимёвий кўрсаткичларини аниқлаш;

Тадқиқотнинг объекти ширинмия ўсимлиги (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизидан олинган ГК, ва НСК танланган.

Тадқиқотнинг предмети маҳаллий шароитда ўсадиган ширинмия ўсимлигидан ГКни ажратиб олиш, унинг НСК билан супрамолекуляр комплексларини олиш, физик ва кимёвий кўрсаткичларини аниқлаш, ва биологик фаоллигини ўрганиш

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишида замонавий биокимёвий, ахборот-компьютер таҳлил услубларидан фойдаланилди. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Excel 2003 (Microsoft Office; АҚШ) дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат: Глицирризин кислотасининг НСК билан (ГК:НСК - 4:1), (ГК:НСК - 2:1),

нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари олинган ва ИҚ-Фурье спектрлари асосида таҳлил қилинган; [59]

ГК:НСК супрамолекуляр комплексларининг экспериментал шўрланиш шароитида буғдой (*Triticum aestivum* L.) ва ғўза (*Gossypium* L.) уруғининг униш-ривожланиш ва ҳосилдорлик био-морфометрик кўрсаткичларига ижобий таъсири аниқланган; [60]

ГК:НСК супрамолекуляр комплексларининг экспериментал шўрланиш шароитида буғдой (*Triticum aestivum* L.) донининг униш-ривожланиш жараёнида функционал фермент – амилаза фаоллигига стимуляцион таъсир механизмлари тавсифланган; [61]

Тадқиқотнинг амалий натижаси ГКнинг НСК билан супрамолекуляр комплексидан фойдаланишнинг иқтисодий самарадорлигини баҳолаш амалга оширилганлиги ва амалий тавсиялар ишлаб чиқилиши билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган маълумотларнинг ишончлилиги тажрибалар натижаларини қайд қилиш, йиғиш ва қайта ишлаш, таҳлил қилиш имконини берувчи автоматик тизимлар ва замонавий тадқиқот услубларидан фойдаланилганлиги билан тасдиқланади. Ишда хулосалар замонавий математик-статистика услубларидан фойдаланиш асосида чиқарилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ширинмия ўсимлиги (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизидан ГК ажратиб олиш ва кимёвий идентификациялаш, ГКнинг НСК билан (4:1, 2:1) нисбатдаги супрамолекуляр комплексларини синтез қилиш, физик-кимёвий таҳлил қилиш ва унинг биологик фаоллигини тавсифлашда назарий асос сифатида фойдаланилиши истиқболлари юқорилиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 55 бетни ташкил этади.

Адабиётлар таҳлили

1.1. Супрамолекуляр кимёнинг асосий тушунчалари

Кимё фанининг ёш йўналишларидан бири ҳисобланмиш супрамолекуляр кимё ўтган асрнинг 60-70-йилларида металл катионлар макроҳалқали лигандлари кимёси билан ривожлана бошлади. Фанга “Супрамолекуляр кимё” термини ва асосий тушунчаларини француз олими Ж.-М.Лен киритган [1]. У “Ковалент боғларга асосланган молекуляр кимё соҳаси ва молекуляр ансамбллар ва молекулалараро боғларга асосланган супрамолекуляр кимё соҳаси мавжуд” деган эди. Кейинчалик у “Супрамолекуляр кимё - бу молекулалараро кучлар таъсирида ушланиб турадиган икки ва ундан ортиқ кимёвий заррачалар ассоциацияси структураси ва функциясини ўрганувчи, молекула ташқарисидаги кимё” деб таърифни ўзгартирган [2]. Ж.-М.Лен супрамолекуляр кимёни икки кенг соҳага бўлади:

- Супермолекулалар кимёси – бир неча компонентларнинг (рецептор ва унинг субстратлари) молекулалараро ассоциацияси натижасида вужудга келадиган молекулалараро бир-бирини “таниш” принципи асосида қуриладиган ҳамда яққол чегарага эга бўлган олигомолекуляр заррачалар;
- Молекуляр ансамбллар кимёси – бир неча (аниқ сони маълум бўлмаган) компонентларнинг спонтан ассоциацияси натижасида ҳосил бўладиган ва аниқроқ белгиланган микроскопик тузилмага эга специфик фазага ўтувчи ҳамда уларнинг характеристикалари табиатига боғлиқ (масалан клатратлар, мембраналар, везикулалар, мицеллалар) полимолекуляр системалардир.

Бугунги кунда кўплаб тадқиқотлар ўзи ташкилланувчи катта ва кичик молекуляр системалар (комплекслар) синтези усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган. Бу системаларда ташкиллашиш аксарият ҳолларда ковалент боғлар ҳисобига эмас, балки, турли таъсирлар иштирокида (масалан, водород

боғлар ҳисобига) юзага келади. Айрим ҳолларда эса ковалент боғланиш бу жараённинг каттароқ қисмини ташкил этади (масалан, металл-лиганд орасидаги таъсирлашув). Қарашларнинг бундай ўзгариши янгилик эмас, балки кимё фанидаги “меҳмон-меzbон” тушунчасининг ривожланиши ҳамда табиий фанларнинг бошқа соҳаларидаги тушунчаларни ҳам ўз ичига қамраб олишидир.

“Меҳмон-меzbон” типдаги комплекс ҳосил бўлишида “меzbон” молекуласи “меҳмон” молекуласи билан боғланиб супрамолекулани ҳосил қилади. Одатда меzbон вазифасини марказида каттагина бўшлиқ тутган йирик молекула ёки агрегат бажаради. Меҳмон ўрнида эса бирор аорганик катион, анион ёки гормон ва ферментлар каби мураккаброқ молекула бўлиши мумкин.

Супрамолекуляр комплексда “меҳмон-меzbон” молекулалари орасидаги муносабатга Д.Крам қуйидагича таъриф берган:

- комплекслар икки ва ундан ортиқ молекула ёки ионлардан ташкил топиб, ковалент боғлар табиатидан фарқли, электростатик кучлар ҳисобига боғланган антиқа структурали системани ташкил этади;

- молекуляр комплекслар водород боғлар, ион жуфтликлар, π - кислота- π -асос таъсирлашув, металл-лиганд боғланиш, Ван-дер-Вальс тортишув кучлари таъсирида, эритувчининг қайта қурилиши ҳамда қисман ҳосил бўлган ёки узилган ковалент боғлар (ўтиш ҳолати) ҳисобига барқарор ҳолда бўлади;

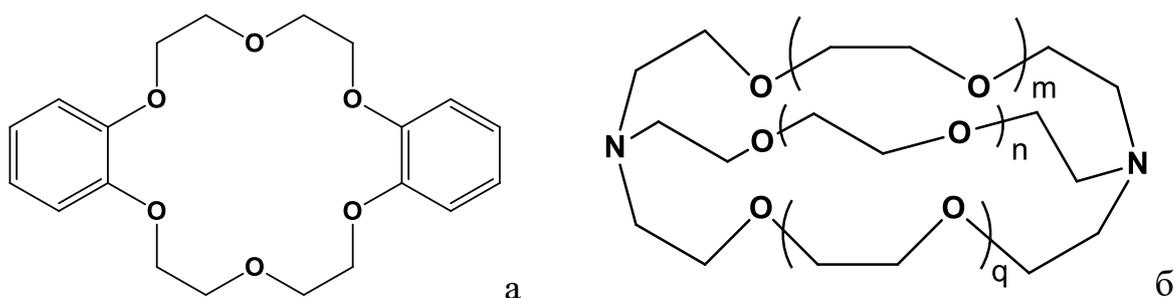
- структурадаги юқори ташкиллашув одатда кўплаб боғланиш марказлари ҳисобига ва камида битта меzbон ва битта меҳмон иштирокида юзага келади;

- меҳмон ва меzbон ўртасидаги муносабат, бу молекулалардаги боғланиш марказларида юқори стереоэлектрон комплементар ташкиллашувни ўз ичига олади;

- мезбон компоненти органик молекула (ёки ион) унинг боғланиш марказлари комплексида йиғилади, аксинча меҳмон компоненти бирор бир молекула (ёки ион) унинг боғланиш марказлари комплекс бўйлаб тарқалади.

Мезбон бирикмаларни синфлашда меҳмон ва мезбон ўртасидаги таъсир кучларини ҳисобга олинади. Агар мезбон-меҳмон агрегат электростатик кучлар (ион-диполь, диполь-диполь ва водород боғлар) эвазига боғланган бўлса “комплекс” атамаси қўлланилади. Кучсиз, йўналтирилмаган (гидрофоб, Ван-дер-вальс ва кристалл панжара таъсирлари ва бошқа) кучлар эвазига ҳосил бўлган структураларга “кавитат” ёки “клатрат” атамасини қўллаш тўғрироқ ҳисобланади.

Супрамолекуляр кимёнинг шаклланишида П.Эрлих томонидан “рецептор” ва “субстрат” тушунчаларини фанга киритилиши (молекулаларнинг ўзаро танлаб таъсирлашиши), Э.Фишернинг “калит - кулф” принципи, яъни рецептор ва субстрат ўзаро стерик ҳамда геометрик жиҳатдан мос келиши шарти ғоялари муҳим аҳамиятга эга бўлса-да, макроцикллар кимёсидаги ютуқлар асос бўлган. Супрамолекуляр кимё ривожига Ч.Педерсен томонидан краун эфирлар кашф этилиши муҳим аҳамиятга эга бўлди. У нефть мойлари оксидланишидан сақловчи ингибиторлар синтез қилиб, қўшимча маҳсулот сифатида дибензо-18-краун-6 олди. Кейинчалик Ч.Педерсен таркибида 4 дан 20 гача кислород атомлари тутган ва ўлчами 12 дан 60 аъзолигача бўлган 60га яқин макроциклик полиэфирлар синтез қилди. У краун эфирлари ишқорий ва ишқорий-ер металлари катионлари билан мустаҳкам комплекслар ҳосил қилишини ва уларни кристалл ҳолда ажратиб олиш мумкинлигини кўрсатди. [3].

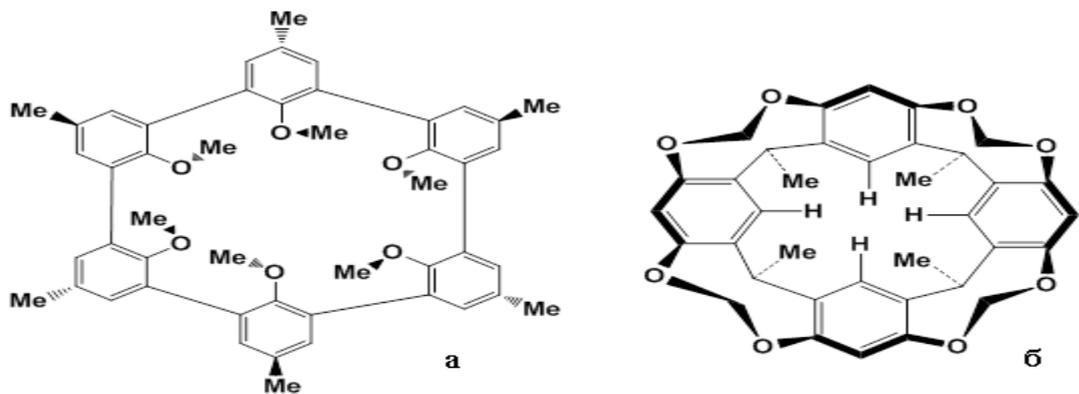


1.1-расм. Дибензо-18-краун-6 (а) ва криптанд (б).

Ж.-М.Лен уч ўлчамли сфера шаклга эга ва боғланган ионни тўлиқ ўраб оладиган бирикмалар текис шаклга эга бўлган макроциклик бирикмаларга қараганда анча барқарор комплекслар ҳосил қилиши керак деб ҳисоблаб, 1968 йил криптан деб аталган уч ўлчамли аминоэфир олди. Унинг калий ионларини мустаҳкам боғлаб олиш хоссасига эга эканлиги таъкидланиб, криптан структура таклиф қилинди.

Ж.-М.Лен синтез қилган криптанлар орасида $m=n=q=2$, ёки [2.2.2] криптан кўп ўрганилган. Уларнинг ички қисмига унча катта бўлмаган катионлар, шулар қаторида Na^+ ва K^+ ионлари мос келади. Улар криптан ички қисмида унинг деворлари ва олтига кислород, иккита азот электрон жуфтларининг тортишиш кучи ҳисобига ушлаб қолинади. Эътиборга лойиқлиги шундаки, бу комплексларнинг барқарорлиги краун эфирларга нисбатан 4-5 даража юқоридир.

Д.Крам краун эфирлари ва криптанлар меҳмон ионларни қабул қилишга етарли даражада яхши ташкиллашмаганини эътиборга олиб, аввалдан ташкиллаштирилган "молекула-контейнер" деб номланувчи сферанд ва кавитандлар (1.2-расм) синтезини амалга оширди [3]. Уларнинг тузилиши молекуляр "чаша"га (коса) ўхшаб, деворларида ароматик ядролар, пастки – меҳмон молекула заррачалари ўтирадиган қисмида эса кислород атомлари жойлашган. Ўтказилган тадқиқотлар краун эфирлари ва криптанларга қараганда ишқорий металллар билан анча барқарор комплекслар ҳосил қилишини кўрсатди. Шунингдек кавитанд чашасига CH_2Cl_2 , CH_3CN , SO_2 каби катта бўлмаган нейтрал молекулалар мустаҳкам ушлаб қолиниши мумкин:



1.2-расм. Сферанд (а) ва кавитанд (б).

Супрамолекуляр кимёнинг биринчи ўрганилган объектлари клатратлар хисобланади. Клатратлар – бу меҳмон деб аталадиган молекулаларни мезбон деб номланувчи бошқа молекулалар каркасига киритишдан ҳосил бўлган бирикмалардир [4]. Кўпинча меҳмон ва мезбон молекулалар орасида вандер-вальс ўзаро таъсир кучларидан бошқа таъсирлашишлар бўлмайди. Клатратларнинг термодинамик барқарорлиги мезбон молекуласи каркасида меҳмон молекуласини қулай жойлашиш геометрияси билан таъминланади [5].

1.2. Ширинмия (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизидан глицирризин кислотасини ажратиб олиш, Ширинмия (*Glycyrrhiza* L.) ўсимлигининг умумий тавсифи

Ширинмия (*Glycyrrhiza glabra* L.; *Fabaceae* авлоди) ўсимлиги турлари дунёнинг кўпгина минтақаларида (Миср, Италия, Испания, Хитой, Қозоғистон, Ўзбекистон, Туркия ва бошқ.) ўсувчи доривор ўсимлик тури сифатида қайд қилиниб, нафас олиш тизими касалликлари, ошқозон яраси, Аддисон касаллиги, жигар касаликларида терапевтик мақсадларда, озиқ-овқат саноати ва косметологияда қимматли хомашё сифатида фойдаланилади [6].

Ширинмия (*Glycyrrhiza* L.) ўсимлигидан ажратиб олинган биологик фаол моддалар қандолатчилик саноатида, таъм берувчи ва ароматизатор сифатида, косметологияда [7], меланодермияни даволашда [8], антидиабет, антидепрессант, гепатопротектор ва нафас йўллари касалликларида ижобий

даволовчи агент сифатида [9] ва бошқа терапевтик мақсадларда фойдаланилади [10].

Ширинмия (*Glycyrrhiza sp.*) ўсимлик турлари фармацевтика-тиббиёт ва озиқ-овқат саноатида қимматли хомашё ҳисобланади [11].

Ҳозирги вақтда ширинмия (*Glycyrrhiza L.*) ўсимлиги турлари таркибидан бир қатор флавоноидлар ва 400 дан ортиқ сапонинлар ажратиб олинган бўлиб, ушбу моддаларнинг кўпчилиги ўсимлик массасининг биологик фаоллиги, жумладан доривор хусусиятини белгилаб бериши қайд қилинади [12]. Ширинмия (*Glycyrrhiza sp.*) ўсимлиги турлари илдизи таркибида бир қатор флавоноидлар ажратиб олинган [10].

