

**BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR
BERUVCHI DSc.02/30.12.2019. K/B. 37.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

GULISTON DAVLAT UNIVERSITETI

DJURAYEV ALISHER JANIKULOVICH

**GLITSIRRET KISLOTASI HOSILALARI SINTEZI VA BIOLOGIK
FAOLLIGI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent - 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Djurayev Alisher Janikulovich

Glitsirret kislotasi hosilalari sintezi va biologik faolligi..... 3

Джураев Алишер Жаникулович

Синтез и биологическая активность производных глицирретовой
кислоты..... 21

Djuraev Alisher Janikulovich

Synthesis and biological activity of glycyrrhetic acid derivatives..... 41

E‘lon qilingan ishlar ro‘uxati

Список опубликованных работ
List of published works..... 44

**BIOORGANIK KIMYO INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR
BERUVCHI DSc.02/30.12.2019. K/B. 37.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

GULISTON DAVLAT UNIVERSITETI

DJURAYEV ALISHER JANIKULOVICH

**GLITSIRRET KISLOTASI HOSILALARI SINTEZI VA BIOLOGIK
FAOLLIGI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Toshkent - 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta‘lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.2.PhD/K637 raqam bilan ro‘yxatga olingan.

Dissertatsiya ishi Guliston davlat universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uchta tilda (o‘zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasida (www.edu.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta‘lim tarmog‘ida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Esanov Rahmat Sulton o‘g‘li
PhD, katta ilmiy xodim

Rasmiy opponentlar:

Abdulladjanova Nodira Gulomjonovna
kimyo fanlari doktori, professor

Isayev Yusuf Tojmamatovich
kimyo fanlari doktori, professor

Yetakchi tashkilot:

O‘zbekiston Milliy universiteti

Dissertatsiya himoyasi Bioorganik kimyo instituti huzuridagi DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 raqamli Ilmiy kengashning 2024 yil «___» _____ soat ___ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi (Manzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘ch., 83. Tel.: (99871) 262-35-40, faks: (99871) 262-70-63).

Dissertatsiya bilan Bioorganik kimyo instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ raqami bilan ro‘yxatga olingan). (Manzil: 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘chasi, 83. Tel.: (99871) 262-35-40, faks: (99871) 262-70-63, e-mail: info@biochem.uz).

Dissertatsiya avtoreferati 2024 yil «___» _____ da tarqatildi.

(2024 yil _____dagi ___ raqamli reestr bayonnomasi)

Sh.I.Salixov

Ilmiy darajalar beruvchi
Ilmiy kengash raisi, b.f.d., akademik

N.R.Xashimova

Ilmiy darajalar beruvchi
Ilmiy kengash ilmiy kotibi, b.f.d.

M.B.Gafurov

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash
qoshidagi Ilmiy seminar raisi, k.f.d., professor

KIRISH (Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertasiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Dunyoda tabiiy biologik faol moddalarni kimyoviy modifikatsiya qilish va ular asosida tibbiyotda virusli kasalliklarini davolash hamda profilaktikasi, turli xil etiologiyali immunotanqisliklar uchun yangi dori vositalarini yaratish dolzarb vazifalardan biri hisoblanadi. Hozirda tibbiyot amaliyotida va qishloq xo'jalik maqsadlarida qo'llaniluvchi aksariyat vositalar asosini biologik faol moddalarning kimyoviy modifikatsiya qilingan hosilalaridan olinishi hamda ularning organizm uchun mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni minimallashtirish yoki terapevtik mexanizmlarini aniqlash muhim ahamiyat kasb etadi.

Bugungi kunda dunyoda biologik faol birikmalarga boy bo'lgan o'simlik manbalarini izlab topish hamda kimyoviy tarkibini aniqlash, undagi asosiy biologik faol moddalarni ajratib olish va ularni kimyoviy modifikatsiya qilish bo'yicha keng ko'lamda ilmiy va amaliy tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada biologik faol triterpen kislotalari hosilalari asosida preparatlar yaratishda biologik faol moddalarga boy tabiiy manbalarni topish, ulardan biologik faol birikmalarni ajratib olish, ularni modifikatsiya qilish, tuzilishi va biologik faolliklari orasidagi bog'liqlikni tadqiq qilishning zamonaviy usullarini aniqlash hamda ular asosida yangi samarali dori vositalarini yaratishga alohida e'tibor berilmoqda.

Mamlakatimizda mahalliy xomashyolar asosida yangi, samarali, import o'rnini bosuvchi dorivor preparatlar ishlab chiqishga va aholini sifatli dori-darmonlar bilan ta'minlashga alohida e'tibor qaratilmoqda. O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasining 4-yo'nalishida «Farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarini arzon, sifatli dori vositalari bilan ta'minlanishini yaxshilash» yuzasidan muhim vazifalar belgilab berilgan¹. Bu borada, mahalliy o'simlik va hayvon xomashyolarining biologik faol moddalarini tadqiq qilish, ularning tuzilishi va faolligini o'rganish hamda ular asosida yangi, samarali dori vositalarini yaratish muhim ahamiyatga kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-son «O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida»gi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil, 7-noyabrdagi PF-5229-con «Farmatsevtika tarmog'ini boshqarish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi Farmoni, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018-yil 14-fevraldagi PQ-2640-son «Farmatsevtika tarmog'ini jadal rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida»gi Qarori hamda ushbu soha bo'yicha qabul qilingan boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishida olib borilgan tadqiqotlar muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga bog'liqligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalari

¹ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-con «2017-2021 yillarda O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida»gi farmoni

rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yoʻnalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning oʻrganilganlik darajasi. Dunyoda hozirgi kunda koʻplab ilmiy markazlarda oʻsimlik manbalaridan biologik faol moddalarni ajratib olish va ularni modifikatsiya qilishga doir tadqiqotlar olib borilmoqda. Jumladan, G.A.Tolstikov, L.A.Baltina, L.R.Mixaylova va boshqalar (Rossiya) tomonidan shirinmiya oʻsimligi ustida turli tadqiqotlar olib borilgan va ulardan yalangʻoch shirinmiya (*Glycyrrhiza glabra. L.*), Ural shirinmiyasi (*Glycyrrhiza uralensis Fish*) va Korjinskiy shirinmiyasi (*Glycyrrhiza Korshinski G*) toʻliqroq oʻrganilgan. Bunda shirinmiya oʻsimligi ildizidan glitsirizin kislotani (GK) ajratib olish va uni gidroliz qilib glitsirret kislotasi (GIK) olish va tozalash usullari ishlab chiqilgan. V.M. Adanin, M.A. Xaleskiylar (Rossiya) glitsirret kislotasining karboksil guruhi boʻyicha bir qator reaksiyalarni amalga oshirganlar. Ular 3-O-atsetilglitsirret kislotasi (3-O-AGIK) xlorangidridining (XA) diaminlar, aminospirtlar va merkaptoaminlar bilan reaksiyalarini oʻrganganlar. R.X. Gayanov, X.O. Kim, I.P. Irismetov, M.I.Goryayevlar (Rossiya) GIK amidlari sintezi boʻyicha bir qancha ilmiy tadqiqotlarni amalga oshirishgan. Bunda ular 3-O-AGIK amidlarini 3-O-atsetildezoksiglitsirret kislotasi (3-O-ADGIK) amidlariga oʻtkazish reaksiyalarini oʻrganishgan. L.A. Baltina, R.M. Kondratenko va A.K. Bulgakovlar (Rossiya) tomonidan GIKning gidrazid farmakafor guruhi tutgan hosilalari sintez qilingan boʻlib, ular orasida 3-O-AGIKning N'-(4-gidroksibenziliden)-gidrazidli hosilasi mikroblarga qarshi yuqori faollikni namoyon qilgan. Shuningdek, ushbu hosila *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ent. Cloace* kabi bakteriyalarga nisbatan antibakterial faollikni ham namoyon etishi aniqlangan. Bir guruh Xitoy olimlari (Heng Song, Yinxing Sun, Guanglin Xu, Bingbo Hou, Guizhen A) glitsirret, dezoksiglitsirret, 3 β -atsetoksiglitsirret hamda 3 β -piperidilatsetoksiglitsirret kislotalarining 5-(4-gidroksifenil)-3H-1,2-ditioil-3-tion bilan efirlarini sintez qilishgan va ularning turli xil yalligʻlanishlarga hamda oʻsmalarga qarshi yuqori faollikga ega ekanliklarini aniqlashgan. Olingan birikmalarning yalligʻlanishga qarshi faolliklari aspirin va GIK faolliklari bilan teng va ulardan yuqori ekanligi koʻrsatishgan. Olingan birikmalarning turli xildagi oʻsimtalarga qarshi faolligi GIKga nisbatan 1,6 barobar yuqori ekanligini koʻrsatib oʻtishgan.

Mamlakatimizda mazkur yoʻnalishda bir qator samarali ilmiy-tadqiqot ishlari olib borilmoqda. Ushbu yoʻnalish boʻyicha OʻzR FA Bioorganik kimyo institutida k.f.d., professor D.N.Dalimov boshchiligida katta ilmiy maktab yaratilgan. Jumladan, professorlar A.A.Axunov, M.B.Gafurov, A.D.Matchanov hamda katta ilmiy xodimlar H.A.Yuldashev, R.S.Esanovlar tomonidan GK va GIKning turli xil hosilalari va kompleks birikmalari olinib, ularning biologik faolliklari hamda kimyoviy tuzilishlari oʻrtasidagi bogʻliqliklarni oʻrgangan holda tibbiyot, qishloq xoʻjaligining tegishli yoʻnalishlari uchun amaliyotga tatbiq etilmoqda.

Dunyoda olib borilayotgan tadqiqotlarning aksariyat qismi tabiiy biologik faol moddalarni kimyoviy modifikatsiya qilish va ular asosida tibbiyotda virusli

kasalliklarini davolash, turli xil etiologiyali immunotanqisliklar uchun yangi dori vositalarini yaratish, ularning tuzilishi va biologik faolligi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash, organizm uchun mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish hamda ularning ta'sir ko'rsatish mexanizmini ochib berishga qaratilgan bo'lib, hozirgi kungacha ushbu jarayonlar to'liq yoritilmagan.

Tadqiqotning dissertasiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Guliston davlat universiteti huzuridagi Agrobiotexnologiyalar va Biokimyo ITIning "O'simliklarning o'sishi va rivojlanishiga ta'sir etuvchi biotik va abiotik omillar ta'sirini fiziologik faol maodalar yordamida boshqarish" mavzusidagi ilmiy tadqiqot rejasini (2017-2022 y.y.), Bioorganik kimyo instituti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining № G.R. 01.200009380 «O'simlik bioregulyatorlarini ajratib olish, tuzilishini, ta'sir qilish mexanizmini va modifikatsiyasini o'rganish» (2000–2002 y.y.) hamda FPMI-T.2-18 «2-alkil(aril)-5-amino 1,3,4-tiadiazol qoldig'ini tutgan ayrim tabiiy triterpen kislotalari hosilalarining biologik faolligi» (2018-2020 y.y.) mavzusidagi amaliy loyihalari doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi: shirinmiya ildizi tarkibidan ajratib olingan GK aglikoni - GIKning yangi hosilalari (amidlari, efirlari) sintezi hamda ularning kimyoviy tuzilishini va biologik faolligini aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

oldindan ma'lum usullar asosida texnik glitsirrizin kislotadan glitsirret kislotasini olish, tozalash, fizik-kimyoviy kattaliklarini aniqlash;

glitsirret kislotadan 3-atsetoksiglitsirret kislotasi va uning xlorangidridini sintez qilish, tozalash, fizik-kimyoviy kattaliklarini aniqlash orqali identifikatsiya qilish;

3-atsetoksiglitsirret kislotasining birlamchi va ikkilamchi aminlar bilan amidlarini sintez qilish, tozalash, fizik-kimyoviy kattaliklarini aniqlash hamda ularning kimyoviy tuzilishini fizik-tadqiqot usullari (UB-, IQ-, ^1H va ^{13}C YaMR spektroskopiya, mass-spektrometriya, RTT) asosida tasdiqlash;

3-atsetoksiglitsirret kislotasining ayrim alifatik spirtlar hamda geterohalqali aminospirtlar bilan murakkab efirlarini sintez qilish, tozalash, fizik-kimyoviy kattaliklarini aniqlash va ularning kimyoviy tuzilishini fizik-tadqiqot usullari (UB-, IQ-, ^1H va ^{13}C YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya) asosida tahlil qilish; sintez qilingan birikmalarning biologik faolliklarini aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning ob'yekti sifatida glitsirret kislota, 3-atsetoksiglitsirret kislota, 3-atsetoksiglitsirret kislotaning xlorangidridi, qator birlamchi va ikkilamchi aminlar, ayrim alkaloidlar, aminospirtlar olingan.

Tadqiqotning predmeti texnik GK dan GIK olish, GIKdan 3-O-AGIK va uning xlorangidridini, 3-O-AGIKning yangi amidlarini, murakkab efirlarini sintez qilish, ularning kimyoviy tuzilishini va biologik faolligini aniqlash hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishini bajarishda organik va bioorganik kimyo (filtrlash, qayta kristallash, haydash, ekstraksiya, neytrallash), fizik-kimyoviy (UB-, IQ-, ^1H , ^{13}C YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish

tahlili - RTT), xromatografik (yupqa qatlamli, yuqori samarali suyuqlik xromatografiya) hamda farmako-toksikologik tadqiqot usullaridan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

GIKdan 3-O-AGIK sintez qilinib, uning aromatik, geterohalqali aminlar va alkaloidlar bilan yangi amidlari (20 ta) sintez qilingan. Ularning kimyoviy tuzilishi va ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari aniqlangan;

3-O-AGIKning qator alifatik va geterohalqali spirtlar bilan yangi murakkab efirlari (13 ta) sintez qilingan, ularning tuzilishi va ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari aniqlangan;

ilk marotaba 3-O-AGIKning sitizin alkaloidi bilan sintez qilingan amidning - (N-(sitizil)-3- β -atsetil-11-okso-olean-12-yen-18 β -H-30-amid) monokristali olingan, uning kimyoviy tuzilishi RTT usulida aniqlangan, kristall panjaralari singoniyalari asosida uning kristall panjaralari rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan;

ilk marotaba 3-O-AGIKning piperidin bilan olingan amidi, izopropilsitizin, etilsitizin bilan olingan murakkab efirlari toksik gepatitda (TG) (*in vivo*) nafas olish va fosforli oksidlanish (FO) jarayonida mitoxondriyaga (Mx) ta'siri aniqlangan, bunda TG guruhidagi hayvonlar jigarida Mx ning funksional va metabolik ko'rsatkichlarini yaxshilashi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

3-O-AGIKning sitizin alkaloidi bilan olingan amidning monokristali RTT usulida tahlil asosida kristall tuzilishi atseton va suvning solvat molekularini o'z ichiga olgani aniqlangan;

3-O-AGIKning sitizin alkaloidi bilan olingan amidi kristalining kichik mustaqil birlik qismiga bir molekula amidga bir molekula atseton va ikkita molekula suv to'g'ri kelishi, mezbon molekulasida proton-donor guruhlari mavjud bo'lmagani uchun atseton molekulasi u bilan vodorod bog'i orqali o'zaro ta'sirlashmagani, shu sababli 2 xil (dominant va minor komponent sifatida) holatda 7:3 nisbatda tartibsiz joylashganligi aniqlangan;

3-O-AGIKning hosilalari kalamush jigari mitoxondriyalari membranasining Ca^{2+} ga bog'liq PTP ni ingibirlash faolligi 50 va 100 mkM konsentratsiyalarda 3-O-AGIKning o-metilanilin, p-metilanilin, p-aminoazobenzol bilan olingan amidlari 100 mkM, anilin, o-metilanilin, p-metilanilin bilan olingan amidlari va lupinin bilan olingan murakkab efiri 50 mkM konsentratsiyada yaxshi ingibirlash xossasini namoyon etganligi, aksincha o-xloranilin, aminobenzoy kislota bilan olingan amidlarning esa 2 xil konsentratsiyada ham ingibirlash faolligi mavjud emasligi aniqlangan;

3-O-AGIKning hosilalari kalamush jigari mitoxondriyalarida lipidlarning peroksidli oksidlanish (LPO) jarayoniga ta'siri aniqlangan, 3-O-AGIKning anilin, m-nitroanilin, o-gidroksianilin bilan olingan amidlari hamda lupinin va propil spirti bilan olingan murakkab efirlari LPO jarayonida kuchli ingibirlash xossasini namoyon etishi isbotlangan;

3-O-AGIKning piperidin bilan amidi, izopropilsitizin, etilsitizin bilan olingan murakkab efirlari toksik gepatitda (TG) (*in vivo*) hayvonlar jigarida Mx ning

fosforillovchi nafas olish tezligi glutamat malatning oksidlanishi paytida o'rtacha 12% ga kamayganligi aniqlangan; nikotinamidadenin dinukleotidga (NAD) bog'liq substratlarning oksidlanishi vaqtida nafas olishni nazorat qilish (DK) va ADF/O koeffitsiyentlarining mos ravishda 49% va 31% ga sezilarli pasayishiga olib kelishi isbotlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi sintez qilib olingan moddalarni tadqiq qilishda zamonaviy fizik-kimyoviy va biologik tadqiqot usullaridan foydalanilganligi; tadqiqot natijalarining respublika va xalqaro miqyosdagi ilmiy konferensiyalarda muhokama etilganligi, tajribalar natijalarini O'zR Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi OAK tomonidan tan olingan mahalliy va xalqaro ilmiy jurnallarda chop etilganligi bilan asoslandi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati GIKning yangi hosilalari, qator alifatik va geterohalqali spirtlar bilan yangi murakkab efirlari sintez qilinganligi, 3-O-AGIKning sitizin alkaloidi bilan sintez qilingan yangi amidning monokristali kristall panjaralari singoniyalari asosida uning kristall panjaralari rombik tuzilishga ega ekanligi, 3-O-AGIKning piperidin bilan olingan amidi, izopropilsitizin, etilsitizin bilan olingan murakkab efirlari toksik gepatitda hayvonlar jigarida mitoxondriyalarning nafas olish va fosforli oksidlanish jarayonida funksional va metabolik ko'rsatkichlarini yaxshilashi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati sintez qilingan yangi amidlar (3-O-AGIKning o-metilanilin, p-metilanilin, p-aminoazobenzol, anilin bilan olingan amidlari va lupinin bilan olingan murakkab efiri) kalamush jigari mitoxondriyalari membranasi Ca^{2+} ga bog'liq PTP faolligini ingbirlash, 3-O-AGIKning anilin, m-nitroanilin, o-gidroksianilin bilan olingan amidlari hamda lupinin va propil spirti bilan olingan murakkab efirlari kalamush jigari mitoxondriyalarida LPO jarayonini kuchli ingbirlashi hamda 3-O-AGIKning piperidin bilan olingan amidi, izopropilsitizin, etilsitizinlar bilan olingan murakkab efirlari toksik gepatitda Mx faoliyatini tiklash va normallashtirish imkonini beradi. Tadqiqot natijalari biologik faol triterpen kislotalari hosilalarini sintezlash, ularni modifikatsiya qilish, tuzilishi va biologik faolliklari o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash asosida yangi samarali dori vositalarini yaratishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Glitsirret kislotaning yangi hosilalari sintezi va biologik faolligi bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

olingan 1 ta yangi kimyoviy birikmaning (N-(sitizil)-3- β -atsetil-11-okso-olean-12-en-18 β -H-30-amid) kristall tuzilishi aniqlanib, Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/> Ref. Cod: VALQAB) kiritilgan. Natijada bazaga kiritilgan kimyoviy modda shunga o'xshash birikmalarni sintez qilishda, tuzilishini tavsiflashda taqdim etilgan ma'lumotlardan foydalanish imkonini bergan;