Ширинмия (*Glycyrrhiza L.*) турлари таркибида кенг диапазондаги биологик фаолликка эга бўлган полифенол бирикмалар мавжуд бўлиб, таркибидаги асосий фармакологик бирикмалардан бири – ГК (глицирризин кислота (20β-карбокси-11-оксо-30-норолеан-12-ен-3β-ил-2-О-β-D-глюкопирануронозил-α-D-глюкопиранозидурон кислота) ҳисобланади [11].

Айрим тадқиқотчилар томонидан ширинмия (*Glycyrrhiza L.*) ўсимлик турларидан ГК ажратиб олиш технологияси, унинг таркибини кимёвий идентификациялаш услублари, биологик фаоллиги батафсил тавсифланган [6]. Тадқиқотларда ширинмия ўсимлиги илдизидан ГК ни ажратиб олишда майдаланган ўсимлик массасини HNO₃ нинг ацетонли (3% ли) эритмасида экстракциялаш ва навбатдаги босқичда, филтрланиб ацетонли эритмада ювиш ва 5 мин. сув ҳаммомида қайнатиш ва қайноқ ацетонда 2 марта такрорийликда экстракциялаш усулидан фойдаланиш тавсия қилинган.

Ширинмия (*Glycyrrhiza glabra L.*) ўсимлиги илдизи экстрактининг биологик фаоллигини асосан, унинг таркибида мавжуд бўлган – ГК ва 18β-глицеррат кислота билан боғлиқ ҳисобланади [13].

Ширинмия (*Glycyrrhiza L.*) ўсимлиги илдизи таркибида ГК нинг миқдори ~1-24% ни ташкил қилиши қайд қилинади [14].

Айрим тадқиқотчилар томонидан *Glycyrrhiza glabra* L. илдиз массаси юқори ҳароратдаги сувли муҳитда экстракт ҳолатига келтириш, навбатдаги босқичда вакуум-аппаратда қуюқ консистенция ҳосил қилиш, HNO_3 эритмаси (3% ли) ва ацетонли муҳитда экстракциялаш асосида ГК ни ажратиб олиш услуби самарадорлиги қайд қилинган [15].

Шунингдек, ГК ни ажратиб олиш ва кимёвий идентификациялашда фазали юпқа қаватли хроматография услубидан фойдаланиш тавсия қилинган [16].

Доривор ўсимлик турларининг кимёвий таркибини идентификациялашда юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) услуби самарали натижа берувчи услублардан бири ҳисобланади [17].

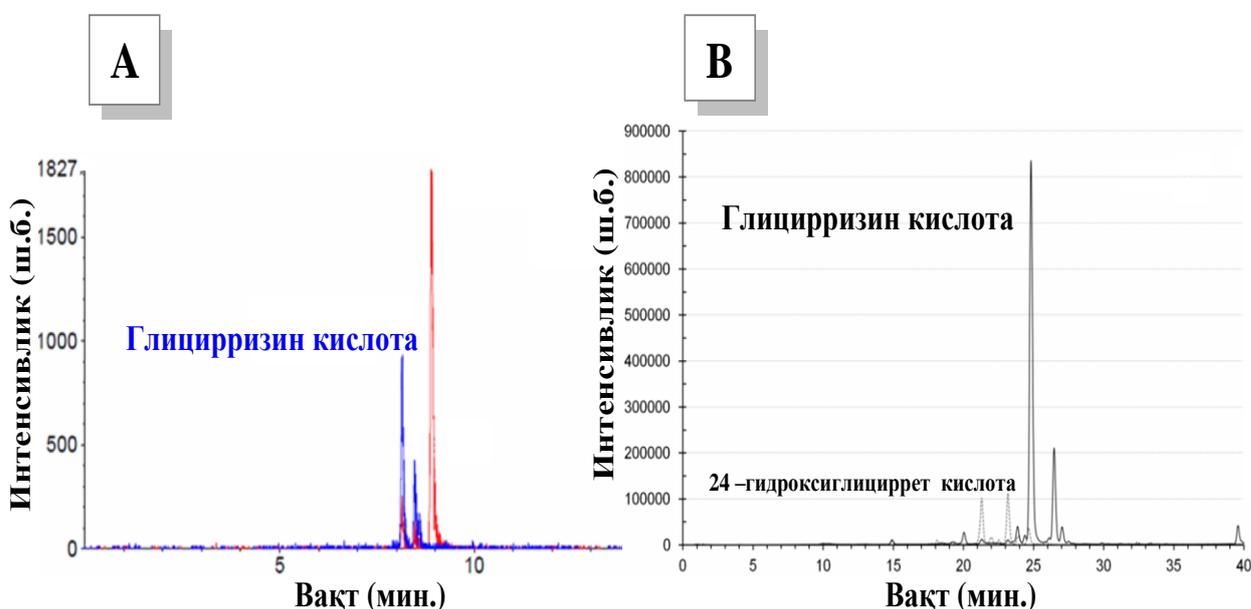
Тадқиқотчилар томонидан ширинмия (*Glycyrrhiza* L.) турларидан ГК ни ажратиб олиш, ЮССХ услубида кимёвий идентификациялаш услублари келтирилган [18].

Айрим тадқиқотчилар томонидан ширинмия ўсимлиги илдизидан ГК экстрактини ажратиб олишда NH_4OH эритмасида (1% ли) экстракциялаш ва H_2SO_4 эритмасида (конц.) кислоталарни чўктириш, навбатдаги босқичда ацетонли H_2SO_4 эритмасида (1% ли) қайтадан экстракциялаш, ГК аммонийли тузини (25%) NH_4OH эритмасида чўктириш ва музли CH_3COOH муҳитида кристаллаш услуби тавсия қилинган [19].

Ўсимлик материали таркибининг микдорий/сифат таҳлилини амалга оширишда ионизацион детектор, масс-селектив детектор, ультрабинафша (УБ)- ва инфрақизил (ИК)-спектрометрик детектор, ядро-магнит резонанс (ЯМР) детектор, диод-матрицали детектор (ДМД), вольт-амперометрик детекторлар ёрдамида хроматографик таҳлил (ЮССХ), спектроскопия гибрид усубларидан фойдаланиш имкониятлари таҳлил қилинган [20].

Ширинмия (*Glycyrrhiza sp.*) ўсимлиги илдизидан ГК ни ажратиб олиш ва кимёвий идентификациялашда ЮССХ, УБ-спектроскопия, юпқа қаватли хроматография каби услублардан ҳам фойдаланилади [11].

Тадқиқотларда ўсимлик турлари таркибидан сапонинларни, шунингдек ширинмия (*Glycyrrhiza L.*) илдизидан ГК ни ажратиб олиш ва уни кимёвий идентификациялаш услублари батафсил таҳлил қилинган. Жумладан, ГК ни ЮССХ, масс-спектрометрия услублари ёрдамида таҳлил қилиш бўйича тадқиқотлар амалга оширилган(1.3-расм).

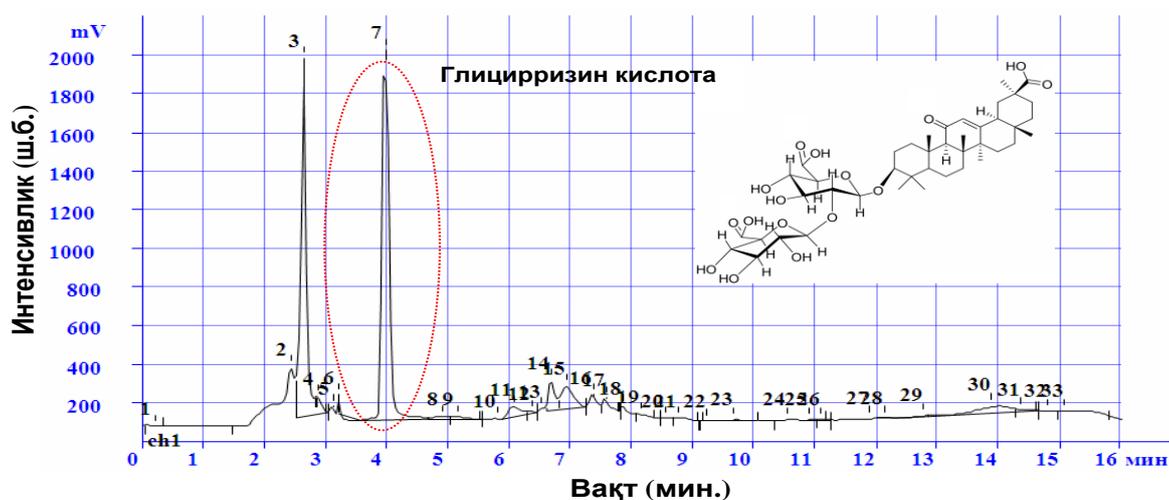


1.3-расм. А. ЮССХ-масс-спектрометрия услуби ёрдамида қайд қилинган, ширинмия экстрактининг хроматограммаси. Бу ерда ~8,8 мин. m/z 821 позицияда ГК пики қайд қилинган. Б. Мусбат зарядланган заррачаларни қайд қилиш режимида ГК ва 24-гидроксиглициррет кислотанинг хроматограмма пиклари [21].

Хроматография услуби ёрдамида ГК нинг мицелляр фазада хоссалари ўрганилган ва олинган натижалар таҳлили асосида ГК дан озиқ-овқатлар таркибий қўшимчалари ва фармакологик препаратлар ишлаб чиқишда

фойдаланиш услубларини оптималлаштириш услублари тавсия қилинган [16]. Шунингдек, таҳлил қилинаётган ўсимлик материали таркибида органик кислоталар мавжуд ҳолатда ЮССХ услубидан фойдаланиш тавсия қилинади [22].

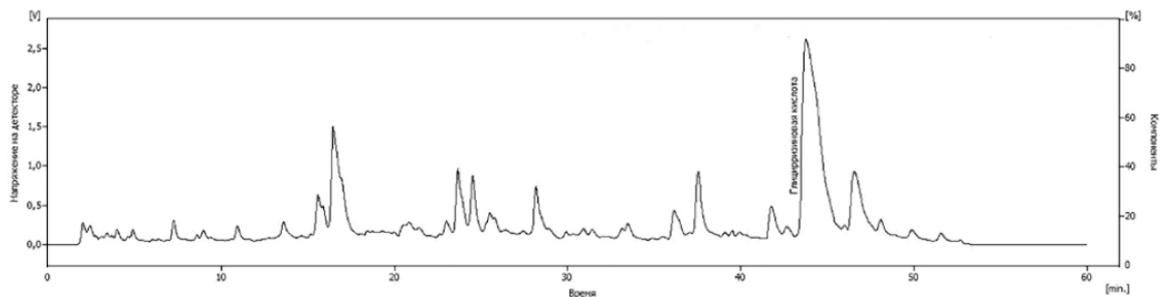
Айрим тадқиқотчилар томонидан ширинмия илдизидан биологик фаол моддалар, жумладан ГК ажратиб олиш ЮССХ услубида таҳлил қилиш бўйича тадқиқотлар амалга оширилган.(1.4-расм).



1.4-расм. ГК нинг ЮССХ услубида олинган хроматограммаси

Шундай қилиб, тадқиқотларда ГК ажратиб олиш ва турли хил услубларда физик-кимёвий идентификациялаш услублари батафсил асосланган [23].

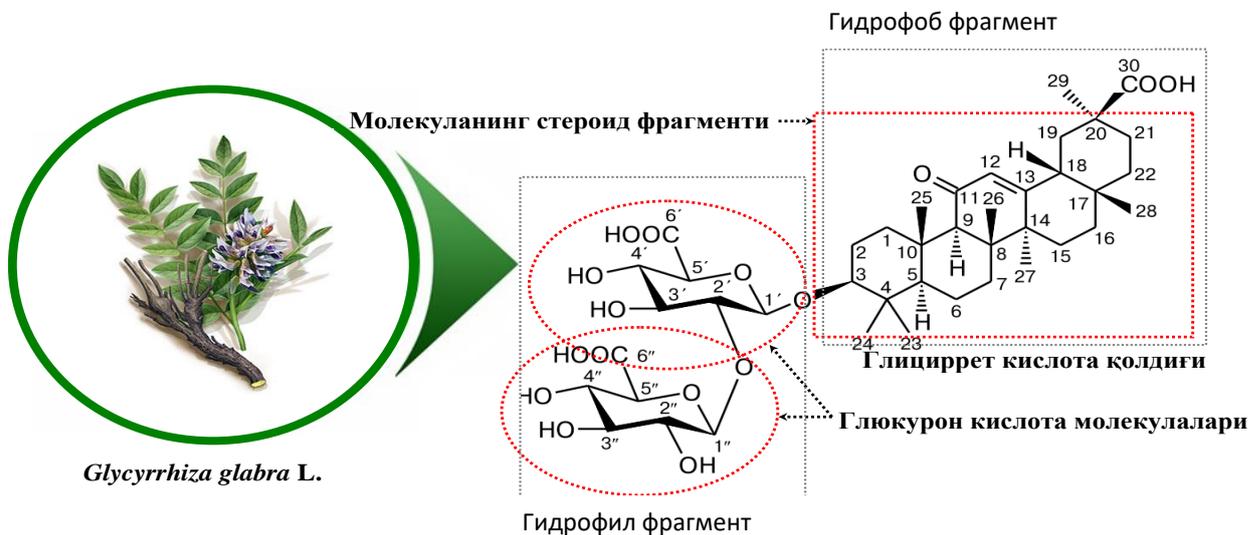
Экстракт таркибида ГК миқдорини аниқлашда ЮССХ услуби самарали таҳлил услуби ҳисобланади [24]. Ацетонитрил+метанол+сирка кислота муҳитида элюацияланиш шароитида ЮССХ да ГК пики 43,5 мин. қайд қилинган (1.5-расм) [24].



1.5-расм. Ширинмия (*Glycyrrhiza glabra* L.) ўсимлик турининг илдизи экстракти таркибида ГК миқдорини аниқлаш бўйича ЮССХ хроматограммаси [24].

1.3. Глицерризин кислотасининг кимёвий тузилиши ва хоссалари

ГК - (20 β -карбоксит-11-оксо-30-норолеан-12-ен-3 β -ил-2-*O*- β -D-глюкопирануронозил- α -D-глюкопиранозидиурон кислота, C₄₂H₆₂O₁₆), таркибан агликон тритерпен ва икки молекула глюкурон кислота қолдиғи билан ҳосил қилган гликозид ҳисобланади [25, 26] (1.6-расм). ГК тритерпен агликони - глицеррет кислотаси тузилиши Ружичка, Джерасси ва Битон томонидан аниқланган. Литгоэ ва Триппет ГК нинг метилланган ҳосилалари гидролизи маҳсулотларини оптик бурилиш хусусиятига қараб, молекуланинг дисахарид қисмидаги глюкурон кислоталар ўзаро β - гликозид боғи билан агликон қисми эса α - конфигурацияга эга эканлигини кўрсатишган. Шуларга асосланиб ГК учун 3-*O*-(2'-*O*- β -D-глюкуронопиранозид 3 β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 β -H, 20 β -олеан-30 кислота структура таклиф этилди. ГКнинг ¹H- ва ¹³C-ЯМР спектрларини ўрганиш асосида ҳозирги вақтда глюкорон кислотанинг агликон билан боғланган гликозид боғи β -конфигурацияга эга эканлиги аниқланган ва 3 β -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 β -H, 20 β -олеан-30кислотанинг 3-*O*-(2'-*O*- β -D-глюкуронопиранозил)- β -D-глюкуронопиранозидига мос келувчи структура тўғри ҳисобланади.