GIK hosilalari sintezi, ularning tuzilishi va biologik faolliklari natijalaridan xorijiy ilmiy nashrlarda glitsirret kislotaning hosilalari sintezi va biologik faolliklarini tahlil qilish bo'yicha e'lon qilingan ilmiy natijalarga yuqori impakt-

faktorga ega xorijiy ilmiy jurnallarda havolalar keltirilgan: (Arabian Journal of Chemistry 2016, V.9, No.3, 390-399, WoS, IF=4.553; International Journal of Molecular Sciences 2022, V.23, No11803, 1-29 WoS, IF=5.6; Chemical Reviews 2014, V.114, No.1, 712–778, WoS, IF=46.568). Natijada, mutaxassislarga glitsirret kislotasi hosilalarini sintez qilish va tuzilishini aniqlash bo'yicha qo'shimcha ma'lumot olish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 6 ta xalqaro va 4 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma'ruza qilingan va muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 15 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O'zR Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi OAKning falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalarining asosiy ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 7 ta maqola, jumladan, 4 ta xorijiy (Scopus va Web of Science) va 3 ta respublika jurnallarida nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, 4 ta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovadan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 112 betni tashkil etgan.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

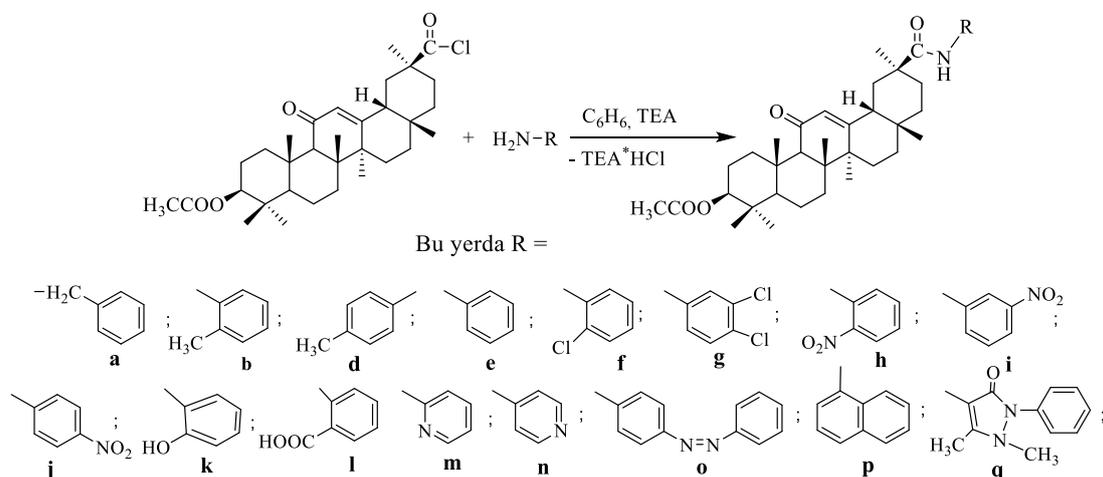
Dissertatsiyaning kirish qismida mavzuning dolzarbligi va zaruriyligi asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, ob'ektlari va predmetlari tavsiflangan, tadqiqotning O'zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, uning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslangan, nazariy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarining amaliyotga joriy etish istiqbollari bo'yicha xulosalar qilingan hamda chop etilgan ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Triterpen kislotalar va ularning biologik faolliklari”** deb nomlangan birinchi bobi adabiyotlar tahliliga bag'ishlangan bo'lib, unda shirinmiya o'simligi haqida, unga dorivorlik xususiyatlarni beradigan GK, uning tuzlari hamda GIK, uning hosilalarini olish usullari, tuzilishlarini o'rganish va biologik faolliklari bo'yicha adabiyotlardagi manbaalarning tahlillari keltirilgan. Bob so'ngida bob bo'yicha umumiy xulosalar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“GIKni yangi hosilalari sintezi va ularning xususiyatlarini o'rganish”** deb nomlangan ikkinchi bobi barcha olingan yangi hosilalarning fizik-kimyoviy xususiyatlari, spektral ma'lumotlarini tahlil etishga bag'ishlangan. Ma'lum usullar yordamida shirinmiya ildizidan GK, GKMAT hamda GIK olinib, GIKdan 3-O-AGIKni va uning xlorangidridini sintez qilindi. Olingan 3-O-AGIKning xlorangidridi asosida qator amidlar, murakkab efirlar sintez qilingan hamda ularning fizik-kimyoviy kattaliklari (1-jadval) aniqlandi. Sintez qilingan moddalarning tuzilishi UB-, IQ-spektroskopiya, mass-spektrometriya usullari yordamida tadqiq etildi. 3-O-AGIKning ayrim geterohalqali aminlar bilan amidlari

sintez qilindi. Olingan amidlarning tuzilishlari UB-, IQ- ^1H , ^{13}C YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya usullari asosida o'rganildi.

3-O-AGIKning qator aminlar (benzilamin, 2-metilanilin, 4-metilanilin, anilin, 2-xloranilin, 3,4-dixloranilin, 2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin, 2-gidroksianilin, 2-aminobenzoy kislotasi, 2-aminopiridin, 4-aminopiridin, 4-aminoazobenzol, 1-aminonaftalin, 4-aminoantipirin) bilan amidlari sintezi quyidagi sxema asosida olib borildi.



1-sxema. 3-O-AGIK amidlari sintezining umumiy sxemasi

1-jadval

Sintez qilingan 3-O-AGIK amidlarining ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Shifr (AXD-)	R-	Brutto formula	M_r	T.suyuq., $^{\circ}\text{C}$	R_f , (sistema)	Unum, %
1	3.27	a	$\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N}$	601	179-184	0,62(3)	89,1
2	3.42	b	$\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N}$	601	256-260	0,78(3)	70,7
3	3.47	d	$\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N}$	601	180-182	0,65(3)	74,9
4	3.25	e	$\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{N}$	587	163-167	0,76(3)	80,9
5	3.49	f	$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{NCl}$	621	278-281	0,88(4)	83,7
6	3.48	g	$\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{NCl}_2$	656	171-173	0,75(3)	64,2
7	3.24	h	$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{N}_2$	632	280-282	0,74(4)	64,1
8	3.7	i	$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{N}_2$	632	230-232	0,86(2)	69,1
9	3.22	j	$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{N}_2$	632	192-196	0,75(3)	71,4
10	3.50	k	$\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{N}$	603	248-250	0,76(4)	91,2
11	3.21	l	$\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{N}$	631	316-318	0,77(3)	78,4
12	3.6	m	$\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{N}_2$	587	198-202	0,61(2)	86,7
13	3.5	n	$\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{N}_2$	587	284-288	0,65(2)	68,4
14	3.18	o	$\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{O}_4\text{N}_3$	691	268-270	0,86(3)	80,3
15	3.23	p	$\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N}$	637	198-202	0,68(3)	82,4
16	3.19	q	$\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{O}_5\text{N}_3$	697	294-296	0,83(2)	80,1

Sistemalar: [2]-xloroform:metanol (5:1); [3]-xloroform:metanol (7:1); [4]-xloroform:metanol (10:1)

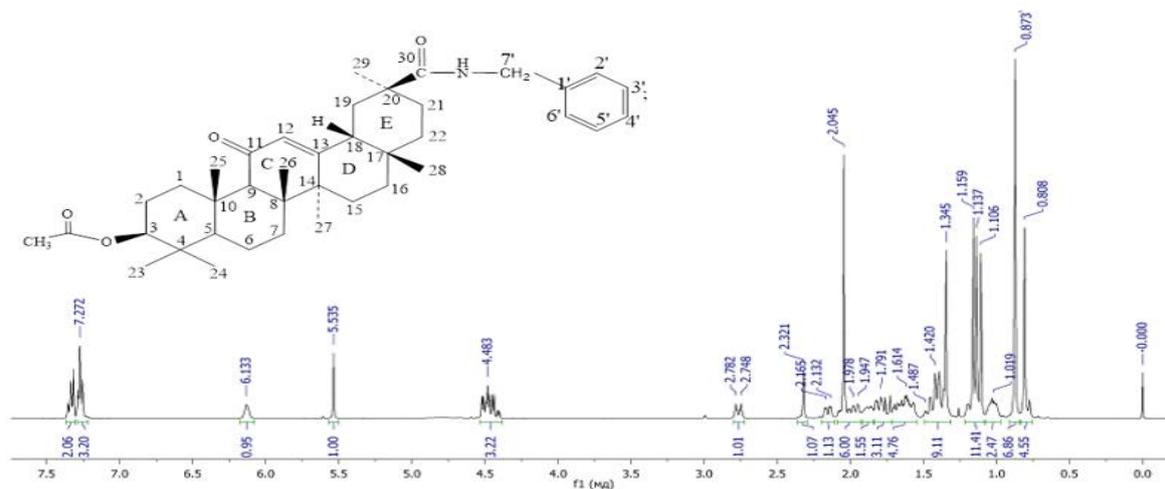
Sintez qilingan amidlarning tuzilishi qator spektroskopik usullar (UB-, IQ-, ^1H va ^{13}C YaMR spektroskopiya) asosida tahlil qilindi. Adabiyotlardan ma'lumki GIK ning UB-spektrida yutilish maksimumi 256 nm da namoyon bo'ladi, bu GIK molekulasining «C» halqasidagi karbonil guruhi bilan konyugirlangan qo'shbo'g'ga tegishli bo'lgan $n \rightarrow \pi^*$ elektron o'tishlarga xos xolatdir. AXD-3.27 amidning UB-

spektrida yutilish maksimumi 253 nm da kuzatilgan. Olingan amidning UB-spektrida qisman «gipsoxrom» siljish namoyon bo'lganligidan dalolat beradi.

Sintez qilingan amidlarning IQ-spektrlari dastlabki moddalar spektriga taqqoslab o'rganildi. Buning uchun 3-O-AGIKning IQ-spektridagi asosiy xarakteristik tebranish chastotalariga mos keluvchi yutilish chiziqlarini ko'rib chiqish zarur bo'ladi: 3308 sm^{-1} da C-30 holatdagi OH guruhi, 1704 sm^{-1} da esa uning karbonil quruhiga xos valent tebranishlariga tegishli yutilish chiziqlari kuzatiladi. Bundan tashqari 1727 sm^{-1} da 3-O-AGIK molekulasining C-3 holatidagi karbonil guruhining valent tebranishiga tegishli yutilish chiziqlari namoyon bo'ladi.

AXD-3.27 amidning IQ-spektrida quyidagi yutilish chiziqlari kuzatildi: dastlabki modda - 3-O-AGIK ning 3308 sm^{-1} dagi C-30 atomi OH guruhining valent tebranshiga hos yutilish chizig'ining amid IQ-spektrida kuzatilmaganligi, 3359 sm^{-1} da NH bo'g'ining valent tebranishiga hos bo'lgan yutilish chizig'ining mavjudligi, shuningdek amid bo'g'ining hosil bo'lishi sababli 3-O-AGIK IQ-spektrida 1703 sm^{-1} kuzatilgan C=O bo'g'ining valent tebranishlariga hos yutilish chiziqlarining C3 atomining atsetil guruhidagi C=O guruhi valent tebranishiga tegishli bo'lgan yutilish chizig'i bilan birga 1727 sm^{-1} da namoyon bo'lishi amid bo'g'ining hosil bo'lganligidan dalolat bersa, amid IQ-spektrida 1519 sm^{-1} , 699 sm^{-1} sohalarida benzil radikalining aromatik halqasiga hos valent va deformatsion tebranishlariga tegishli yutilish chiziqlarining kuzatilishi amidning tuzilishiga mos keladi.

Sintez qilingan barcha amidlarning asosini 3-O-AGIK tashkil etganligi bois, barcha amidlarning YaMR-spektrlarida 3-O-AGIK molekulasidagi atomlarga tegishli rezonans signallar kuzatiladi, spektrlardagi kuzatilgan yangi signallar esa bir-biridan amid sintezida ishtirok etgan dastlabki aminning tuzilishiga hos rezonans signallarning kuzatilishi va joylashgan o'rni bilan farqlanadi.



1-rasm. AXD-3.27 amidning ^1H YaMR spektri

Masalan, 3.27 amidning ^1H YaMR spektrida C-12 uglerod atomi protoni (H12) kuchsiz maydon sohasi - 5.54 m.u.da singlet xolidagi rezonans signalini namoyon qilgan. C-3 uglerod atomidagi aksial protonining (H_a) qo'shni (C-2) uglerod atomi protonlarining vitsinal spin-spin konstantasi ta'sirida 4.49 m.u.da dublet-dublet rezonans signali kuzatilgan.

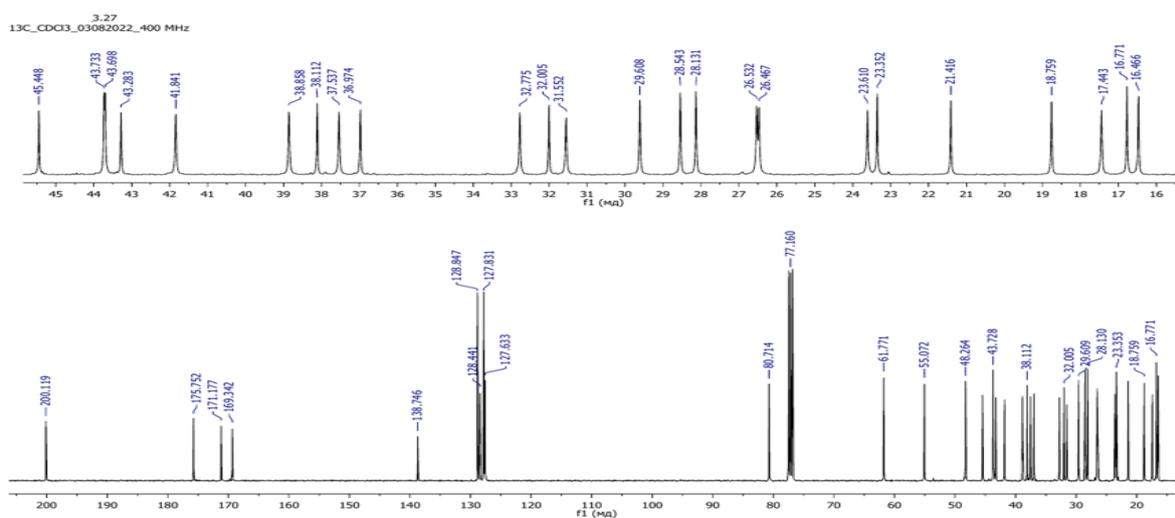
C1 uglerod atomidagi ekvatorial proton C-11 atomidagi karbonil guruhning dezekranlash xususiyati ta'sirida maydonning kuchli sohasidan kuchsiz sohasi tomon siljib, 2.76 m.u.da ($J=13.6, 3.6$ Gs) nosimmetrik dublet holida rezonans signalini namoyon qilgan. ^1H YaMR-spektrda 2.32 m.u.dagi singlet xolatda rezonans bergan signal molekulaning tuzilishiga ko'ra, yaqin spin-spin ta'siriga ega bo'lmagan C-9 atomi protoniga (H9) tegishlidir. Atsetil radikalining metil guruhi protonlari singlet ko'rinishida 2.06 m.u.da rezonans beradi. Molekula tarkibidagi metil guruhlari protonlarining rezonans signallari spektrning kuchli maydon sohasida (0.81-1.35 m.u.da) o'z aksini topgan.

Spektrning o'ziga hos tomoni shundaki; 4.49 m.u.da (2H, dd., $J = 14.6, 5.5, 5.7$, H-7') amid guruhi bilan aromatik halqani bog'lab turuvchi metilen ($-\text{CH}_2-$) guruhi protonlarining dublet-dublet ko'rinishdagi, aromatik halqadagi protonlar 6.8-7.2 m.u.larda multiplet holida hamda amid bo'g'idagi ($-\text{CO}-\text{NH}-$) protonning 6.13 m.u.da (1H, d.d., $J = 5.7, 5.5$ NH) keng shaklda dublet-dublet ko'rinishidagi rezonans signallarning hosil bo'lishi bilan xarakterlanadi.

C-29 atomi protonlariga kuchsiz maydon sohasi tomon 1.30 m.u.gacha siljish xarakterli bo'lib, kiritilgan radikalning tabiatiga ko'ra bu signal ^1H YaMR-spektrida 1.24-1.30 m.u. oralig'ida rezonans berishi mumkin.

Sintez qilingan amidlarning ^1H YaMR-spektrlarida aromatik protonlar va aromatik protonlarga almashgan guruhlarga xos rezonans signallari ham o'z aksini topgan. Amid guruhining protoni ($\text{CO}-\text{NH}-$) aromatik aminning tabiatiga qarab ^1H YaMR-spektrining 6.13-11.59 m.u.lar oralig'ida rezonans signallarini namoyon qiladi.

AXD-3.27 moddaning ^{13}C YaMR-spektrida asosiy xarakteristik signallar quyidagilardan iborat: 3-O-AGIKning C-30 uglerod atomi signali 181,59 m.u.da kuzatilgan bo'lsa, AXD-3.27 moddada esa 175.75 m.u.da, kuzatilgan. Bunda elektronodonor guruhlarning kiritilishi kimyoviy siljishlarni kuchli maydon tomon surilishiga sabab bo'lgan.



2-rasm. AXD-3.27 moddaning ^{13}C YaMR-spektri

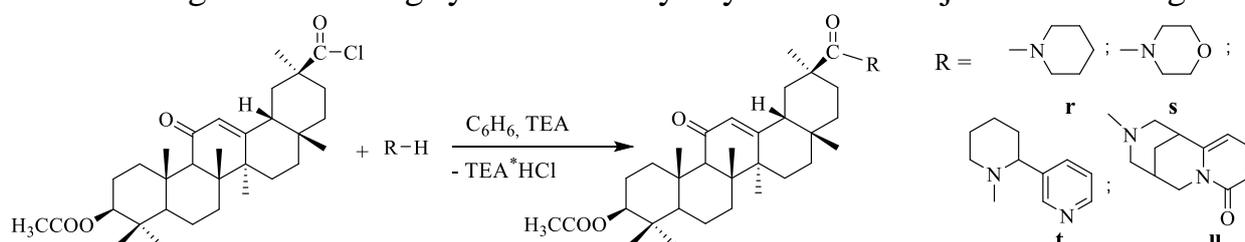
AXD-3.27 amidning ^{13}C YaMR-spektrida amid guruhi bilan aromatik halqani bog'lab turuvchi metilen ($-\text{CH}_2-$) guruhidagi uglerodning signali 43.73 m.u.da

kuchli maydonda kuzatilgan bo'lsa, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' uglerodlarning signallari mos ravishda 138.75 (C-1'), 127.83 (C-2'), 128.85 (C-3'), 127.63 (C-4'), 128.85(C-5'), 127.83 (C-6') m.u.larida namoyon bo'lgan.

Sintez qilingan amidning tuzilishini yana ham to'laqonli o'rganish maqsadida, mass-spektrometriya usulida tahlillar amalga oshirildi. Natijada AXD-3.27 moddaga hos bo'lgan molekulyar ionning massasi 602,4340 m/z da namoyon bo'ldi. Shu bilan birga 1203,8631 m/z da ushbu amidning dimer shakliga tegishli molekulyar ionning ham massasi kuzatilganligi AXD-3.27 amid tuzilishiga mos moddaning sintez bo'lganligidan dalolat beradi

3-O-AGIK ning ikkilamchi aminlar bilan amidlari sintezi

Tadqiqotimiz davomida 3-O-AGIKning ikkilamchi aminlar bilan amidlari sintezini amalga oshirdik (2-sxema). Ushbu amidlar sintezi ham yuqoridagi 3-O-AGIKning birlamchi aminlar bilan amidlar sintezi usullariga asoslangan holda olib borildi. Olingan amidlarning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari 2-jadvalda keltirilgan.