1.6 -расм. Глицирризин кислотанинг кимёвий тузилиши

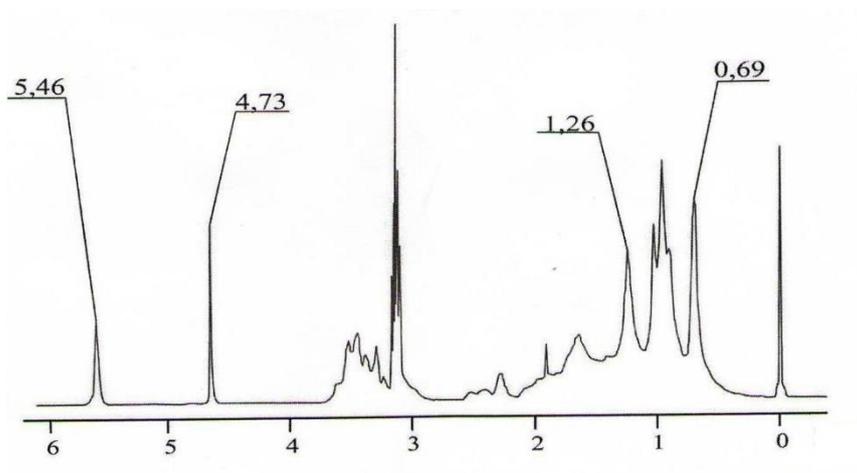
ГКнинг “меҳмон-меzbон” кўринишидаги комплекслар, супрамолекуляр структуралар (ассоциатлар, агрегатлар) ҳосил қилиши, сирт фаоллик хоссасини намоён этиши, мицеллалар ҳосил қилиш критик концентрациясидан (МХКК) юқори қийматларда сувни структуралашу ҳамда эритмаларни гель ҳолатга ўтиши, сувда қийин эрийдиган бирикмаларни эрувчан шаклга ўтказиш (солюбилизация) каби хоссаларни намоён қилиши унинг молекуласида гидрофоб ва гидрофил қисмлар, функционал гуруҳлар мавжудлиги билан изоҳланади [27,28]. ГК ва унинг тузлари МХККдан кичик қийматларда сув-спирт ҳамда сувли эритмаларда иккидан ўнтагача молекулалардан иборат ассоциатлар, МХККга яқин қийматларда эса молекуляр оғирлиги 60 кДа га тенг ва ундан катта йирик агрегатлар ҳосил қилиши муаллифлар томонидан кўрсатилган. ГКнинг бир асосли тузлари рентген таҳлили усули ёрдамида ўрганилганда, уларнинг тузилиши лотинча L ҳарфига ўхшаш структурага эга эканлиги ҳамда қанд қисмлари ўзаро водород боғлар орқали чамбарчарс боғланиб, углевод қисмидан ташкил топган платформани ҳосил қилиши аниқланган. Бу платформадан агликон қисмларини “тароқ” тишлари кўринишига ўхшаш структуралар ҳосил қилиши, ўз навбатида бу ассоциатларнинг гидрофоб қисмлари бир-бирига кириб туриши натижасида қўш қатламли йирик агрегатлар ҳосил бўлиши

аниқланган. Муаллифлар гидрофоб қисмлар бир-бирига гидрофоб қисм узунлигининг 30% миқдорда кириб туриши натижасида “букилган каналлар” системаси кўринишидаги тунеллар тизими юзага келишини исботладилар. Ушбу тузилмалар уч молекула кристаллизацион сув ёки унинг ўрнини эгаллаган эритувчи молекулалари билан водород боғлар ҳосил қилиш ҳисобига барқарор структура эга бўлиши кўрсатилган. Сув ёки эритувчи молекулалари ўрнига п-аминобензой кислота ёки бошқа кичик молекулалар эгаллаши, натижада супрамолекуляр комплекс бирикмалар ҳосил бўлиши кўрсатилган. ГК нинг полидентант лиганд сифатида гидрофил муҳитда эндолипофил ички бўшлиқлари «меҳмон-мезбон» типидagi супрамолекуляр комплекс ҳосил қилишга ҳамда сувда қийин эрийдиган фармаконларнинг эрувчанлигини ошишига, терапевтик дозасини камайтириш (~100-200 мартагача) имконини бериши ва сенергетик таъсир кўрсатиши аниқланган [29]. Жумладан ГК ва унинг ҳосилалари гепатопротектор антиоксидант [30], антиканцероген [31], яллиғланишга қарши, диабетга қарши антибактериал, антивирус [32], дерматологик касалликларга қарши [33], кардиопротектор [34] ва бошқа биологик таъсирга эга эканлиги аниқланган.

1.4. ГК билан α -нафтил сирка кислотаси супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлишида “мезбон-меҳмон” ўзаро таъсирлари табиати

“Меҳмон-мезбон” комплексларида мезбон сифатида ГК ва ГК бўлганда молекулалараро ўзаро таъсир табиатини ўрганиш жуда мураккаб ҳисобланади. Бу ўзаро таъсирларни тадқиқ этиш учун НСК билан олинган комплекслар ЯМР-спектроскопия методи ёрдамида ўрганилди. ГКнинг НСК билан комплекси юқорида мазкур метод билан тадқиқ этилганда, комплекслар гидрофоб ўзаро таъсир ва шунингдек водород боғлар ҳисобига ҳосил бўлиши кўрсатилди. Комплексининг спектридан кўриниб турибдики, ГК ва НСК спектрларига нисбатан сигналларнинг сезиларли даражада сурилиши кузатилмайди, бу эса комплексларда сигналлар силжишига сабаб

бўладиган етарли даража кучли водород ёки ион боғлари йўқлигини билдиради.[62]



1.7-расм. ГК ¹Н-ЯМР спектри (100МГц) [35]

ГК билан НСК комплексида ароматик ҳалқа протонлари сигналини кенгайтиши деярли кузатилмайди. Шунингдек, спектрда ГК агликон қисми ҳам деярли ўзгармаган. Бундан комплекс ҳосил бўлишида ГК углевод қисми иштирок этади деган хулоса чиқариш мумкин.[62]

ГК молекуласи 2та сув молекуласи билан ҳосил қилган макроциклининг геометрияси НСК билан комплекс ҳосил қилиш учун ноқулайлигича қолади. Макроцикл орасидаги юза стандарт Ван-дер-Ваальс сфералари модели билан $\approx 1,5 \times 3,0^0$ Å га тенг ва бу хатто НСК каби кичик молекулани жойлаштириш учун ноқулай геометрия ҳисобланади[62].

Ўтказилган барча вариантлардаги ҳисоб-китоблар ГК ва НСК кислота гуруҳларининг ўзаро электростатик таъсири юқори бўлишини кўрсатди. Бу ўзаро таъсир энергияси молекулаларнинг бир-бирига нисбатан конкрет ориентациясига боғлиқ бўлиб, 6,0 – 10,0 кКал/моль диапазонида намоён бўлади.

Amber яқинлаштиш молекуляр динамика методида сув ва хона ҳарорати шароитида моделлаштирилганда, гидрофоб ўзаро таъсир устунлик қилади. ГК ва НСК молекулалари бир-бирига нисбатан ўзларининг гидрофоб қисми

билан ориентирланади. Бу ориентация вариабел (ўзгарувчан) бўлиб, яққол, кулайроқ геометрияга эга эмас .[62]

Нормал ҳарорат шароитида ($T \approx 300^\circ\text{K}$), молекуляр динамика методида НСК молекуласини ГК молекуласи юзасида ҳаракат қилиши кузатилади. Бунда 300°K сув шароити учун ўтказилган. Бу шароитда НСК молекуласи зарядланган гуруҳларининг иккита оксоний иони тутган ГК макроцикли маркази билан Кулон электростатик ўзаро таъсири бузилади. ГК ва НСК нинг гидрофоб ўзаро таъсири (сув муҳитидан сиқиб чиқарилиши), уларни бир-бирдан ажралишига йўл қўймайди. Иссиқлик энергияси туфайли НСК молекуласи ГК гидрофоб юзасида миграция қилади (сув молекулалари ва оксоний ионлари расмда келтирилмаган).[62]

Агар ГК ва НСК молекулаларини ажратиб, орасига сув молекулаларини киришига имкон берилса, ГК ва НСК молекулалари сув муҳитидан чиқиб кетишга ҳаракат қиладиган мустақил, гидрофоб заррачалар бўлади. ГК ва НСК молекулаларини кичик сув ҳажмида ажратилганда (420 сув молекулалари), ҳар иккала молекула мазкур ҳажмдан ташқарига итарилади . Боғланган ва узилган молекулалар жуфти энергияси фарқи 13 кКал/моль атрофида бўлди, яъни ГК ва НСКнинг гидрофоб ўзаро таъсирини 13 кКал/моль деб баҳолаш мумкин.[62]

Мицелла ва гелларнинг ҳосил бўлиши анча мураккаб характерга эга. Бу структураларнинг ҳосил бўлиши ҳам электростатик, ҳам гидрофоб ўзаро таъсир натижасида юзага келади. Агар мицелла ҳосил бўлишига молекуланинг сув муҳитидан гидрофоб итарилиши (ГК молекулаларини глобула шаклида бирикиши) етарли бўлиши мумкин бўлса, гелнинг тартибсиз ҳамда чексиз уч ўлчамли тўри ҳосил бўлиши учун биринчи навбатда электростатик ўзаро таъсир асосий ҳисобланади. Гел ҳосил бўлишини тушунтиришдаги энг катта қийинчилик – бу ГКнинг кичик концентрацияси, яъни ГК 1та молекуласига 45000 тагача сув молекуласи тўғри келади. Демак, гел ҳосил бўлишини тўғридан-тўғри ГК

молекулаларини электростатик ўзаро таъсири орқали тушунтириш мумкин эмас (ГК молекулалари орасидаги ўртача масофа жуда катта). ГК молекулалари фазода турлича тақсимланади ва сув молекулалари ҳам қайсидир йўл билан гел тўрини ҳосил бўлишида иштирок этади, деб тахмин қилиш мумкин. Аммо бу жараёни моделлаш жуда мураккаб ва ҳисоб-китоб тизими ресурслари етарли эмас.[62]

ГК молекулаларини бевосита ўзаро таъсирини (сувни ҳисобга олмаган ҳолда) моделлаш мумкин. ГК молекулаларини тасодифий гуруҳлар сифатида (32 та молекулагача) ёки уларни бир-бирига нисбатан кетма-кет (лента ёки квадрат боғлам кўринишида) жойлаб моделлаштирилганда, уларнинг 8-12 молекуладан иборат алоҳида ассоциатлар ҳосил қилишга мойиллиги аниқланди. Бундай ассоциатдан алоҳида ГК молекуласини чиқариб юбориш учун тахминан 8 ккал/моль энергия керак бўлади, яъни бу энергия ассоциатларни хона ҳароратида сақланиб туриши учун етарли, иссиққа чидамсиз.[62]

Шундай қилиб ГКнинг НСК билан молекуляр комплекслар ҳосил қилиш механизми уларнинг ўзаро гидрофоб таъсири натижасида бўлиши эҳтимоллиги юқори деб хулоса қилиш мумкин.[62]

1.5. Глициррин кислотаси ва тузларининг супрамолекуляр комплекслари

Ҳозирги вақтда самарали дори воситаларини яратишда препаратларни эрувчанлигини, дори ташиладиган муҳитга, оксидланиш жараёнларига барқарорлигини ошириш ва препаратни дори шакли ичидан ажралиб чиқишини назорат қила олиш муҳим аҳамиятга эга. Қийин эрийдиган, юқори захарли таъсирга эга фармаконлар самарадорлигини оширишда замонавий усуллардан бири асосий таъсир этувчи дори моддани молекуляр капсуллаш технологияси ҳисобланади. Бунда технологиянинг моҳияти шундан иборатки, дори препарати молекуласи комплекс ҳосил қилувчи модда молекуласи юзасига “жойлаштирилади”. Бу технология сувда кам эрийдиган,

захарлилиги юқори, биотаъсирчанлиги кам ва юқори дозаларда қўлланиладиган дори воситаларига нисбатан қўлланилади. Комплекс дори воситалар қатор афзалликларга эга бўлиб, юқори эрувчанлик ва эриш тезлиги, юқори биотаъсирчанлик намоён этиб, улар орқали тез терапевтик самарага эришилади ҳамда салбий ёнаки таъсирларнинг камайиши кузатилади, улар организмдаги метаболитик жараёнлар таъсиридаги бевақт деструкциядан сақланади ҳамда организмдаги транспорт имконияти кўтарилади.

Биологик фаол моддаларни молекуляр капсуллаш учун ҳалқали олигосахаридлар (цикодекстринлар) ва уларнинг ҳосилалари, краун эфирлар, криптанд, циклофан, поливинилпирролидон каби моддалар кенг қўлланилади.[5] Сўнгги йилларда ширинмия илдизининг асосий компоненти - ГК ва унинг ҳосилалари асосида ҳам дори препаратларининг супрамолекуляр комплексларини олиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. [36, 37] Россиялик олимлар (Г.А.Толстикова ва бошқалар) препаратларнинг фармакологик фаоллиги комплексларда жуда кам дозада (100 баробаргача) намоён бўлишини кўрсатдилар. Бундан ташқари, қатор ҳолатларда препаратларнинг бошқа фойдали фармакологик хоссалари кучайиши кузатилди. [38, 39] Улар препаратларнинг ГК билан комплексларида максимал самарали таъсири ГК: препарат = 4:1 ва хатто 8:1 нисбатда намоён бўлишини аниқладилар. [40, 41]. Шундай қилиб дори препаратларининг молекуляр капсуллаш йўли орқали супрамолекуляр комплекслари олинганда, препарат сувда эрувчан шаклга ўтиб, унинг таъсир дозаси, захарлилиги камайиши ҳамда терапевтик индекс кенглиги бир неча мартаба ортиши аниқланган [42, 43].

Бу эса ушбу усул самарали дори воситаларини яратишда истиқболли йўналиш эканлигидан далолат беради. Биз ҳам ўз тадқиқотларимизда юқорида самарали ингибиторлик фаолликни намоён этган ФОБларнинг захарлилигини ҳамда таъсир этиш дозасини камайтириш учун комплексларини олишга ҳаракат қилдик.

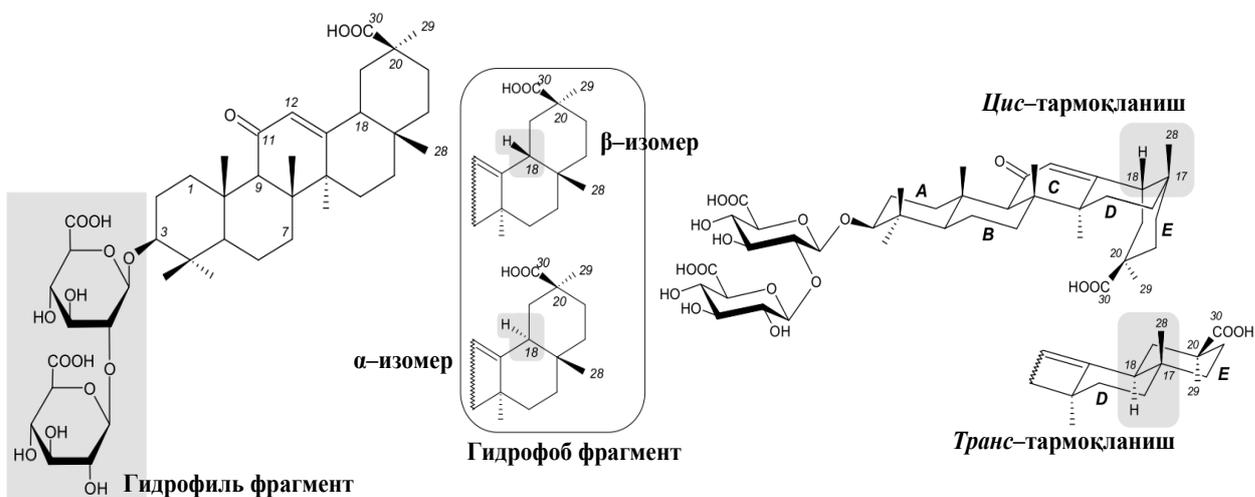
ГК ва унинг тузлари сирт фаол модда бўлгани, эритмаларда мицелла ҳосил қилиш ва солубилизация қилиш хоссасига эга бўлгани учун, унинг эритмалари физик-кимёсини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотларни таҳлил этишга ҳаракат қиламиз.

1.6. Глицирризин кислотасининг супрамолекуляр комплексларини олиш ва улардан фойдаланиш истиқболлари

«*Меҳмон-мезбон*» типдаги комплексларнинг ҳосил бўлиши механизмларини ўрганиш – супрамолекуляр кимёнинг асосий масалаларидан бири ҳисобланади [44].

Айрим тадқиқотчилар томонидан ширинмия ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган ГК нинг комплекс ҳосил қилиш хоссаси батафсил ўрганилган. Жумладан, ГК нинг аминокислоталар, нуклеин кислоталарнинг азотли асослари, холестерин, циклодекстрин, фармацевтик субстратлар ва бошқ. билан 70 дан ортиқ комплекслари ҳосил қилинган ва «*меҳмон-мезбон*» типдаги ўзаро таъсирлашишнинг физик-кимёвий хоссалари таҳлил қилинган [44].

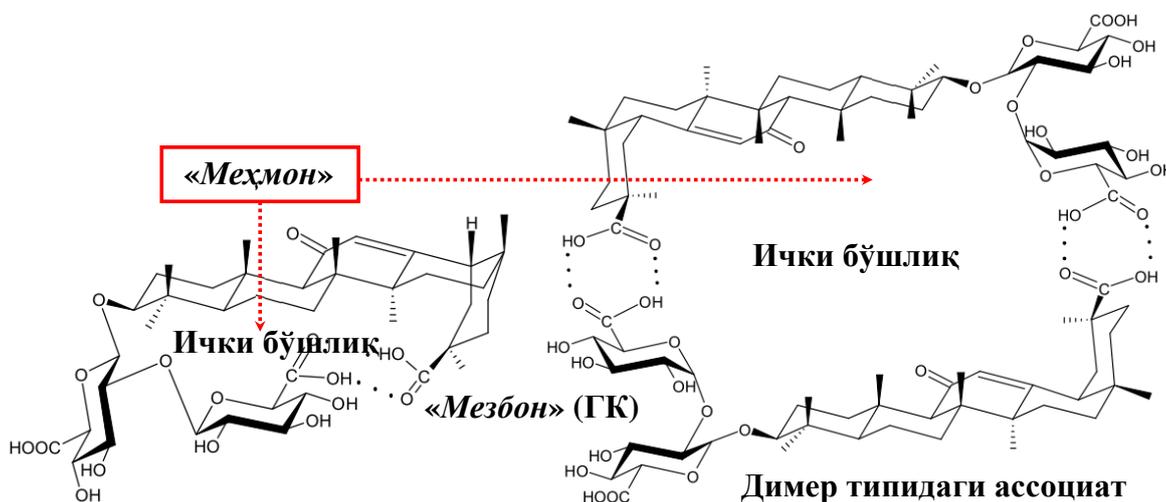
Ширинмия илдизи таркибида ГК Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} тузлари шаклида мавжуд бўлиб, кимёвий структураси бўйича α -, β -изомерлар ва шунингдек, *транс*- ва *цис*-тармоқланиш шаклларида учраши қайд қилинади [44]. (1.8-расм).



1.8-расм. ГК нинг кимёвий структура тузилиши [44].

ГК структурасида гидрофоб фрагмент агликон қолдиғидан ташкил топган бўлиб, гидрофиль фрагмент эса – дисахарид фрагментни ҳосил қилади ва водород боғлар ҳисобига автоассоциатлар ҳосил қилиш хоссасига эга ҳисобланади [44].

ГК нинг ҳалқасимон шаклдаги (циклик) ассоциатлари специфик гидрофоб ички бўшлиқ ҳосил қилади. Бунда С(20)-позицияда жойлашган агликон қолдиғи -COOH гуруҳи ва ва глюкурон кислота қолдиғи охириги кисми ўртасида водород боғ ҳосил бўлиши қайд қилинади. Шунингдек, α -изомер шаклидаги ГК структурасида *D* ва *E* агликонлар ҳалқаларида *транс*-тармоқланиш қайд қилинган ҳолатда стерик қаршилиқ таъсирида цикл шаклланимайди. Нисбатан мураккаб тавсифга эга бўлган (димер) ассоциатлар молекулалараро водород боғлари сони ортиши ҳисобига шаклланади. Бунда квант-кимёвий назарияга асосан, ГК нинг 1-6 тагача молекулаларидан ташкил топган авто-ассоциатлар нисбатан термодинамик жиҳатдан барқарор хоссага эга бўлиши қайд қилинади. «Бош-дум» типиде шаклланиган димерда ички бўшлиқнинг ўлчами $0,65 \times 1,47$ нм га тенг ҳисобланади. Тадқиқотларда ГК (1 мМ) сувли эритмасида узунлиги ~ 60 нм, $R=1,4$ нм га тенг ассоциатлар шаклланиши кузатилади. Бунда эритувчининг табиатига боғлиқ ҳолатда, ГК ассоциатларининг ички бўшлиғининг ўлчами 0,4-1,5 нм гача етиши аниқланган. Бу ўлчамдаги ички бўшлиқ 100-2000 г/моль молекуляр оғирликдаги агентлар билан супрамолекуляр комплекслар ҳосил қилиш имконини беради. Шунингдек, ГК нинг специфик хоссаларидан бири – бу, мицелла ҳосил қилиш хоссаси билан боғлиқ ҳисобланади. ГК сувли эритмаларида (0,001-0,5%) $\sim 60-90$ та молекуладан ташкил топган мицелла ҳосил бўлиши аниқланган. ГК қутбли/қутбсиз молекулалар фрагментлари билан молекуляр комплекс ҳосил қилиш хоссасига эга бўлган ўзига хос – амфифиль полидентант лиганд ҳисобланади [44] (1.9-расм).



1.9-расм. ГК нинг авто-ассоциат ҳосил қилиши асосида «мехмон-мезбон» типдаги комплекс шаклланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган ички бўшлиқнинг шаклланиш механизми [44].

ГК «мехмон» молекулини қабул қилиш имконини берувчи – эндолипофил тавсифга эга бўлган ички бўшлиқли, барқарор ҳолатдаги автоассоциатларни ҳосил қилиши аниқланган [45].

Тажрибаларда ГК ва стрептомицин тегишли миқдор нисбатларида сувли-метанолли (20% ли) эритма муҳитида аралаштириш йўли билан супрамолекуляр комплекс ҳосил қилинган ва бунда комплекс ҳосил бўлиши бошланғич моддаларнинг оптик зичлиги ва якуний модданинг оптик зичлиги қийматларини солиштириш асосида, спектрометр ёрдамида қайд қилинган [46].

Масс-спектрларда ГК-стрептомицин супрамолекуляр комплексининг 1:1; 2:1, 4:1, 3:1, 3:2 нисбатларда «мезбон:мехмон» типдаги структураларни ҳосил қилиши пиклари аниқланган ва ГК концентрацияси ортиши шароитида эса, авто-ассоциацияланиш кучайиши ва ўз навбатида, 4:1 нисбатдаги комплекс учун хос бўлган пик қайд қилинган. Бунда энг юқори пик қиймати 1:1 нисбатдаги комплексда кузатилади [46].

ГК нинг «*мезбон:меҳмон*» типигаги автоассоциацияланиши кўпгина тадқиқотчилар томонидан тасдиқланган [45]. Тадқиқотларда масс-спектрометрия услуби ёрдамида глицеретин кислотанинг авто-ассоциатлар ҳосил қилиш механизмлари таҳлил қилинган ва супрамолекуляр комплекс ҳосил қилишда ковалент бўлмаган ўзаро таъсирлашишларнинг аҳамияти ўрганилган [47].

Ҳозирги вақтда ГК нинг турли хил агентлар билан ҳосил қилувчи супрамолекуляр комплексларининг кенг спектрдаги ижобий биологик фаоллиги тасдиқланган ва ҳалқ хўжалигининг турли хил соҳаларида фойдаланиш истиқболлари юқори баҳоланади. Жумладан, тадқиқотларда ГК ва унинг динатрийли тузи «Тебуконазол» препарати билан комплекс шаклда фойдаланилганда препарат экишдан олдин буғдой донининг ички қисмига кириш даражаси ортиши, ўз навбатида органогенезнинг дастлабки босқичда турли хил патоген инфекциялар таъсирига чидамлилиқ даражаси ортиши, якуний ҳолатда ҳосилдорлик сезиларли даражада юқори бўлиши қайд қилинган [48]. Бунда ГК молекулалари (~60-100 та) везикула/мицелла ҳосил қилиши ва таъсир кўрсатувчи асосий препарат молекулаларини қамраб олган ҳолатда трансмембрана орқали ўтиш даражасини ортши таъминлаши тахмин қилинади [48]. Айрим препаратларнинг терапевтик дозаси кўпинча ҳолатларда қўшимча салбий таъсир юзага келишига олиб келади. Шу сабабли, ГК ва стрептомицин каби препаратларнинг ҳосил қилган супрамолекуляр комплекслари препарат дозасини камайтириш имконини беради .

ГК кўпгина моддалар, жумладан фармаконлар билан супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш хоссасига эга ҳисобланади. Тадқиқотларда ГК нинг липид қўш қаватли биомембранада холестерин билан комплекс ҳосил қилиши ва мембрананинг ўтказувчанлик даражасини ошириши таҳлил қилинган

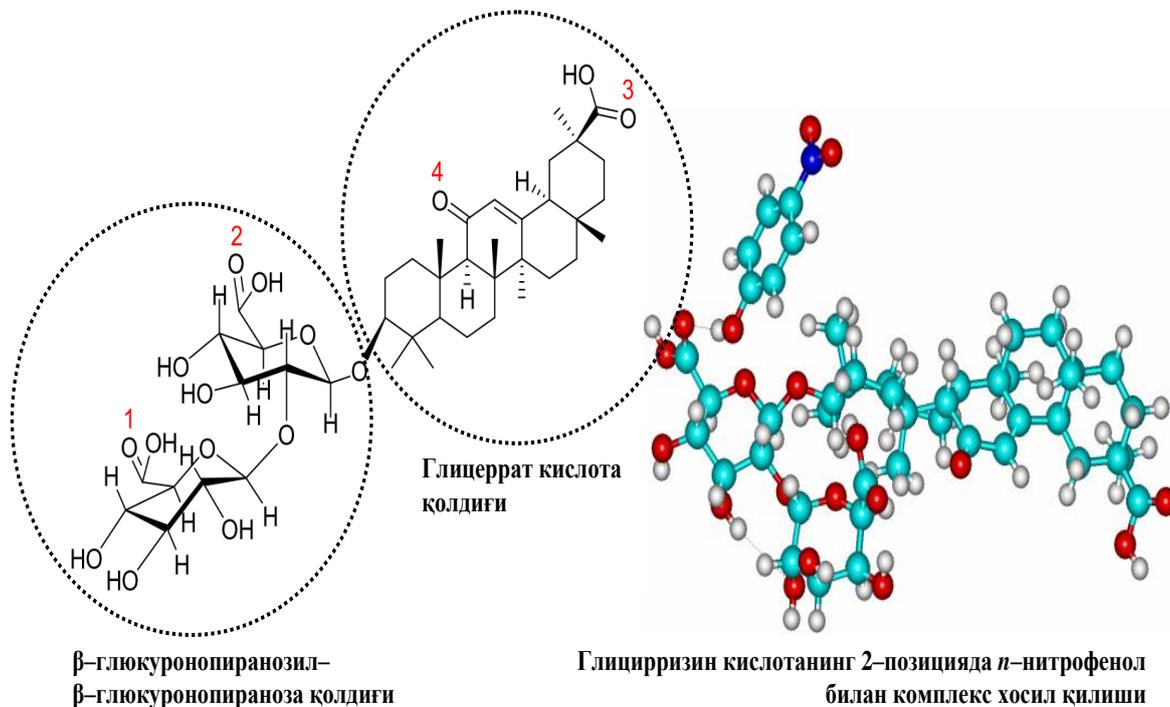
Айрим тадқиқотчилар томонидан ГК нинг мицелла ҳосил қилиш хоссаси таҳлил қилинган [49].

ГК нинг фармаконлар билан ҳосил қилувчи супрамолекуляр комплексларидан клиник тиббиёт амалиётида фойдаланиш самарадорлиги юқорилиги қайд қилинади. Супрамолекуляр комплекслар амалиётда фармакологик препаратларнинг механик-кимёвий механизм асосида сувда эрувчанлик даражасини оширишда самарали услуб сифатида фойдаланилади. Жумладан, тадқиқотларда «Диазепам» (Сибазон), «Нифедипин», «Ибупрофен» препаратлари ГК билан комплекс шаклида эрувчанлик даражаси бир неча марта ортиши қайд қилинган. Бу ҳолат ГК молекуласи ҳосил қилувчи мицелла структурасининг физик-кимёвий хоссалари билан боғлиқлиги тахмин қилинади [50].

Супрамолекуляр комплекс таркибида ГК молекулалараро водород боғлар ҳисобига гидрофоб бўшлиққа эга бўлган ҳалқасимон димер структураларни ҳосил қилиши тахмин қилинади. Бунда ҳосил бўлган бўшлиқ «*меҳмон-мезбон*» типдаги комплекс шаклланишини таъминлаши мумкинлиги қайд қилинади [51]. ГК нинг супрамолекуляр комплекс таркибидаги реакцион хоссаси айрим тадқиқотчилар томонидан батафсил ўрганилган [52].

Тадқиқотларда госсипол ҳосиласи билан ГК моноаммонийли тузининг (1:2; 1:4 нисбатда) супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш хусусияти ўрганилган [53].

Шундай қилиб, ГК нинг супрамолекуляр комплекс ҳосил қилиш хоссаси молекулалараро таъсирлашишлар билан боғлиқ ҳисобланади [53].



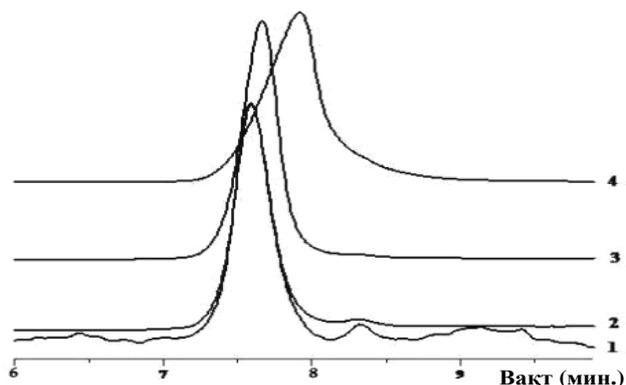
1.10 -расм. ГК ва бензолнинг нитро-ҳосиласи - *p*-нитрофенол билан комплекс ҳосил қилишида иштирок этиши тахмин қилинган водород боғлар ҳосил қилувчи кимёвий позицияларнинг (1, 2, 3 ва 4) жойлашиш ҳолати [54].

Тадқиқотларда ГК ва симвастатин препаратининг супрамолекуляр комплексининг синтезланган ва УБ-масс-спектрометрия услуби ёрдамида физик-кимёвий хоссалари таҳлил қилинган [55].

Республикаимиз миқёсида глицирризин кислотанинг супрамолекуляр комплексларини олиш ва уларнинг биологик фаоллигини ўрганиш йўналишида бир қатор тадқиқотлар амалга оширилган. Жумладан, тадқиқотларда ширинмия ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган ГК ва госсипол ҳосиласи - *b*-аминоэтил сульфат кислотасининг натрийли тузининг («Мегозин» препарати) 2:1 нисбатдаги супрамолекуляр комплекси («Мегаферон» препарати) олинган. Бунда «Мегосин» препарати сувда яхши эримаслиги ва эндоген интерферон индуктори сифатида кучсиз фаолликка эгаллиги қайд қилинган, ГК билан супрамолекуляр комплекс ҳолатида эса унинг сувда эрувчанлик даражаси ортиши ва «Мегосин»га нисбатан

интерферон индуктори сифатида фаоллиги ~10 мартагача ортиши аниқланган [56].

ГК нинг молекуляр оғирлиги 836,96 Да га тенг бўлиб, турли хил концентрацияда сувли эритмаларида хроматограмма «пик»лари ўзаро фарқланиши (~46-67 кДа қийматларга мос келиши) ГК нинг мицелла ҳосил қилиши хоссаси билан боғлиқ ҳолатда изоҳланади [57] (1.11-расм).



1.11-расм. ГК нинг сувли эритмаларининг хроматограмма «чўққи»лари.

1 - 0,001 %; 2 - 0,01 %; 3 - 0,1 % ва 4 - 0,5 %.