2-sxema. 3-O-AGIK ning ikkilamchi aminlar bilan amidlari sintezi sxemasi

2-jadval

Sintez qilingan amidlarning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Shifr AXD	R-radikal	Brutto formula	Mr	T.suyuq., °C	R _t (s)	Unum, %
1	3.37	r	C ₃₇ H ₅₇ O ₄ N	579	236-240	0,67(2)	81,2
2	3.38	s	C ₃₆ H ₅₅ O ₅ N	581	230-234	0,84(3)	83,5
3	3.39	t	C ₄₂ H ₆₀ O ₄ N ₂	656	232-234	0,56(4)	74,7
4	3.40	u	C ₄₃ H ₅₀ O ₅ N ₂	674	246-249	0,62(4)	78,9

Sistemalar: [2]- xloroform:metanol (5:1); [3]- xloroform:metanol (7:1); [4]- xloroform:metanol (10:1)

Olingan amidlarning kimyoviy tuzilishini isbotlashda ¹H, ¹³C YaMR va IQ-, UB-spektroskopik usullardan foydalanildi. Sintez qilingan amidlarning ¹H YaMR-spektrlari asosan 3-O-AGIKning ¹H YaMR-spektriga xos signallar bilan xarakterlanib, ular bir-biridan karboksil guruhga ulangan radikallarga xos rezonans signallar bilan farq qiladi.

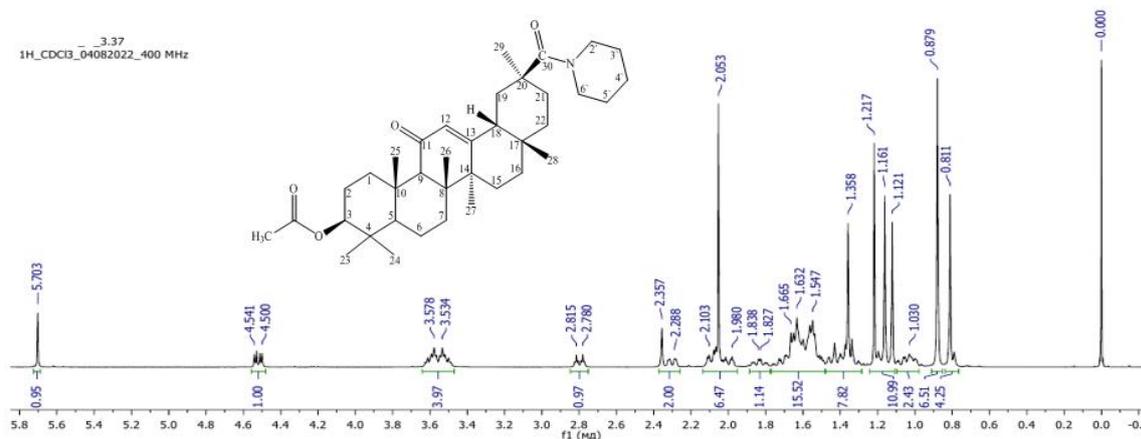
AXD-3.37 moddaning UB-spektrida yutilish maksimumi 251 nm da namoyon bo'lgan, bu holatda ham GIK molekulasining «C» halqasidagi karbonil guruhi bilan konyugirlangan qo'sh bog'ga tegishli bo'lgan n→π* elektron o'tishlarga xos bo'lgan yutilish maksimumiga (256 nm) nisbatan AXD-3.37 moddaning UB-spektrida yutilish qisman «gipsoxrom» siljish namoyon bo'lganligini ko'rsatdi.

Sintez qilingan amidlarning IQ-spektrlari dastlabki moddalar spektriga taqqoslab o'rganildi. Buning uchun 3-O-AGIKning IQ-spektridagi asosiy xarakteristik tebranish chastotalariga mos keluvchi yutilish chiziqlarini ko'rib chiqish zarur bo'ladi: 3308 sm⁻¹ da C-30 holatdagi OH guruhi, 1704 sm⁻¹ da esa

uning karbonil quruhi valent tebranishlariga tegishli yutilish chiziqlari kuzatiladi. Bundan tashqari 1727 cm^{-1} da 3-O-AGIK molekulasining C-3 holatidagi karbonil guruhining valent tebranishiga tegishli yutilish chiziqlari namoyon bo'ladi.

AXD-3.37 moddaning IQ-spektrida $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ sohasida yutilish chizig'ining kuzatilmaganligi, shuningdek 3-O-AGIKdan amidga o'tilganda C-30 atomidagi C=O bog'ining valent tebranishiga tegishli bo'lgan yutilish chizig'ining 1703 cm^{-1} dan 1633 cm^{-1} ga qadar kuchsiz maydon tomon siljishi, AXD 3.37 moddaning tuzilishiga mos ikkilamchi amidning hosil bo'lganligini tasdiqlaydi. Bundan tashqari amid IQ-spektrida 1722 cm^{-1} da C-3 atomi bilan bo'lgan atsetil guruhidagi C=O bo'g'ining valent tebranishlariga tegishli, 1653 cm^{-1} da C-11 atomidagi C=O bo'g'ining valent tebranishlariga tegishli yutilish chizqlari ham mavjudligi ushbu formulaning AXD-3.37 modda tuzilishiga mos kelishidan dalolat beradi.

AXD-3.37 moddaning ^1H YaMR-spektrida piperidin halqasining H_{2a} aksial protoni piperidil guruhining anizotropik ta'siri natijasida kuchsiz maydonda 3.54, 3.58 (2H, dt, H-2', $J = 13.3, 5.4$) m.u.larda rezonans signallarini hosil qilgan. Azot atomiga nisbatan α -holatda joylashgan boshqa H_{6e} va H_{6a} protonlar jufti 3.54, 3.58 (2H, dt, H-6', $J = 13.3, 5.4$) m.u.larda tegishli ravishda rezonans signallarini namoyon etgan. Piperidin halqasidagi boshqa protonlarning signallari spektrning kuchli maydon sohasida (1.55 (2H, m, H-3'), 1.65 (2H, m, H-4'), 1.55 (2H, m, H-5') m.u.larda) kuzatilgan.



3-rasm. AXD-3.37 moddaning ^1H YaMR-spektri

Kimyoviy siljishlarining yuqorida keltirilgan qiymatlaridan ko'rinib turibdiki, amid bog'idagi azotga nisbatan α -xolatda joylashgai CH_2 protonlarining kimyoviy siljish qiymatlari dastlabki aminlardagiga nisbatan 1.0-1.5 m.u. qiymatga kuchsiz sohaga siljigan.

Atsetil radikalining metil guruhi protonlari signallari 2.05 m.u.da singlet ko'rinishida kuzatilgan. Molekula tarkibidagi metil guruhlari protonlarining rezonans signallari spektrning kuchli maydon sohasida (0.81-1.37 m.u.) o'z aksini topgan. C-12 uglerod atomi protoni (H_{12}) kuchsiz maydon sohasida 5.7 m.u.da singlet xolidagi rezonans signalini namoyon qilgan. C-3 uglerod atomidagi aksial protonining (H_a) qo'shni (C-2) uglerod atomi protonlarining vitsinal spin-spin konstantasi ta'sirida 4.52 m.u.da dublet-dublet rezonans signali kuzatilgan. Bu

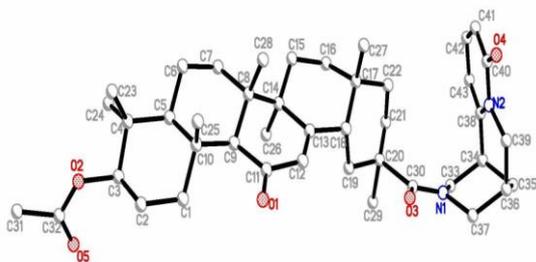
ikkilamchi aminning amidi bo'lganligi uchun spektrda amid bog'i protoniga xos signallar kuzatilmadi.

AXD-3.37 moddaning ^{13}C YaMR-spektrida asosiy xarakteristik signallar quyidagilardan iborat hisoblanadi: AXD-3.37 moddaining C-30 uglerod atomi signali 173.74 m.u.da kuzatilgan. Bunda to'yingan halqali guruh kiritilganligi uchun ushbu kimyoviy siljish 3-O-AGIKdagi C-30 uglerodning signaliga nisbatan kuchli maydon tomon surilgan bo'lishi mumkin. Molekuladagi aksariyat uglerod atomlarining signallari kuchli maydon tomonda kuzatilgan. Bundan tashqari piperidin halqasidagi C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' uglerodlarning signallari mos ravishda 46.63 (C-2'), 26.41 (C-3'), 24.80 (C-4'), 26.41 (C-5'), 46.63 (C-6') m.u.larda namoyon bo'lgan.

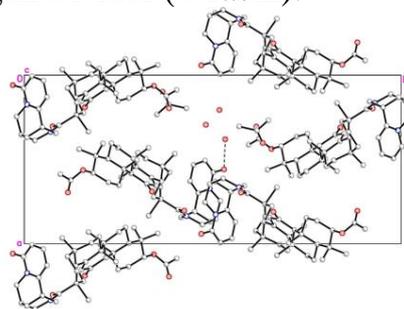
3-O-AGIKning ikkilamchi aminlar bilan olingan amidlari ichida sitizin bilan olingan amidni (AXD 3.40) alohida ta'kidlash joiz deb hisoblaymiz. Sababi AXD 3.40 amid atseton-suv sistemasida monokristall hosil qilgan. Olingan monokristallning rentgen tuzilish tahlili amalga oshirilgan.