Шунингдек, тадқиқотларда ГК нинг мицелла ҳосил қилишида чегаравий даражадаги концентрация қиймати аниқланган (~0,05 мМ) [57]

ГК молекуласида 2 та гидрофил глюкуронид қолдиқ ва гидрофоб тритерпен фрагмент мавжуд бўлиб, айрим тадқиқотчилар ишларида ГК билан супрамолекуляр комплекс ҳосил бўлишида ушбу гуруҳларнинг иштироки таҳлил қилинган [57].

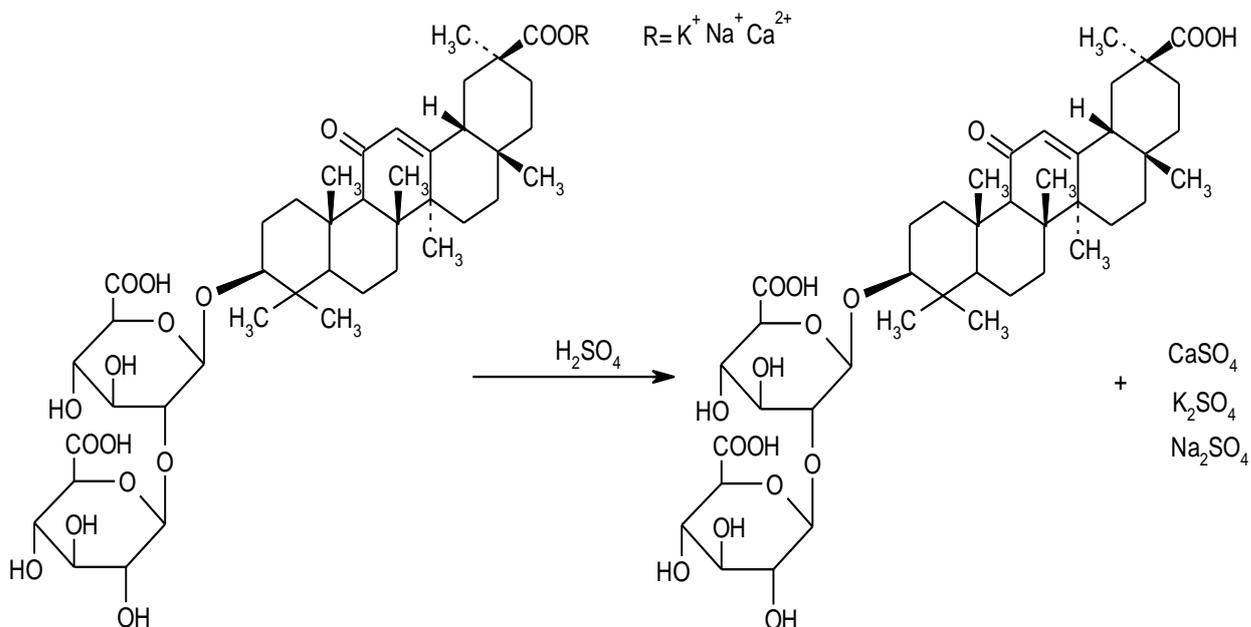
Тадқиқотларда ГК ва каротиноидлар билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплекси юқори даражада антиоксидант таъсирга эгаллиги аниқланган [58].

II. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР МУҲОКАМАСИ

Юқорида келтирилган адабиётларнинг таҳлилидан "Glycyrrhiza glabra" илдизининг асосий гликозиди глицирризин кислотаси ва нафтил сирка кислотаси комплекси ҳамда уларнинг ҳосилаларининг биологик таъсир доираси жуда кенг эканлиги кўриниб турибди. ГК ва нафтил сирка кислотаси комплекси гидроксил, карбонил, карбоксил ва қўшбоғ каби бир қатор функционал гуруҳларга эга бўлиб, бу функционал гуруҳларнинг ҳар бири бўйича ушбу кислоталарнинг ҳосилалари синтез қилиниши мумкин.

2.1. Ширинмия илдизи қуюқ экстрактдан ГК ажратиб олиш

Адабиётлардаги маълумотларга кўра "Glycyrrhiza glabra" илдизи таркибида ГКнинг миқдори 2—24% га етади. ГКни ажратиб олишнинг жуда кўп усуллари таклиф этилган бўлиб, уларнинг кўпчилиги илдизнинг сувли экстрактдан ГКни минерал кислоталар ёрдамида чўктиришга асосланган.



ГКни чўктиришда минерал кислотанинг табиати ва концентрацияси муҳим ўрин тутди, масалан уни чўктиришда концентранган H_2SO_4 дан фойдаланилганда кислота тез ва осон чўкади, лекин асосий маҳсулот смоласимон холда чўкиб, чўкма таркибида балласт моддаларнинг миқдори анча юкори бўлади. Смоласимон чўкмани аморф холатга келтириш учун катта хажмдаги сув сарф этилади, бунинг натижасида эса маҳсулот унути сезиларли даражада камайиб кетади. ГКни чўктиришда суюлтирилган минерал кислоталардан фойдаланиш: биринчидан, маҳсулотнинг аморф холатда чўкишини таъминласа; иккинчидан, чўкма билан бирга қўшилишиб чўкаётган балласт моддаларнинг миқдори камайишига олиб келади.

Адабиётда глицирризин моддасини тутувчи бирикмалар таркибидаги глицирризин кислотаси миқдорини аниқлашнинг гравиметрик усулида, глицирризин кислотаси сувли экстрактдан 1%ли нитрат кислотасидан фойдаланилгани кўрсатиб ўтилган. ГКни ажратиб олишнинг бошқа бир усулида унинг тузларининг, масалан аммоний глицирризинатнинг этанолда ёмон эрувчанлигидан фойдаланилган. Биз ўз ишларимизда "Glycyrrhiza glabra" ўсимлиги илдизининг қуюқ экстрактдан ГКни ажратиб олишга ҳаракат қилдик.

Тўқ жигар рангли қуюқ экстрактни 1:5 нисбатда сув билан суюлтириб, концентранган H_2SO_4 таъсирида техник ГК чўктирилади. Экстракт 4 барабар суюлтирилгани учун концентранган кислота билан чўктирилганда асосий маҳсулот смола кўринишида эмас, балки аморф холда чўкмага тушиди. Кислота эритмага чўкма тушиши тўхтагунча оз-оздан қуйилади. Бир соатдан

кейин чўкма зич матодан ўтказиб филтёрлаб олиниб сув билан ювилади ва очик ҳавода қуришиб техник ГК олинди. Кейинги босқичда бизга сувсиз ГК зарур бўлгани учун техник ГКни 50⁰С хароратда қуришиб олиб, оғзи яхши ёпиладиган идишга жойладик.

2.2. Техник ГКдан ГКМАТ олиш

Олинган техник ГКни тозалашда, унинг органик эритувчидаги эритмасидан ноорганик тузи холида чўктириш ва чўкмани эса муз сирка кислотасидан қайта кристаллаш усулига асосланган. Органик эритувчи сифатида метанол, этанол, пропанол, эфир, гексан ва ацетон каби эритувчилардан фойдаланиш мумкин, Абубакиров ва Яцинлар ўз ишларида органик эритувчи сифатида ацетондан фойдаланиш яхши натижа беришини кўрсатиб ўтишган, Муравьёв ва Пономарёвлар бир қатор эритувчиларнинг техник ГКдан тоза кислотани экстракция қилиш хусусиятини ва бунда бирга қўшилиб экстракцияланадиган балласт моддаларнинг миқдорини ўрганишиб бу борада энг яхши натижа берадиган органик эритувчи ацетон эканлигини улар ҳам тасдиқлашган. ГКни ажратиб олишнинг навбатдаги босқичи уни органик эритувчи таркибидан ноорганик туз холида чўктиришдир.

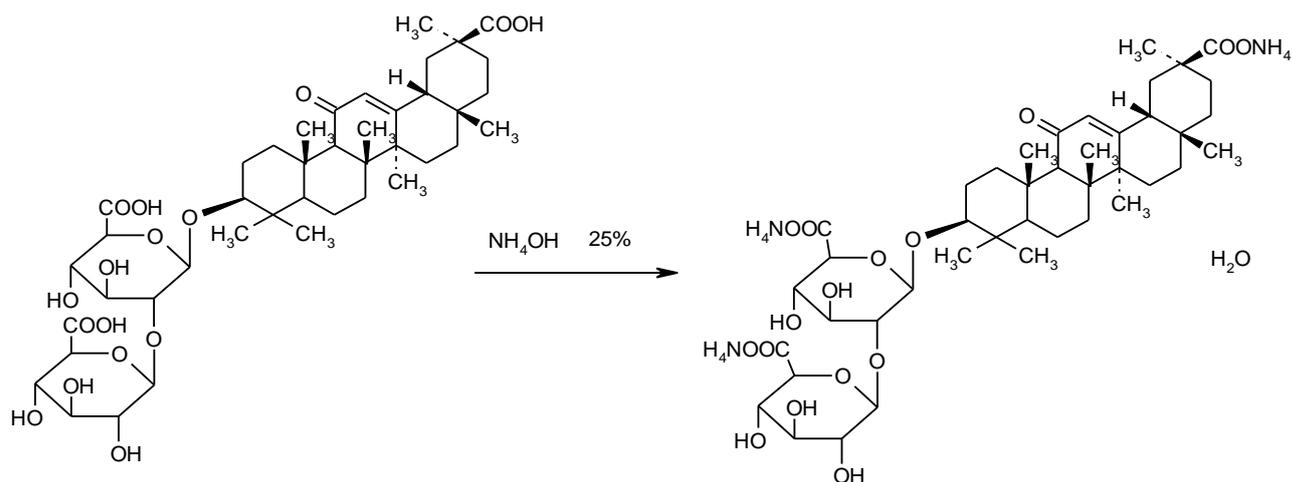
Олинган техник ГКни ГКМАТга ўтказиш учун уч босқичдан иборат жараёндан фойдаландик, улар қуйидагиларга:

-ГКни органик эритувчидан туз холида чўктириш;

-Глицеризин кислотасининг тузини муз сирка кислотасида гидролизлаб ГКМАТ олиш;

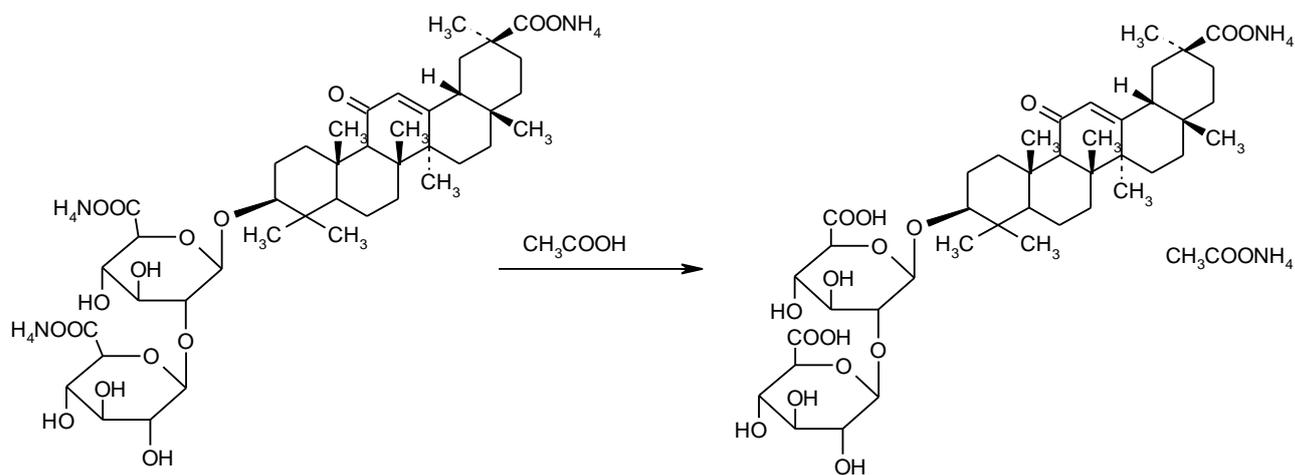
-Моноалмашган тузни қайта кристаллаш.

Биринчи босқич. ГКни органик эритувчидан туз холида чўктириш.



Маълум оғирликдаги техник ГК 10 баробар хажм сувсиз ацетон билан сув хаммомида 3 соат давомида экстракция қилиниб, филтрланади ва тажриба 5 баробар хажм ацетон билан яна бир бор такрорланади. Бирлаштирилган ацетонли экстрактга шиша таёқча билан аралаштирилган холда, ГКнинг уч аммонийли тузи чўкиши тўхтагунча, NH_4OH нинг тўйинган эритмасидан қўшилади. Чўкмага тушган зарғалдоқ рангли, аморф модда ГКнинг уч аммонийли тузи филтрлаб олинди, спирт билан чайилиб, сўнгра қуритилади. Модда унуми 44,3 %.

Иккинчи босқич. Муз сирка кислота билан гидролиз қилиш.



Ажратиб олинган ГКнинг уч аммонийли тузи 10 баробар хажм муз сирка кислотасида 105-110⁰С да эритилади. Қайнаб чиккунча қиздирилади ва эритма иссиқ холида исситилган Шоттэ воронкаси ва Бунзен колбаси ёрдамида филтрланади. Эритма 24 соатга хона хароратида чўкма тушиши тўхтагунча қолдирилади. Чўкмага тушган ГКМАТ филтрлаб олиниб, аввал сирка кислота билан сўнгра 96%ли этил спирти билан, ювилади ва қуритилади.

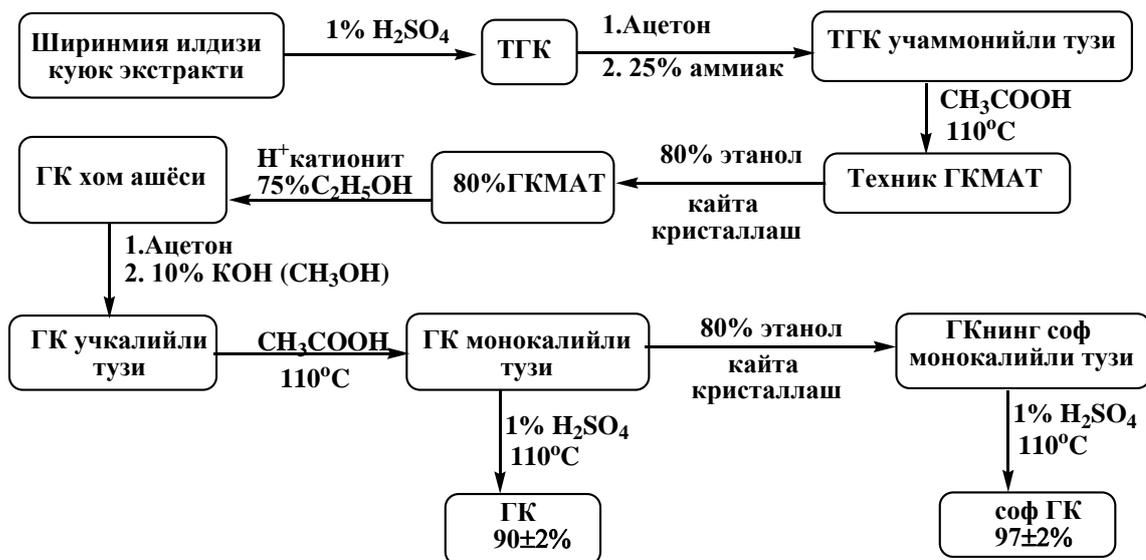
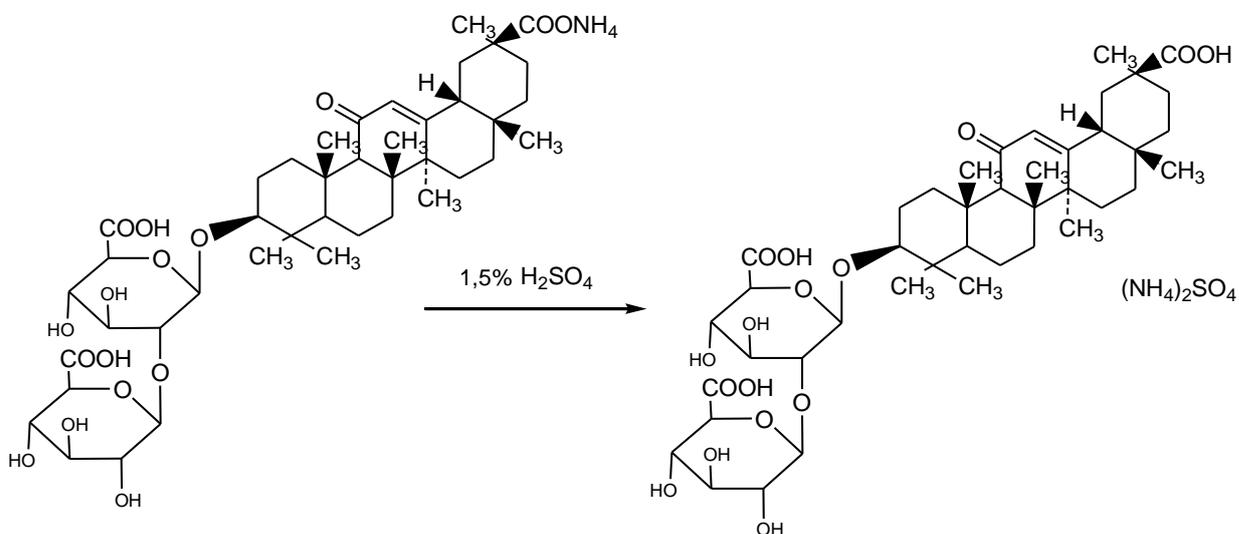
Учинчи босқич. Қайта кристаллаш усули билан тозалаш.

ГКМАТни 80 % ли этил спиртида (1:3 нисбатда) эритиб, тўлиқ эриб кетгандан кейин қайноқ холда филтрланади. Чўкма аввал хона хароратида сўнгра 45⁰Сда қуритилади. ГКМАТ оч сарик рангли аморф модда. Модда унуми 71.8%.

2.3. ГКМАТдан ГК олиш

Қуритилган тоза ГКМАТни колбада 5 барабар 1,5 % H₂SO₄ сувда иситиб эритилади. Тескари совутгич улаб, 3 соат давомида секин қайнатилади.

Ҳосил бўлган оқ чўкма 24 соат давомида совутгичда сақланади. Чўкма совук холда нейтрал холгача сувда чайиб, филтрлаб олинади. Чўкма аввал хона хароратида кейин эса 40⁰С да қуритилади. Модда унуми: 89,5%



2.1-схема. Соф глицирризин кислотасини олиш усули.[5]

2.4. Глицирризин кислотаси билан α -нафтил сирка кислотаси супрамолекуляр комплексини синтез қилиш ва кимёвий таҳлили

Глицирризин кислота ва НСК супрамолекуляр комплексини синтез қилиш ва кимёвий таҳлили.

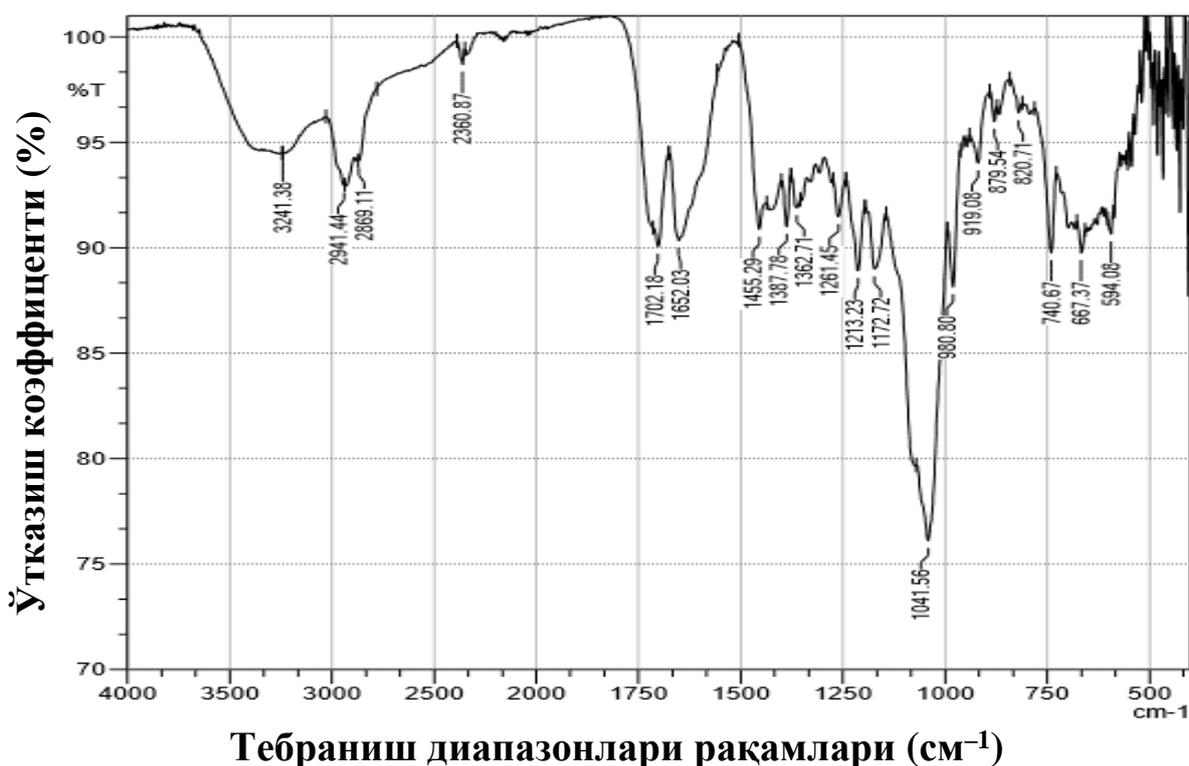
Ширинмия ўсимлиги (*Glycyrrhiza glabra* L.) илдизидан ажратиб олинган ГК ва НСК супрамолекуляр комплексини кимёвий идентификациялаш 4000-400 см^{-1} ютилиш диапазонида «Shimadzu» ИҚ-Фурье спектрофотометри қурилмаси (Япония) ва «Perkin-Elmer Spectrum IR»-10.6.1 (АҚШ) ёрдамида амалга оширилди.

Тажрибаларда 4:1 миқдорий нисбатдаги ГК ва НУК супрамолекуляр комплексини синтез қилиш учун 0,004 г/моль (3,292 г) ГК 100 мл этанол эритмасида (96% ли) эритилди ва ҳосил бўлган эритмага 50 мл НУК нинг этанолли (50% ли) эритмаси (0,001 г/моль; 0,186 г) қўшилди. Аралашма 360 мин. давомида $+22^{\circ}\text{C}$ ҳарорат шароитида магнитли аралаштиргичда (Россия) аралаштирилди. Навбатдаги босқичда реакцион аралашма роторли буғлаткич қурилмасида органик эритувчи муҳитида ҳайдалди. Инкубация муҳитида қолган фрагмент лиофилизатор қурилмасида кукун шаклида қурилди. Бунда синтез жараёнининг унуми – бошланғич маҳсулот миқдorigа нисбатан 85% ни (2,9563 г) ташкил қилиши аниқланди. Якуний маҳсулотнинг $T_{\text{суюқланиши}} = +178 \pm 2^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0,8$ (хлороформ:этанол; 3:1) га тенглиги аниқланди.

Таҳлил давомида ўсимлик материалининг дериватизацияси стандарт услуб [24] ёрдамида амалга оширилди. Бунда ўсимлик илдизи экстрактининг қурилган массаси (25 мкг) махсус флаконда дериватизацион агент – N,O-бис-(триметилсилил)-трифторацетамид (БСТФА) («Chromatographie Service GmbH», Германия) (40 мкл) билан аралаштирилди ва термостатда $+80^{\circ}\text{C}$ ҳарорат шароитида 30 мин. давомида сақланди. Навбатдаги босқичда ҳосил қилинган аралашма (1 мкл) хромато-масс-спектрометрда буғлатилди ва

«PerkinElmer Spectrum IR» (Германия; 10.6.1-версия) ИҚ-Фурье спектрометри ёрдамида таҳлил қилинди.

Қуйидаги расмда ГК нинг α -нафтил сирка кислотаси (НСК) билан 4:1 нисбатдаги супрамолекуляр комплексининг ИҚ-Фурье спектрлари келтирилган. Қуйидаги расмда тажрибаларда ГК:НСК (4:1) ИҚ-спектрлари бўйича олинган натижалар кўрсатилган (2.1-расм).



2.1-расм. ГК:НСК супрамолекуляр комплексининг ИҚ-Фурье спектрлари. Тажрибаларда стандарт ИСК («Eastman Kodak», АҚШ) фойдаланилди. ИҚ-Фурье спектрлари $4000-400\text{ см}^{-1}$ ютилиш диапазонида ИҚ-Фурье спектрофотометри қурилмаси («Perkin-Elmer Spectrum IR»-10.6.1; АҚШ) ёрдамида қайд қилинди. Спектрлар $>4\text{ см}^{-1}$ рухсат этилиш қиймати шароитида аниқланди. Синов-намуналари таркибидаги намликни адсорбциялаш учун вакуум шароитида (0,1-0,05 мм с.у.) спектрал тоза ҳолатдаги KBr («Merck», Германия) таблеткаси шаклида прессланди.

Шундай қилиб, амалга оширилган тажрибаларда ГК ва НСК супрамолекуляр комплекси синтез қилинди ва унинг ИҚ-Фурье спектрлари асосида $4000-400\text{ см}^{-1}$ диапазонда валент соҳаларнинг дастлабки агентлар кўрсаткичларига нисбатан силжиш ҳолатлари қайд қилинди. Жумладан, -ОН гуруҳига тегишли валент тебранишлар супрамолекуляр комплексда водород

боғлар ҳосил бўлишидан далолат бериши, С-О-С ва С-ОН боғларнинг ютилиши соҳаларида интенсив пик кузатилиши ҳамда ГК нинг С=О карбоксил гуруҳларининг ютилиш соҳаси ўзгармаслиги қайд қилинди.

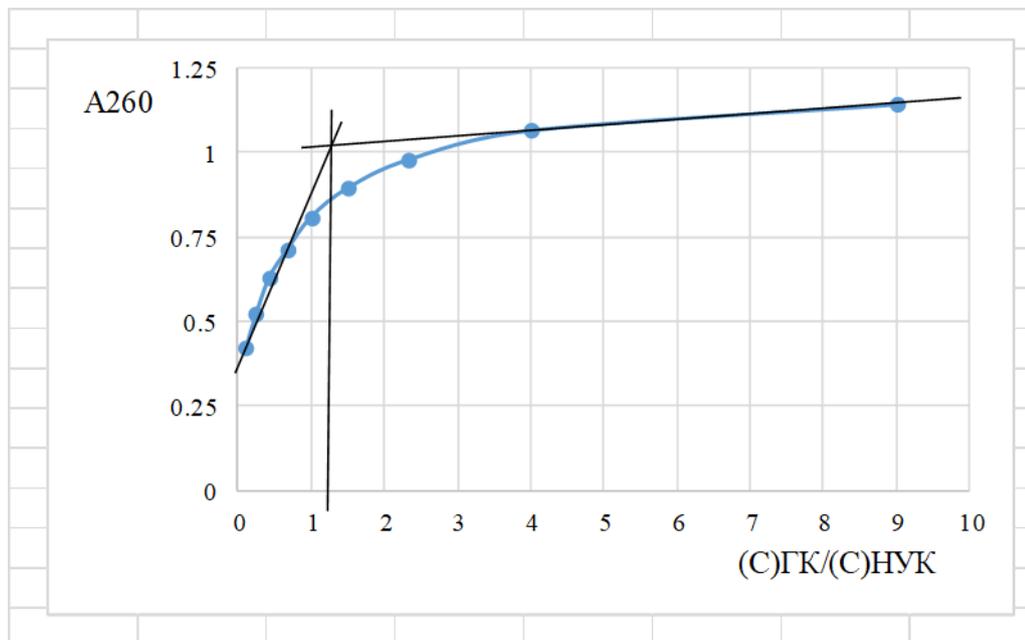
Ҳосил қилинган ГК:НУК супрамолекуляр комплекси бўйича аниқ маълумотларга эга бўлиш учун уларнинг физик-кимёвий константасини аниқладик (2.1-жадвал).

2.1-жадвал

ГК:НУК билан супрамолекуляр комплексининг физик-кимёвий константаси

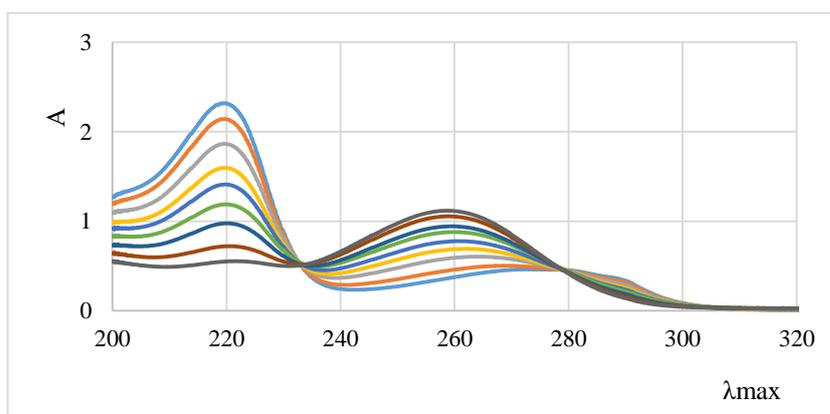
№	R	n	T _{суюқ} , °C	[α] _d , концентрация 0,5%	Унум, %
1	НУК	1	176±2	+48,2; 50% EtOH	93,8
		2	188±2	+42,2; 50% EtOH	91,8
		3	196±2	+36,3; 50% EtOH	93,7

ГКнинг НУК билан супрамолекуляр комплекси стехиометрик таркиби Остромысленский–Жоба нинг изомолярли тизим методи билан аниқланди. Жумладан, адабиётларда қайд этилганидек, комплекслар 1:1 нисбатда ҳосил бўлади. Қуйидаги графикавий эгри чизиқда кўрсатилганидек, компонентларнинг нисбатига кўра оптик зичликнинг ўзгаришидан I комплекснинг изомоляр тизими кўрсаткичи ≈1,0 га тенг бўлиб, шунга асосан комплексдаги компонентлар нисбати 1:1 нисбатда бўлиши қайд қилинди



2.2-расм. $\lambda=273$ нм ($C(\text{НУК})=10^{-4}$ М, $C(\text{ГК})=10^{-4}$ М, рН 7,2). компонентлар изомоляр тизими нисбатига кўра оптик зичилиги ΔA нинг ўзгариши [59].

Супрамолекуляр комплекс (I) тизими эгри чизиғига кўра кўрсатилганидек, 236 ва 279 нм оралиғидаги нукталарда спектрларнинг ютилиши кузатилади. Маълумки, изобестик нукталарнинг мавжудлиги компонентлар оралиғида битта типга мансуб комплекс шаклланади. Шунга кўра эритмада ГК ва НУК компонентлари асосида ГК:НУК комплекси аниқланди:



2.3-расм. Эритмаларнинг изомоляр тизимда спектрларнинг ютилиш эгри чизиғи ($C(\text{НУК})=10^{-4}$ М, $C(\text{ГК})=10^{-4}$ М, рН 7,2). [59]

Таркиби 1:1 нисбатда бўлган эритмадаги комплекслар нисбати бўйича K коэффициенти қуйидаги формула асосида ҳисобланди

$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (1)$$

Бу ерда c – модданинг умумий концентрацияси, M , ΔA_0 – комплекснинг тўлиқ диссоциацияланмагандаги оптик зичлигининг ўзгариши, ΔA_1 – комплекснинг ҳақиқий оптик зичлиги. Комплекс ҳосил бўлиш жараёни учун Гиббс эркин энергияси (ΔG) 2 формула ёрдамида ҳисобланди.