Ushbu birikmaning kristall tuzilishi atseton va suvning solvat molekularini o'z ichiga oladi. Kristallning kichik mustaqil birlik qismiga 1 molekula AXD 3.40 amidga bir molekula atseton va ikki molekula suv to'g'ri kelgan. Mezbon molekulasida proton-donor guruhlari mavjud bo'lmagani uchun atseton molekulasi u bilan vodorod bog'i orqali o'zaro ta'sirlashmagan, shu sababli 2 xil (dominant va minor komponent sifatida) holatda (mos ravishda 0,70 va 0,30) tartibsiz joylashgan bo'ladi, deb xulosa qilish mumkin.

Suv molekularidan biri AXD 3.40 amid molekulasi bilan uzunligi 2,72 Å bo'lgan vodorod bog'i (O1W-H...O4) hosil qiladi, boshqa suv molekulasi kristall tarkibida Van der-Vaals kuchlari orqali bog'langan bo'ladi (4-rasm).



AXD 3.40 moddaning tuzilish formulasi



AXD 3.40 moddaning kristall tuzilishi

4-rasm. AXD 3.40 moddaning RTTda olingan tuzilish formulalari

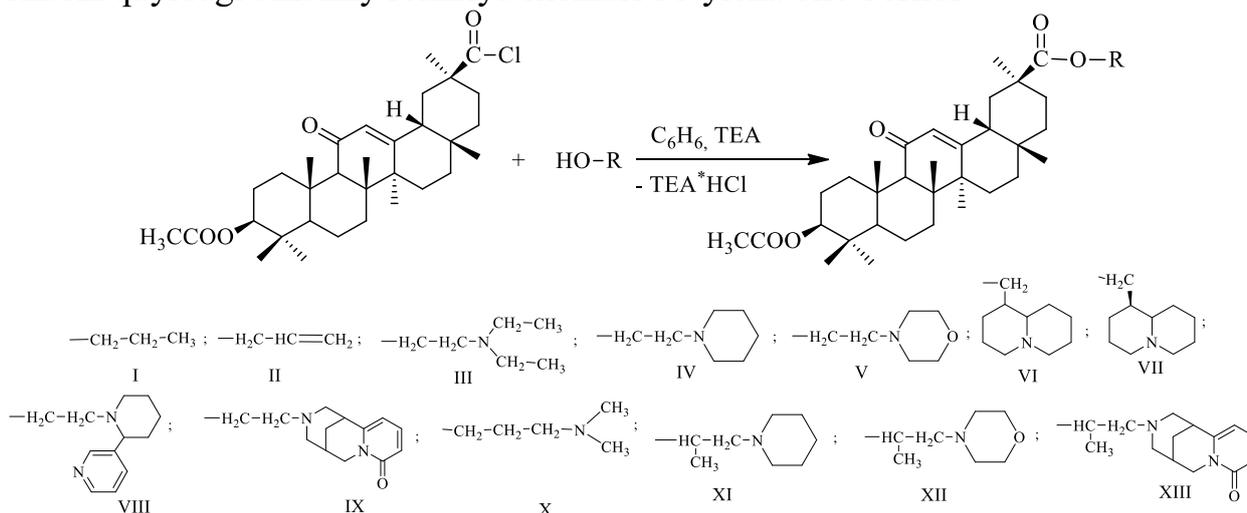
Kristallning tuzilishidan ko'rinib turibdiki, suv va atseton molekulari kiritilgandan keyin ham struktura ancha bo'sh holatda joylashgan (zichligi 1,10 g/sm³ tashkil etgan). Olingan natijalar Kembrij kristallografiya ma'lumotlar bazasiga (Ref: Cod VALQAB) kiritildi.

3-O-AGIKning C-30 holati bo'yicha yuqorida qator amidlar sintez qilingan hamda ularning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari va spektral xarakteristikalari o'rganilgan. Xuddi shu modifikatsiyalarning uzviy davomi sifatida ushbu dissertatsiya ishining vazifalaridan yana biri bu 3-O-AGIKning C30 holati bo'yicha turli tabiatga ega bo'lgan spirtlar, aminospirtlar hamda ayrim alkaloidlar bilan

murakkab efirlarini sintez qilish va ularning tuzilishlarini, biologik faolliklarini tadqiq etishdan iborat.

3-O-AGIKning murakkab efirlarini sintez qilishda xuddi yuqorida keltirigandek amidlar sintez qilingani kabi xlorangidrid usulidan foydalanildi. 3-O-AGIKning qator spirtlar bilan murakkab efirlari sintez qilindi va ularning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari aniqlandi hamda ularning tuzilishlari spektroskopik usullar asosida tadqiq etildi.

3-O-AGIKning spirtlar, aminospirtlar va alkaloidlar bilan murakkab efirlari sintezi quyidagi umumiy reaksiya sxemasi bo'yicha olib borildi:



3-sxema. 3-O-AGIKning ayrim murakkab efirlari sintezi sxemasi

3-jadval

Sintez qilingan murakkab efirlarning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Shifr AXD	R-radikal	Brutto formula	Mr	T.suyuq, °C	Rf, (sistema)	Unum, %
1	3.34	I	C ₃₅ H ₅₅ O ₄	554	290-294	0,67(3)	83,9
2	3.35	II	C ₃₅ H ₅₀ O ₅	550	262-264	0,89(3)	81,8
3	3.33	III	C ₃₈ H ₆₁ O ₅ N	611	170-174	0,64(3)	84,3
4	3.14	IV	C ₃₉ H ₆₁ O ₅ N	623	162-166	0,58(2)	83,4
5	3.10	V	C ₃₈ H ₅₉ O ₆ N	625	218-220	0,75(2)	84,1
6	3.4	VI	C ₄₂ H ₆₅ O ₅ N	663	232-234	0,67(2)	87,7
7	3.9	VII	C ₄₂ H ₆₅ O ₅ N	663	253-255	0,68(2)	80,1
8	3.12	VIII	C ₄₄ H ₆₄ O ₅ N	700	208-210	0,81(2)	75,5
9	3.13	IX	C ₄₅ H ₆₄ O ₆ N ₂	728	278-281	0,68(3)	76,3
10	3.30	X	C ₃₇ H ₅₉ O ₅ N	597	160-164	0,59(3)	76,2
11	3.11	XI	C ₄₀ H ₆₃ O ₅ N	637	210-212	0,73(2)	79,3
12	3.17	XII	C ₃₉ H ₆₁ O ₆ N	639	204-206	0,74(4)	81,4
13	3.15	XIII	C ₄₆ H ₆₆ O ₆ N ₂	742	296-298	0,66(3)	72,7

Sistemalar: [2]- xloroform:metanol (5:1); [3]- xloroform:metanol (7:1); [4]- xloroform:metanol (10:1)

Sintez qilingan murakkab efirlarning tuzilishlari UB-, IQ-, va ¹H, ¹³C YaMR-spektroskopik usullar yordamida tadqiq etildi.

Murakkab efirlarning IQ-spektrlari dastlabki moddaning (3-O-AGIK) IQ-spektriga taqqoslangan holda o'rganilganda, 3-O-AGIKning IQ-spektridagi 3308 sm⁻¹ sohada kuzatilgan C-30 atomidagi OH guruhining valent tebranishlariga hos

bo'lgan yutilish chiziglari murakkab efir spektrida kuzatilmaganligi, shuningdek C-30 atomidagi C=O guruhga tegishli valent tebranishlariga hos yutilish chizig'ining 3-O-AGIKdan murakkab efirga o'tganda, 1701 cm^{-1} dan 1721 cm^{-1} ga qadar kuchli maydon sohasi tomonga siljishi murakkab efir bo'gining hosil bo'lganligini tasdiqlasa, murakkab efir spektrida $2810, 2760\text{ cm}^{-1}$ larda trans xinolizidin halqasiga tegishli bo'lgan C-H bog'larining valent tebranishlariga hos yutilish chiziqlarining kuzatilishi AXD 3.4 murakkab efirning tuzilishiga mos keladi.

Ushbu murakkab efirlar barchasining YaMR-spektrlarida ular tarkibidagi 3-O-AGIK fragmentiga xos rezonans signallari mavjudligi bilan xarakterlidir. Ushbu signallarning kimyoviy siljish qiymatlari bir murakkab efirdan ikkinchisiga o'tganda 3-O-AGIKning C-30 holatiga kiritilgan spirtlarning tuzilishiga bog'liq bo'ladi.

Lupinil-3-O-atsetoksi-18 β H-glitsirretatning ^1H YaMR-spektrining 4.1-4.4 m.u.dagi kimyoviy siljish sohasida -O-CH₂- guruhi metilen protonlariga tegishli murakkab tuzilishli multiplet signal kuzatiladi. Ushbu protonlarning murakkab tuzilishli rezonans signaliga ega bo'lishining asosiy sababi, lupinin halqasining asimmetrik markazi ta'sirida, metilen protonlarining noekivalent xarakterga egaligidir. Spektrning 2.8 m.u. sohasida rezonans bergan keng dublet (J= 10.5) signal lupinin halqasidagi azot atomiga nisbatan α -holatda joylashgan protonlar hamda H10_e ekvatorial protonlarga tegishlidir. Xinolizidin fragmentining qolgan protonlari spektrning "metilen" kuchlanish sohasidagi signallar intensivligining kuchayishiga olib keladi.

Yuqorida sintez qilingan murakkab efirlarning ^1H YaMR-spektrlari tahlili ularning kimyoviy tuzilishini to'liq tasdiqlaydi.

Shuni ham aytib o'tish ahamiyatga molikki, C-30 atomida amiddan murakkab efirga o'tilganda, C-29 atomi protonlarining rezonans signallari kuchli maydon tomon 1.11 m.u.ga qadar siljiydi. C-25 va C-27 atomiari protonlari 1.11 m.u.da olti protonli, C-23, C-24, C-28 atomlarining protonlari 0.85 m.u. da tig'iz protonli singlet signallarini hosil qiladi.