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

2.2-жадвалда супрамолекуляр комплекслар учун K ва ΔG кўрсаткичлари бўйича аниқланган маълумотлар қайд этилган. [59]

2.2-жадвал
25⁰С (рН 7,2) шароитда сувли эритмада ГКнинг НУК билан комплекс ҳосил қилишининг термодинамик параметрлари

№	K, M^{-1}	$\Delta G, \text{Дж/моль}$
I	$2.70 \pm 1 \times 10^3$	$-1.95 \pm 1 \times 10^4$

Молекулалар орасидаги стабилизацион ҳолат бўйича аниқлик киритиш учун ҳосил қилинган супрамолекуляр комплекслар ИК-спектроскопия методи билан тадқиқ қилинди. Маълумки, дастлабки компонентлар ва ҳосил қилинган комплекслар функционал гуруҳларининг инфрақизил спектрлар майдонида ютилиши молекулалар ўрасида «меҳмон-мезбон» шаклида ўзаро кучсиз боғланишдан далаолат беради. Бу ҳолатни I комплекс мисолида кўрсатиш мумкин. 2.2-жадвалда дастлабки компонентларнинг валентлик ва деформацион тебраниш кўрсаткичлари ҳосил қилинган I супрамолекуляр комплекс мисолида кўрсатилган.

2.3-жадвалдан маълумки, ГК ва НУК компонентларининг дастлабки ИК спектрларининг ҳосил қилинган супрамолекуляр комплексда (I) бир қатор ўзгаришларида кўриш мумкин.

2.3 жадвал

Супрамолекулярного комплекс (I) таркибидаги компонентларнинг дастлабки ИК-спектр кўрсаткичлари

№	номланиши	(ν и δ , см^{-1}):
1	ГК	$\nu(\text{OH})=3207$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2930$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1657$, $\nu(\text{COO}^-)=1589$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1361, 1306, 1259, 1211, 1166$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1166$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(=\text{CH})=979$
2	НУК	$\nu(\text{OH}) = 3344,57$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3) = 2927.94, 2910$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1722.43$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C}) = 1656.85$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3) = 1454$, $\delta(\text{CH}) = 1387, 1327, 1261, 1211, 1173$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH}) = 1041$, $\delta(=\text{CH}) = 979.84$.
3	Комплекс I	$\nu(\text{OH})=3375$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2972$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1716.65$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1637.56$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1386.82, 1257, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1170.79$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1045$, $\delta(=\text{CH})=918$

Жадвалдаги маълумотлар асосида шуни қайд этиш мумкинки, ГКнинг ОН гуруҳи валентлик тебраниш кўрсаткичи 3207 см^{-1} тўлқин узунлигида аниқланади, комплекс спектрида эса бу кўрсаткич $10-15 \text{ см}^{-1}$ га кенгайган ва бунда валентлик тебраниш кўрсаткичи 3186 см^{-1} тўлқин узунлигида аниқланди. Ўз навбатида бу молекулаларнинг функционал гуруҳлари ўртасида «меҳмон» ва «меzbон» кўринишидаги боғлар ўртасида супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлишини қайд этиш мумкин ва уларнинг стабил сақланиши молекулалар ўртасида ўзаро кучсиз ион-диполь ва гидрофоб боғлар асосида таинланади. [59]

III. ТАЖРИБА ҚИСМИ

Моддаларнинг суюқланиш ҳарорати ПТП ТУ 25-11-1144 қурилмасида ўлчанди. ЮССХ- Agilent technologies 1200, Germany 2010, колонка Eclipse XDBC18 $4,6 \times 150 \mu\text{m}$ 30°C . Юпка катламли хроматография (ЮҚХ) учун Silufol (Чехия) пластинкаларидан фойдаланилди.

Ишлатилган моддалар:

Ацетон “о.с.ч.”, этанол “ч.”, метанол “ч.”, муз сирка кислота “х.ч.”, этилацетат “х.ч.”, бензол “х.ч.”, ацетонитрил “х.ч.”, аммоний гидроксид, гексан. “х.ч.”, калий гидроксид «х.ч.»

ЮҚХ учун куйидаги системалар қўлланилди:

[А]- этанол:ацетон(1:4), [Б]- этанол:хлороформ(1:3),

[В]- этанол:хлороформ(15:3), [Д]- бензол:эфир:этанол(10:5:3)

[С]-ацетат:петролей эфири (2:1),[Е]-этанол:хлороформ (1:25),

[Г]-ацетон :гексан (1:2), [F]-хлороформ:метанол (20:1)

ЮССХ учун система- ацетонитрил:метанол:буфер (55:40:5)

Техник ГКни олиш

500 г ширинмия илдизи қуюқ экстракти 1:5 нисбатда сувда эритилиб, мухит то нейтрал (7,6) бўлгунга қадар (техник ГК чўкмаси ажралиши тўхтагунга), аралаштириб турилган холда концентрланган сульфат кислота қўшилди. Чўкма зич мато оркали филтрлаб олинади. Филтрат нейтрал холатга келгунча сув билан ювилади. Чўкмани дастлаб очик ҳавода, сўнгра қуритиш шкафида 60⁰С қуритилди. Кўнғир аморф қуқун. Унум 175г (35%).

ГКнинг уч аммонийли тузини олиш

Механик аралаштиргич ва тескари совуткич билан жихозланган ҳажми 2000 мл бўлган уч оғизли колбага 100г қуқун техник ГКни солиб, уч соат давомида 1 л қуқун ацетон билан қайнаш температурасида экстракция қилинди. Аралашма совигандан кейин филтрланиб, яна бир марта 0,5 л ацетон билан қайнаш температурасида экстракция қилинди. Филтратлар бирлаштирилиб, рН~8-9 бўлгунга қадар 25% NH₄OH қўшилди. Сарик рангли ГКнинг уч аммонийли тузи чўкмаси филтрлаб олинди ва хона хароратида қуритилди. Унуми 50г(47%). T_{суюқ}=135⁰С.

Глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузини олиш

1000мл колбага 50г ГКнинг уч аммонийли тузи ва 500мл муз сирка кислотаси солиниб, 105-110⁰Сда тўлиқ эриб кетгунча қиздирилди. Эритма иссик холда филтрланиб, хона температурасида кечасига колдирилди. Чўкмага тушган ГКМАТ кристаллари филтрлаб олиниб, муз сирка кислотаси ҳамда этанол билан ювилди. Нам ГКМАТни очик ҳавода қуритиб, 80% этил спиртида (1:3 нисбатда) қайта кристалланди. Унуми 23г (46%). ЮССХ бўйича асосий модда миқдори 80±2% ташкил этади. Намлик 8%гача. T_{суюқ}. = 168-170⁰С. [α]_D²⁵ = +42°±2 °; с=0,02% (25% этил спирти эритмасида).

Глицирризин кислотасини олиш

1 литрли туби юмалоқ колбада 50г қайта кристалланган ГКМАТ ни 300мл 1,5%ли H_2SO_4 да эритилади. Тескари совутгичда улаб, оппоқ чўкма тушгунга қадар секин қайнатилади. Чўкма совутгичга 24 соатга қўйилади. Чўкмани 4-5⁰С гача совутилган Шотте воронкаси ва Бунзен колбасида совук холда филтрланиб олинади. Чўкмани 2-3⁰С хароратли дистилланган сувда нейтрал мухитгача ювилади. Чўкма $CaCl_2$ ли эксикаторда қуритилади. Унуми: 40г (81,6%). $T_{суюк.} = 115-118^{\circ}C$. $R_f=0,47[A]$

Глицерризин кислотасининг нафтил сирка кислотаси билан (1:1) супрамолекуляр комплекси синтези

Тажрибаларда 1:1 миқдорий нисбатдаги ГК ва НСК супрамолекуляр комплексини синтез қилиш учун 0,001 г/моль (0,823 г) ГК 100 мл этанол эритмасида (96% ли) эритилди ва ҳосил бўлган эритмага 50 мл НСК нинг этанолли (50% ли) эритмаси (0,001 г/моль; 0,186 г) қўшилди. Аралашма 360 мин. давомида +22⁰С харорат шароитида магнитли аралаштиргичда (Россия) аралаштирилди. Навбатдаги босқичда реакцион аралашма роторли буғлаткич қурилмасида органик эритувчи мухитида ҳайдалди. Инкубация мухитида қолган фрагмент лиофилизатор қурилмасида кукун шаклида қуритилди. Бунда синтез жараёнининг унуми – бошланғич маҳсулот миқдорига нисбатан 85% ни (0,85756 г) ташкил қилиши аниқланди. Якуний маҳсулотнинг $T_{суюқланиши} = +178 \pm 2^{\circ}C$; $R_f=0,75$ (хлороформ:этанол; 3:1) га тенглиги аниқланди.

Глицерризин кислотасининг нафтил сирка кислотаси билан (2:1) супрамолекуляр комплекси синтези

Тажрибаларда 2:1 миқдорий нисбатдаги ГК ва НСК супрамолекуляр комплексини синтез қилиш учун 0,002 г/моль (1,646 г) ГК 100 мл этанол эритмасида (96% ли) эритилди ва ҳосил бўлган эритмага 50 мл НСК нинг этанолли (50% ли) эритмаси (0,001 г/моль; 0,186 г) қўшилди. Аралашма 360 мин. давомида +22⁰С харорат шароитида магнитли аралаштиргичда (Россия) аралаштирилди. Навбатдаги босқичда реакцион аралашма роторли буғлаткич

курулмасида органик эритувчи мухитида хайдалди. Инкубация мухитида колган фрагмент лиофилизатор курулмасида кукун шаклида курутилди. Бунда синтез жараёнининг унуми – бошланғич махсулот миқдориға нисбатан 80% ни (1,4656 г) ташкил қилиши аниқланди. Якуний махсулотнинг $T_{\text{суюқланиши}} = +178 \pm 2^\circ\text{C}$; $R_f = 0,9$ (хлороформ:этанол; 3:1) га тенглиги аниқланди.

Глицирризин кислотасининг нафтил сирка кислотаси билан (4:1) супрамолекуляр комплекси синтези

Тажрибаларда 4:1 миқдорий нисбатдаги ГК ва НСК супрамолекуляр комплексини синтез қилиш учун 0,004 г/моль (3,292 г) ГК 100 мл этанол эритмасида (96% ли) эритилди ва ҳосил бўлган эритмага 50 мл НСК нинг этанолли (50% ли) эритмаси (0,001 г/моль; 0,186 г) қўшилди. Аралашма 360 мин. давомида $+22^\circ\text{C}$ ҳарорат шароитида магнитли аралаштиргичда (Россия) аралаштирилди. Навбатдаги босқичда реакция аралашма роторли буғлаткич курулмасида органик эритувчи мухитида хайдалди. Инкубация мухитида колган фрагмент лиофилизатор курулмасида кукун шаклида курутилди. Бунда синтез жараёнининг унуми – бошланғич махсулот миқдориға нисбатан 85% ни (2,9563 г) ташкил қилиши аниқланди. Якуний махсулотнинг $T_{\text{суюқланиши}} = +178 \pm 2^\circ\text{C}$; $R_f = 0,8$ (хлороформ:этанол; 3:1) га тенглиги аниқланди.

IV.ХУЛОСАЛАР:

1. Ширинмия ўсимлиги илдизининг қуюқ экстрактидан техник глицирризин кислотаси, ундан глицирризин кислотасининг уч аммонийли тузи ажратиб олинди. Уч аммонийли тузини гидролиз қилиб, моноаммоний тузи (ГКМАТ) олинди. ГКМАТ дан ГК олинди.
2. Нафтил сирка кислотаси олинди. ГК билан НУК ни супромалекуляр комплекси олинди. Модданинг тозалик даражаси ЮССХ да текширилди.
4. Олинган комплекслар тузилишини ИҚ- спектроскопияси ёрдамида ўрганилиб гликозид боғларига тегишли тебраниш частоталари аниқланди. Дастлабки моддалар ва хосил булган комплексларнинг спектрари солиштирилди.
5. Олинган янги комплексларнинг физик-кимёвий константалари аниқланди ва тахлил қилинди.

V. АДАБИЕТЛАР РЎЙХАТИ

1. Lehn J.M., Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. - Pure & Appl. Chem. - 1978. - V.50. - P. 871-892.
2. Волков В.А., Воинский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. Москва. - 1991. - С.257.
3. Cram D.J. Cavitands: organic hosts with enforced cavities. – Science. - 1983. - V.219 (4589). - P.1177-1183.
4. Muller A., Reuter H., Dillinger S. Supramolecular inorganic chemistry: small guests in small and large hosts. - Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 1995. - V.34. - P. 2328-2361.
5. Гафуров М.Б. //Алкалоидлар ва олеанан қатори тритерпенларининг (глицирризин кислотаси) ҳосилалари синтези ва биологик фаоллигини аниқлаш. Док дисс, Тош-2016. P. 33-38.
6. Statti G.A., Tundis R., Sacchetti G., Muzzoli M., Bianchi A., Menichini F. Variability in the content of active constituents and biological activity of *Glycyrrhiza glabra* // Fitoterapia. – 2004. – V.75(3–4). – P.371–374.
7. Callender V.D., St Surin–Lord S., Davis E.C., Maclin M. Postinflammatory hyperpigmentation: Etiologic and therapeutic considerations // Am. J. Clin. Dermatol. – 2011. – V.12(2). – P.87–99.
8. Sheth V.M., Pandya A.G. Melasma: A comprehensive update: Part I // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – V.65(4). – P.689–697.
9. Ko B.S., Jang J.S., Hong S.M., Sung S.R., Lee J.E., Lee M.Y., Jeon W.K., Park S. Changes in components, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, in raw *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, modify insulin sensitizing and insulinotropic actions // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2007. – V.71(6). – P.1452–1461.
10. Wang Y.C., Yang Y.S. Simultaneous quantification of flavonoids and triterpenoids in licorice using HPLC // J. Chromatogr. B. – 2007. – V.850. – P.392–399.
11. Pandey D.K., Ayanla N.W. Biotechnological aspects of the production of natural sweetener glycyrrhizin from *Glycyrrhiza sp.* // Phytochem. Rev. – 2018. – V.17(2). – P.397–430.
12. Zhang Q., Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan–Cao (Licorice) // J. Chromatogr. A. – 2009. – V.1216(11). – P.1954–1969.
13. Астафьева О.В. Использование *Glycyrrhiza glabra* L., *Achillea micrantha* Willd. и *Helichrysum arenarium* L. для разработки биопрепаратов с антибактериальными свойствами // Автореферат дисс. ... к.б.н. – Ставрополь, 2013. – С.3–18.

14. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) // 2-е изд. перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУ» Росздрава, 2007. – С.50–1239.
15. Абжалелов Б.Б. и др. Получение глицирризиновой кислоты из солодкового корня // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – №5–1. – С.100–104
16. Сумина Е.Г., Данчук А.И., Угланова В.З., Сорокина О.Н. Сравнительное определение глицирризиновой кислоты методами ТСХ и ВЭЖХ в подвижных фазах, модифицированных пав и органическими растворителями // Бутлеровские сообщения. – Изд-во ООО «Инновационно-изд. дом Бутлеровское наследие» (Казань). – 2015. – Том. 44. – №12. – С.94–100.
17. Кривошеев И.М. Фармакогностическое исследование спиреи иволистной (*Spiraea salicifolia* L.), произрастающей в Восточной Сибири // Автореферат дисс. ...к.фарм.н. – Улан–Удэ, 2014. – С.7.
18. Гармаева Е.А. Разработка и стандартизация комплексного растительного средства, рекомендуемого для профилактики простатита // Автореферат дисс. ... к.фарм.н. – Улан–Удэ, 2007. – С.3–20.
19. Столярова О.В., Фаррахова Г.Ф., Балтина Л.А., Габбасов Т.М., Баширова Р.М., Кондратенко Р.М., Балтина Л.А. Выделение глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли из корней и корневищ солодки коржинского (*Glycyrrhiza korshinskyi* Grig) // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Т.3. – №2. – С.256–258.
20. Павлова Л.В. Экстракционно–хроматографическое определение физиологически–активных компонентов цветов «ромашки аптечной» и листьев «эвкалипта прутовидного» // Дисс. ... на соискание ученой степени к.хим.н. – Самара, 2015. – С.11–60.
21. Яковишин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. Супрамолекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (Глицирама) с кофеином // Ученые записки Крымского федерального ун-та им. Вернадского В.И. (Биология. Химия). – 2014. – Т.27(66). – №4. – С.131–137.
22. Nikam P.H. Future trends in standardization of herbal drugs / P. H. Nikam, J. Kareparamban, A. Jadhav, V. Kadam. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. –2012. – V.02 (06). – P.38.