Xulosa o'rnida shuni aytish mumkinki, ushbu ilmiy tadqiqot ishida GIKning karboksil guruhi bo'yicha hosilalari sintezi amalga oshirildi. Bunda avval C-3 holatdagi OH guruhini himoyalangan holda karboksil guruhi bo'yicha xlorangidrid usulida amidlar va murakkab efirlari sintez qilindi hamda ularning tuzilishlari, spektral xususiyatlari aniqlandi.

Dissertatsiyaning «**Glitsirret kislota hosilalari biologik faolliklari**» deb nomlangan uchinchi bobida olingan barcha moddalarning biologik faolliklarini tuzilishga bog'liqligi tahlil qilingan.

3-O-AGIKning ayrim geterohalqali hamda alkaloid qoldig'i tutgan aminlar va aminospirtlar bilan sintez qilingan murakkab efirlari va amidlarining membrana faol xususiyatlari aniqlandi. Ushbu ilmiy tadqiqot ishlari O'zR FA Bioorganik kimyo institutining bir guruh olimlari (Salaxutdinov B.A., Dalimov D.N., Aripov T.F) bilan hamkorlikda bajarilgan. Sitizin qoldig'ini saqlovchi AXD-3.40, AXD-3.13, AXD-3.15 birikmalar guruhi uchun fazaviy o'tish harorati (Tp) qiymatlarining o'zgarishi qiziqarli natijani qayd etgan bo'lib, AXD-3.40 birikma konsentratsiyasining oshishi

asosiy Tp ga sezilarli ta'sir qilmasada, AXD-3.13, AXD-3.15 birikmalarda etilen va izopropil ko'priklarining kiritilishi bilan Tp qiymatning sezilarli darajada kamayishiga olib kelgan, yarim kenglik qiymatlari uchun bunday o'zgarish kuzatilmagan. Birikmalarning membrana faollik hususiyatlari esa 3-O-AGIKga bo'g'langan radikalning tabiatiga bog'liqdir, shuningdek guruhning gidrofoblik tabiati oshishi, radikal zanjirining uzayib borishi birikmaning membrana faolligining oshishiga sababchi bo'ladi, deb xulosa qilish mumkin.

Sintez qilingan moddalarning mitoxondriya membranasining Ca^{2+} ga bog'liq megakanallari (PTP) holatiga hamda LPO jarayoniga ta'siri Mirzo Ulug'bek nomidagi O'z MU huzuridagi Biofizika va biokimyoy instituti xodimlari b.f.d., professor M.I.Asrarov, b.f.d. N.A.Ergashev, b.f.n. I.N.Cho'liyevlar bilan hamkorlikda bajarildi. 3-O-AGIKning hosilalari kalamush jigari mitoxondriyalari membranasining Ca^{2+} ga bog'liq PTP ni ingibirlash faolligi 50 va 100 mkM konsentratsiyalarda o'rganilganda, 3-O-AGIKning o-metilanilin, p-metilanilin, p-aminoazobenzol bilan olingan amidlari 100 mkM, anilin, o-metilanilin, p-metilanilin, bilan olingan amidlari va lupinin bilan olingan murakkab efiri 50 mkM konsentratsiyada yaxshi ingibirlash hossasini namoyon etganligi, aksincha o-xloranilin, aminobenzoy kislota bilan olingan amidlarning esa 2 xil konsentratsiyada ham ingibirlash faolligi mavjud emasligi aniqlangan.

3-O-AGIKning hosilalari kalamush jigari mitoxondriyalarida lipidlarning peroksidli oksidlanish (LPO) jarayoniga ta'siri o'rganilganda, 3-O-AGIKning anilin, m-nitroanilin, o-gidroksoanilin, lupinin, propanol-1 bilan olingan amidlari hamda murakkab efirlari LPO jarayonida nisbatan kuchli ingibirlash hossasini namoyon etganligini ko'rsatdi.

3-O-AGIK hosilalarining (AXD 3.6, AXD 3.15 va AXD 3.13) zaharlangan hayvonlar jigarida nafas olish va FO Mx ta'sirini o'rganish uchun (*in vivo* tajribalarda) tadqiqotlar o'tkazildi. Tajribalar shuni ko'rsatdiki, TG guruhidagi hayvonlar jigarida Mx ning fosforillovchi nafas olish tezligi glutamat malatning oksidlanishi paytida o'rtacha 12% ga kamaydi. NAD ga bog'liq substratlarning oksidlanishi paytida nafas olishni nazorat qilish (DK) va ADF/O koeffitsiyentlarining mos ravishda 49% va 31% ga sezilarli pasayishi kuzatildi

Sintez qilingan 3-O-AGIK hosilalarining o'tkir zaharliligini aniqlash O'zR FA Bioorganik kimyo instituti BFM Farmakologiyasi va skriningi laboratoriyasi mudiri b.f.n., kat.i.x N.A.Tagayaliyeva bilan hamkorlikda bajarildi. 3-O-AGIK asosida sintez qilingan moddalar sichqonlar oshqozoniga 5000 mg/kg dozada bir marotaba kiritilgandan olingan natijalar OECD bo'yicha tasniflanganda, ushbu namunalar kimyoviy moddalarning deyarli zaharli bo'lmagan VI sinfiga mansub ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) ekanligi aniqlandi.

Dissertatsiyaning «**Tajriba qismi**» deb nomlangan to'rtinchi bobida olib borilgan tadqiqot ob'yektlari, foydalanilgan asbob-uskunalar, texnik GKdan GK, GKMAT ajratib olish va tozalash usullari, GIK, 3-O-AGIK va uning amidlari, murakkab efirlari sintezi usullari keltirilgan.

XULOSALAR

1. 3-O-AGIKning ayrim aromatik, geterohalqali birlamchi va ikkilamchi aminlar bilan 20 ta yangi amidlari sintez qilinib, ularning fizik-kimyoviy kattalıkları aniqlandi, kimyoviy tuzilishlari UB-, IQ-, ^1H , ^{13}C YaMR-spektroskopiya hamda mass-spektrometriya usullari yordamida tasdiqlandi. Bunda birlamchi aminlar bilan olingan amidlarning ^1H YaMR-spektrida amid bog'idagi proton signallari 6.13-11.5 m.u. oralig'ida namoyon bo'ldi. Ikkilamchi aminlar bilan olingan amidlarning spektrida amid bog'idagi azotga nisbatan α -xolatda joylashgan CH_2 protonlarining kimyoviy siljish qiymatlari dastlabki aminlardagiga nisbatan 1.0-1.5 m.u. qiymatga kuchsiz soha tomon siljiganligi aniqlandi.

2. 3-O-AGIKning qator alifatik va geterohalqali aminospirtlar bilan 13 ta yangi murakkab efirlari sintez qilindi, olingan birikmalar fizik-kimyoviy kattalıkları bilan tavsiflandi, kimyoviy tuzilishi UB-, IQ-, ^1H YaMR-spektroskopiya usullari yordamida tasdiqlanib, ularning ^1H YaMR-spektrida murakkab efir guruhi bilan bog'langan metilen guruhi protonlarining rezonans signallari 3.8-4.11 m.u. sohada namoyon bo'lishi ko'rsatildi.

3. 3-O-AGIKning sitizin alkaloidi bilan olingan amidining monokristali olinib, RTT usulida uning kristall tuzilishi aniqlandi va kristallari singoniyasi tahliliga ko'ra rombik tuzilishga ega ekanligi qo'rsatildi hamda Kembrij kristallografiya ma'lumotlar bazasiga VALQAB Ref: Cod bilan kiritildi.

4. Sintez qilingan 3-O-AGIK hosilalarining qo'sh qatlamli membrana modellariga ta'siri o'rganilganda, ularning membrana gidrofob sohasiga qisman yoki to'liq kirib borishi aniqlandi va bunda molekulaning gidrofobligi ortishi hamda radikal zanjirining uzayib borishi birikmalarning membrana faolligi oshishiga sabab bo'lishi ko'rsatildi. 3-O-AGIK hosilalarining o'tkir zaharliligini o'rganish asosida, ularni deyarli zaharli bo'lmagan birikmalar VI sinfiga mansub ($\text{LD}_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$) ekanligi ko'rsatildi.

5. Sintez qilingan moddalarning membrana faollıkları o'rganilganda, AXD-3.6, AXD-3.15, AXD-3.13, AXD-3.25, AXD-3.7, AXD-3.50, AXD-3.4, AXD-3.34 moddalar nisbatan kuchli antioksidantlik, AXD-3.5, AXD-3.10 moddalar esa prooksidantlik xususiyatlarni namoyon qilishi hamda AXD-3.6, AXD-3.15; AXD-3.13 moddalar Ca^{2+} bog'liq PTPning ochilishini va LPOni ingibirlashi, shuningdek TG da (*in vivo*) jigar Mx faoliyatining tiklanishi va normallashiga yordam berishi aniqlandi.

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

ГУЛИСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ДЖУРАЕВ АЛИШЕР ЖАНИКУЛОВИЧ

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.10 - Биоорганическая химия

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

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, наука и инноваций Республики Узбекистана под номером B2023.2.PhD/K637

Диссертация выполнена в Гулистанском государственном университете

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biochem.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Эсанов Рахмат Султан угли PhD, старший научный сотрудник
Официальные оппоненты:	Абдулладжанова Нодира Гуломжоновна доктор химических наук, профессор Исаев Юсуф Тожмаматович доктор химических наук, профессор
Ведущая организация:	Национальный университет Узбекистана

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.K/B.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: info@biochem.uz).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2024 г.

(реестр протокола рассылки № «___» от _____ 2024 г).

Ш.И.Салихов

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

Н.Р.Хашимова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н.

М.Б.Гафуров

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В мире в последние годы одной из важнейших задач является химическая модификация природных биологически активных веществ и создание новых препаратов для лечения и профилактики вирусных заболеваний и иммунодефицитарной этиологии. В настоящее время большинство средств, используемых в медицинской практике и сельскохозяйственных целях, производятся на основе химически модифицированных производных биологически активных веществ, что важно определить их механизмы минимизирующие возможные побочные эффекты для организма или терапевтические механизмы.

Сегодня в мире проводятся обширные научные и практические исследования по поиску растительных источников, богатых биологически активными соединениями, определению их химического состава, выделению основных биологически активных веществ и их модификации. В этой связи большое внимание уделяется на разработке препаратов на основе производных тритерпеновых кислот, поиску природных источников и извлечению из них биологически активных соединений, выявлению современных методов их модификации, новых сведений о связи между их структурой и биологической активностью, а также разработке на этой основе новых эффективных препаратов.

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»¹. 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», 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.

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

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время во многих научных центрах зарубежных стран ведутся исследования по выделению биологически активных веществ из растительного сырья и их модификации. В частности, Г.А.Толстиком, Л.А.Балтиной, Л.Р. Михайловой и др. (Россия) были проведены исследования, основанные на изучении растения солодки, из них голая солодка (*Glycyrrhiza glabra. L*), Уральская солодка (*Glycyrrhiza uralensis Fish*) и солодка Коржинского (*Glycyrrhiza Korshinski G*) изучены более полно. При этом были разработаны методы извлечения глицирризиновой кислоты (ГК) из корня солодки и ее гидролиза для получения и очистки глицирретовой кислоты. В.М.Адагин, М.А. Халески (Россия) провели ряд реакций по карбоксильной группе глицирретовой кислоты (ГлК). Они изучали реакции хлорангидрида (ХА) 3-О-ацетилглицирретовой кислоты (3-О-АГлК) с диаминами, аминспиртами и меркаптоаминами. Р.Х.Гаянов, Х.О.Ким, И.П.Ирисметов, М.И. Горяевы (Россия) провели ряд научных исследований по синтезу амидов ГлК. При этом они изучали реакции превращения амидов 3-О-АГлК в амиды 3-О-ацетилдезоксиглицирретовой кислоты (3-О-АДГлК). Л.А. Алтина, Р.М. Кондратенко и А.К. Булгаковыми (Россия) синтезированы производные ГлК, содержащие гидразидную фармакофорную группу, среди которых N'-(4-гидроксифенил)-гидразидное производное 3-О-АГлК, проявляющее высокую противомикробную активность. Также было обнаружено, что он проявляет антибактериальную активность по отношению к таким бактериям, как *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ent. Cloace*. Группа китайских ученых (Heng Song, Yinxing Sun, Guanglin Xu, Bingbo Hou, Guizhen A) синтезировали эфиры глицирретовой, дезоксиглицирретовой, 3β-ацетоксиглицирретовой и 3β-пиперидилацетоксиглицирретовых кислот с 5-(4-гидроксифенил)-3Н-1,2-дителиол-3 –тиолом и установили их активность против различных воспалений и опухолей. Было показано, что противовоспалительная активность полученных соединений равна и выше активности аспирина и ГлК. Было показано, что полученные соединения обладают в 1,6 раза большей противоопухолевой активностью, чем ГлК.

В нашей стране в этом направлении ведутся ряд эффективных научно-исследовательских работ. По данному направлению в Институте Биоорганической химии АН РУз под руководством профессора, д.х.н. Далимова создана большая научная школа. В том числе профессора А.А.Ахунов, М.В.Гафуров, А.Д.Матчанов и старший научный сотрудник Х.А.Юлдашев, Р.С.Эсанов разработали различные производные и комплексные соединения ГК и ГлК, изучив связь между их биологической

активностью и химической структурой и были внедрены в практику для соответствующих направлений медицины, сельского хозяйства.

Большая часть исследований, проводимых в мире, направлена на химическую модификацию природных биологически активных веществ и лечение на их основе вирусных заболеваний в медицине, создание новых лекарственных средств для иммунодефицитов различной этиологии, выявление взаимосвязи между их структурой и биологической активностью, уменьшение возможных побочных эффектов для организма и раскрытие механизма их действия, но эти процессы по сей день не полностью освещены.

Взаимосвязь исследования с планами научно-исследовательской работы научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ НИИ Агробиотехнологий и биохимии при ГулГУ по теме «Управление воздействием биотических и абиотических факторов, влияющих на рост и развитие растений, с помощью физиологически активных веществ» (2017-2022 гг.), Института биоорганической химии прикладного проекта по теме А-ФА-2019-35 «Выделение растительных биорегуляторов, изучение структуры, механизма действия и модификации» (2000-2002 гг.) и 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.).

Цель исследования: Синтез агликона глицирризиновой кислоты (ГК) и новых производных ГлК (амидов и сложных эфиров), выделенных из корней солодки, с последующим определением их химического строения и биологической активности.

Задачи исследования:

получение, очистка глицирретовой кислоты на основе известных методов из технической глицирризиновой кислоты, определение физико-химических величин;

идентификация путем синтеза 3-ацетоксиглицирретовой кислоты и ее хлорангида из глицирретовой кислоты, очистки, определения физико-химических величин;

синтез, очистка амидов 3-ацетоксиглицирретовой кислоты с первичными и вторичными аминами, определение физико-химических величин и подтверждение их химической структуры на основе физических методов исследования (УФ -, ИК -, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, РСА);

синтез сложных эфиров 3-ацетоксиглицирретовой кислоты с некоторыми алифатическими спиртами и гетероциклическими аминоспиртами, очистка, определение физико-химических величин и анализ их химического строения на основе физических методов исследования (УФ -, ИК -, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия);

определение биологической активности синтезированных соединений.

В качестве объекта исследования являются глицирретовая кислота, 3-ацетоксиглицирретовая кислота, хлорангидрид 3-ацетоксиглицирретовой кислоты, ряд первичных и вторичных аминов, некоторые алкалоиды, аминоспирты.

Предметом исследования является получение ГлК из технической ГК, а также синтез 3-О-АГлК и её хлорангидрида, новых амидов, сложных эфиров 3-О-АГлК, определение их химического строения и биологической активности.

Методы исследования. В исследовательской работе были использованы методы органической и биоорганической химии (фильтрация, перекристаллизация, перегонка, экстракция, нейтрализация), физико-химические (УФ -, ИК -, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ РСА), хроматографические (тонкослойная, высокоэффективная жидкостная хроматография), а также применялись методы фармако-токсикологических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

из ГлК синтезирована 3-О-АГлК, и её новые амиды (20 шт.) с ароматическими, гетероциклическими аминами и алкалоидами. Определены их химическое строение и некоторые физико-химические величины;

синтезированы новые сложные эфиры (13 шт.) и ряд алифатических и гетероциклических спиртов 3-О-АГлК, определены их химическое строение и некоторые физико-химические величины;

впервые получен монокристалл синтезированного амида 3-О-АГлК с алкалоидом цитизина (N-(цитизил)-3- β -ацетил-11-оксо-олеан-12-ен-18 β -Н-30-амид), химическое строение которого определен методом РСА и на основе сингоний кристаллических решеток было доказано, что кристаллические решетки имеют ромбическую структуру;

впервые выявлено влияние амидов 3-О-АГлК с пипиридином, сложных эфиров с изопропилцитизином на дыхание и фосфорное окисление митохондрий (Мх) при токсическом гепатите (TG) (in vivo), определено, что при этом улучшаются функциональные и метаболические показатели Мх в печени животных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

методом РСА установлено, что кристаллическая структура монокристалл амида, полученного цитизиновым алкалоидом 3-О-АГлК содержит сольватные молекулы ацетона и воды;

на малую независимую единичную часть кристалла амида, полученного цитизиновым алкалоидом 3-О-АГлК, на одну молекулу амида приходится одна молекула ацетона и две молекулы воды, молекула ацетона не взаимодействует с ним через водородную связь, поскольку молекула хозяина не имеет протонно-донорных групп, поэтому в 2 разных (как доминантный и минорный компоненты) состояниях в соотношении 7:3 показано беспорядочное расположение;

определена ингибирующая активность производных 3-О-АГЛК Ca^{2+} -зависимой РТР мембраны митохондрий печени крыс в концентрациях 50 и 100 мкМ, амидов 3-О-АГЛК, полученных с о-метиланилином, р-метиланилином, р-аминоазобензолом в концентрации 100 мкМ, амидов, полученные с анилином, о-метиланилином, п-метиланилином и сложного эфира, полученный с лупинином при концентрации 50 мкМ, в то время как амиды, полученные с о-хлоранилином и аминокислотой, не проявляют ингибирующей активности даже при 2 различных концентрациях;

доказано влияние производных 3-О-АГЛК на процесс перекисного окисления (ПОЛ) липидов в митохондриях печени крыс, при этом амиды 3-О-АГЛК, полученные с анилином, м-нитроанилином, о-гидроксианилином, а также сложные эфиры, полученные с лупинином и пропиловым спиртом, проявляют сильное ингибирующее свойство в процессе ПОЛ;

установлено, что амиды 3-О-АГЛК, полученные с помощью пиперидина, сложные эфиры с изопропилцитизином, этилцитизином при токсическом гепатите (TG) (*in vivo* Mx, при этом частота фосфорилирования Mx в печени животных во время окисления малата глутамата снижалась в среднем на 12%; доказано, что окисление НАД-зависимых субстратов приводит к значительному снижению респираторного контроля (ДК) и коэффициентов АДФ/О на 49% и 31% соответственно.

Достоверность результатов исследований подтверждается тем, что при определении химического строения и биологической активности синтезированных веществ использованы современные физико-химические и биологические методы, а также обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикацией результатов экспериментов в отечественных и международных научных журналах, признанных ОАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан.

Научно-практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что были синтезированы новые производные ГЛК, получен новый амидный монокристалл синтезированного 3-О-АГЛК с цитизиновым алкалоидом, новые сложные эфиры и ряд алифатических и гетероциклических спиртов 3-О-АГЛК, получен монокристалл синтезированного амида 3-О-АГЛК