23. Pandey D.K., Ayangla N.W. Biotechnological aspects of the production of natural sweetener glycyrrhizin from *Glycyrrhiza sp.* // *Phytochem. Rev.* – 2018. – V.17(2). – P.397–430.
24. Павлова Л.В., Платонов И.А., Куркин В.А., Новикова Е.А., Колесниченко И.Н. Определение глицирризиновой кислоты в корнях солодки методом ВЭЖХ с субкритической экстракцией // *Аналитика и контроль.* – 2018. – Т.22. – №3. – С.229–235.
25. Ming L.J., Yin A.C. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // *Nat. Prod. Commun.* – 2013. – V.8(3). – P.415–418
26. Hiroshi F., Katsumi G., Mamoru T. The pharmacological activity of licorice root extracts // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – V.36(10). – P.4174–4176.
27. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // *Вестник Российской академии наук.* – 2007. – Т.77. – №10. – С.867–874
28. Marsh C.A., Lewy G.A. Glucuronide metabolism in plants. 3. Triterpene glucuronides // *Journal of Biochemistry.* – 1955. – V.63(1). – P.9–14.
29. Стоник В.А., Толстиков Г.А. Природные соединения и создание отечественных лекарственных препаратов // *Вестник Российской академии наук.* – 2008. – Т.78. – №8. – С.675–682.
30. Орманов Н.Ж., Пернебекова Р.К., Орманова Л.Н., Жолымбекова Л.Д., Киргизбаева А.А. Биологическая активность и фармакологические свойства препаратов из корня солодки // *KazNU Bulletin. Biology series.* – 2013. – №2(58). – С.147–151.
31. Gomez–Sanchez E.P., Cox D., Foecking M., Ganjam V., Gomez–Sanchez C.E. 11 beta–hydroxysteroid dehydrogenases of the choriocarcinoma cell line JEG–3 and their inhibition by glycyrrhetic acid and other natural substances // *Steroids.* – 1996. – V.61(3). – P.110–115.
32. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Сердюк Н.Г. Ниглизинновый ингибитор иммунодефицита человека // *Тезисы докл. IV Рос. нац. конгресса: Человек и лекарство.* – Москва, 1997. – С.207–208.
33. Корсунская И.М., Пирузян А.Л., Сакания Л.Р., Жукова О.В., Моляренко Е.Н., Соболев В.В. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориазической болезни // *Эффективная фармакотерапия.* – 2016. – №13. – С.24–30.
34. Omar H.R. The cardiovascular complications of licorice // *Endocrinol.* – 2013. – V.2. – P.46–49.
35. Яковишин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. Супрамолекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты

- (Глицирама) с кофеином // Ученые записки Крымского федерального ун-та им. Вернадского В.И. (Биология. Химия). – 2017. – Т.3(69). – №3. – С.270–277.
36. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам. - Вестник российской академии наук. – Москва. 2007. - Т.77. - №10. - С.867-874.
37. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка биоразнообразии, химия, применение в медицине. – Новосибирск. Академическое издательство «Гео». - 2007. - 311с.
38. Ruzicka L., Jeger O. Lage der carboxylgruppe bei der Glycyrrhetinsäure. - Helv. Chim. Acta. – Zurich. - 1943. - V.26. - P. 2278-2282.
39. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Мустафина С.Р. Флехтер О.Б., Муринов Ю.И., Давыдова В.А., Зарудий Ф.С., Исмагилова А.Ф., Толстиков Г.А. Способ получения глицирризиновой кислоты из Глицирама. Фармакологические свойства. – Химико-фармацевтический журнал. - 2001. - Т.35. - №1. - С.38-41.
40. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Мустафина С.Р., Макарова Н.В., Насыров Х.М., Толстиков Г.А. Способ получения кристаллической глицирризиновой кислоты из промышленного Глицирама. Иммуномоделирующие свойства. - Химико-фармацевтический журнал. - 2001. - Т.35. - №2. - С.38-42.
41. Муравьев И.А., Кулешова С.А., Сиверская Е.В. Противовоспалительные и ранозаживляющие свойства 1% мазей натриевой соли 18-дегидроглицерритиновой кислоты в эксперименте. – Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001. - Т.64. - №4. - С.50-52.
42. Исаев Ю.Т. Глицирризин кислотаси ҳосилалари ва уларнинг биологик фаоллиги. Кимё фанлари номзоди диссертация. - Тошкент. - 2000. - Б.56-57
43. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота. - Биоорганическая химия. - 1997. - Т.23. - №9. - С. 691-709.
44. Яковшин Л.А. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с биологически активными веществами: Получение, химико-фармацевтические свойства и биологическая активность // Дисс. ... на соискание учен. ст. д.хим.н. – Севастополь, 2018. – С.10–238.
45. Борисенко С.Н., Лекарь А.В., Милов А.А., Ветрова Е.В., Борисенко Н.И. Масс-спектрометрия и квантовохимическое исследование

- процессов самоассоциации молекул глицирризиновой кислоты // Химия растительного сырья. – 2013. – №2. – С.85–92.
46. Ветрова Е.В., Лекарь А.В., Максименко Е.В., Хизриева С.С., Бугаева А.Ф., Борисенко Н.И. Масс–спектрометрия супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и трептомицина // Химия растительного сырья. – 2016. – №3. – С.27–34.
47. Борисенко С.Н., Лекарь А.В., Ветрова Е.В., Филонова О.В., Борисенко Н.И. Масс–спектрометрическое исследование процессов самоассоциации молекул глицирретиновой кислоты // Химия растительного сырья. – 2015. – №1. – С.89–94.
48. Душкин А.В., Метелева Е.С., Хомиченко Н.Н., Власенко Н.Г., Теплякова О.И., Халиков М.С., Халиков С.С. Новый пестицидный препарат на основе комплексов тебуконазола и производных глицирризина // Успехи современного естествознания. – 2016. – №11–12. – С.296–300.
49. Корниевская В.С. Изучение супрамолекулярных структур глицирризиновой кислоты в растворах методами ^1H ЯМР и ХПЯ // Автореферат дисс. ...к.хим.н. – Новосибирск, 2008. – С.3–20.
50. Душкин А.В., Метелева Е.С., Чистяченко Ю.С., Халиков С.С. Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы // Фундаментальные исследования. – 2013. – №1–3. – С.741–749.
51. Groen J., Pelsler H., Frenkel M. et al. Effect of glycyrrhizinic acid on the electrolyte metabolism in Addison's disease // Journal of Clinical Investigation. – 1952. – V.31(1). – P.87–91.
52. Корниевская В.С. Изучение супрамолекулярных структур глицирризиновой кислоты в растворах методами ^1H ЯМР и ХПЯ // Автореферат дисс. ...к.хим.н. – Новосибирск, 2008. – С.5–20.
53. Хаитбаев А.Х. Супрамолекулярный комплекс мегосина // Сборник материалов IX Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты». – Москва, 2015. – С.155–158.
54. Джуманазарова А.З., Матаипова А.К. Моделирование образования комплексов глицирризиновой кислоты с ароматическими нитропроизводными // Приволжский научный вестник. – 2016. – №3(55). – С.21–26.
55. Vetrova E.V., Lekar A.V., Borisenko N.I., Mass spectrometric analysis of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and simvastatin // Chemistry of Natural Compounds. – 2017. – V.53(2). – P.304–309.

56. Намозов О.М., Джуманова З.К., Алланиязова М. Исследование интерферон индуцирующей активности препарата мегаферон // «Universum: химия и биология». – Москва. – Изд-во «МЦНО», 2018. – С.12–14.
57. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizin acid with drugs molecules. Mechanochemical synthesis and pharmacological // In book: «The Complex World of Polysaccharides». (Ed. by Karunaratn D.N.). – InTech, 2012. – 648 p. – Chapter 22. – P.573–602.
58. Polyakov N.E., Leshina T.V., Salakhutdinov N.F. et al. Antioxidant and redox properties of supramolecular complexes of carotenoids with β -glycyrrhizic acid // Free Radical Biology & Medicine. – 2006. – V.40. – P.1804–1809.
59. Бекпўлатов.Х.О.магистр.,Бекпўлатов.О.О.(ГулГУ)//Супрамолекулярне комплекс глицирризиновой кислоты с α -нафтилуксусная кислотами.“Bioxilma- xillikni saqlash va rivojlantirish” mavzusidagi professor o’qituvchilar va yosh olimlarning Respublika onlayn ilmiy-amaliy konferensiya. -2020. P.239
60. Т. Джураев, Ҳ.Бекпўлатов // ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИНИНГ ФИТОГОРМОНЛАР БИЛАН СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКСИНИНГ СТИМУЛЯТОРЛИК ХУСУСИЯТЛАРИ «Фаол инвестициялар ва ижтимоий ривожланиш йили»га бағишланган «Фан ва таълим-тарбиянинг долзарб масалалари» мавзусидаги Республика илмий-назарий анжуман. -2019. P. 171
61. Т. Джураев, Ҳ.Бекпўлатов// БУҒДОЙНИНГ ЎСИШИ ВА РИВОЖЛАНИШИНИ ФИЗИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАР ЁРДАМИДА ИДОРА ЭТИШ. «Фаол инвестициялар ва ижтимоий ривожланиш йили»га бағишланган «Фан ва таълим-тарбиянинг долзарб масалалари» мавзусидаги Республика илмий-назарий анжуман. -2019. P. 172
62. Ҳ.О.Бекпўлатов// ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ БИЛАН А-НАФТИЛ СИРКА КИСЛОТАСИ СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКСИ ҲОСИЛ БЎЛИШИДА “МЕЗБОН-МЕҲМОН” ЎЗАРО ТАЪСИРЛАРИ ТАБИАТИ. “Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар” мавзусидаги Республика миқёсида ўтказиладиган 16-кўп тармоқли илмий масофавий онлайн конференцияси.-2020. P. 151

Фойдаланилган қисқартиришлар

ГК-Глицирризин кислотаси

ГКМАТ-Глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи

ЮҚХ-юпқа қатламли хроматография

ЮССХ – Юқори самарали сууюқлик хроматографияси

ИҚ- инфрақизил спектраскопия

НСК- Нафтил сирка кислотаси

НУК- Нафтил уксусний кислота

УБ-Ультра-бинафша спектраскопия

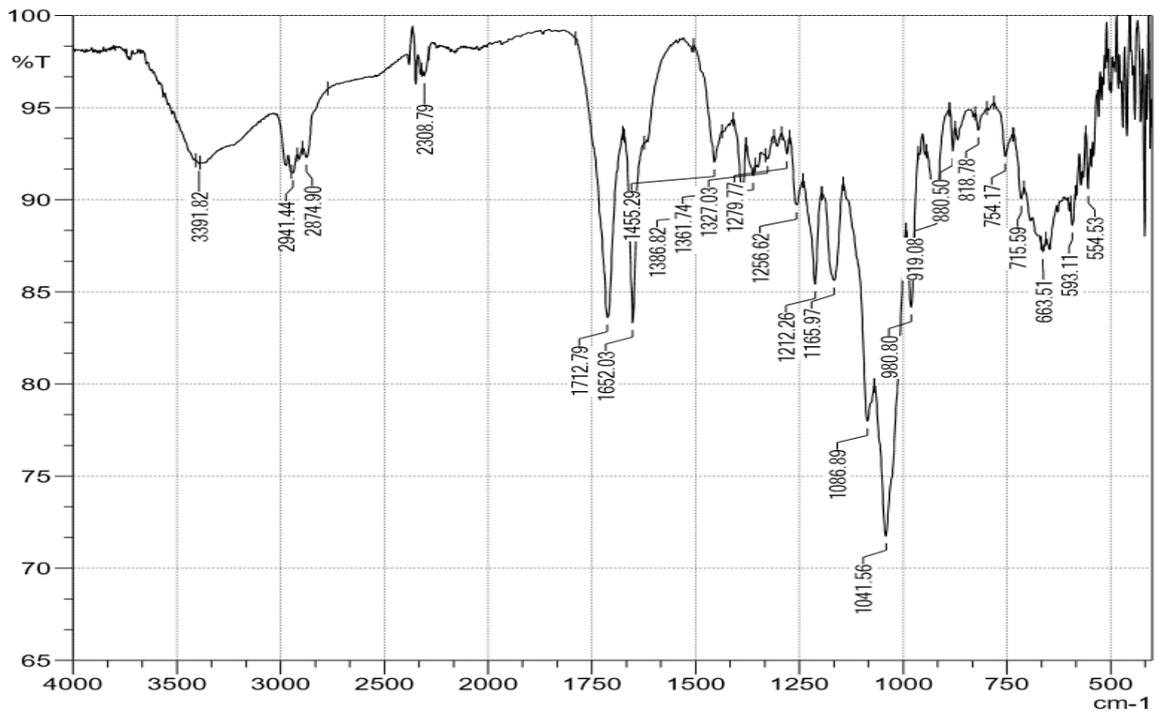
ЯМР- Ядро-магнит резананс

ДМД- Диот-матрицали детектор

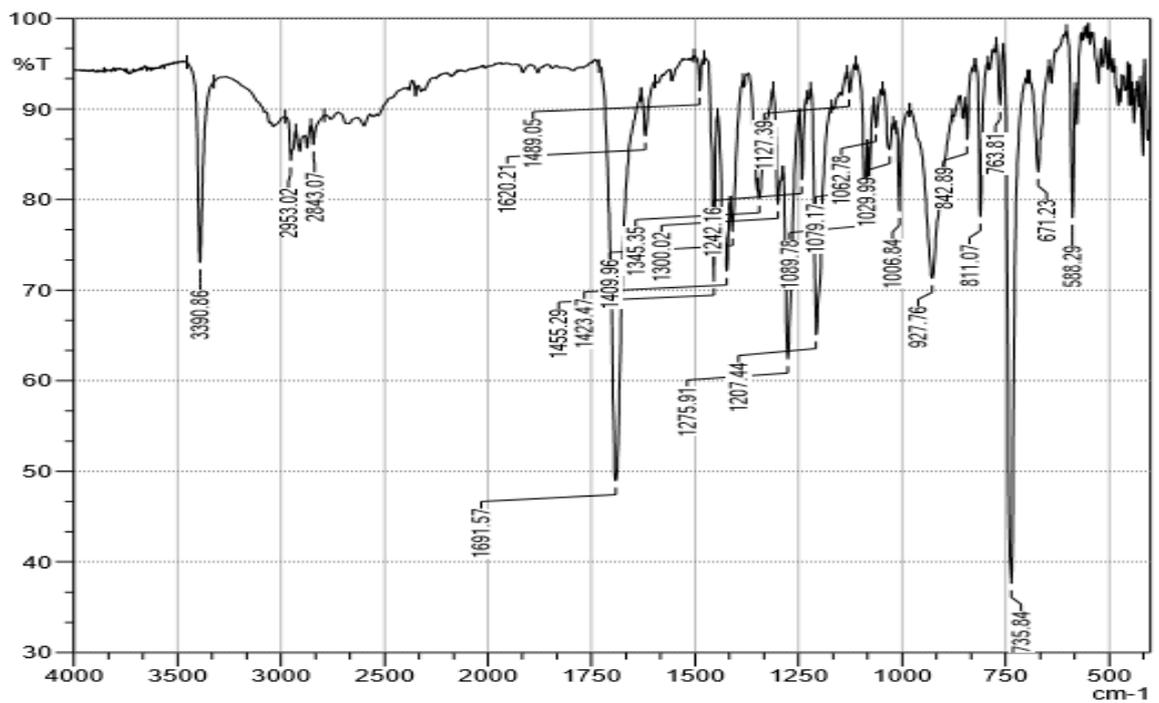
МҲҚК- Мицеллалар ҳосил қилиш критик концентрацияси

ИЛОВАЛАР:

Глицеризин кислотасининг ИК спектрлари:



Нафтил сирка кислотасининг ИК спектрлари:



Янги хосил бўлган супрамолекуляр комплекснинг ИК
спектрлари:

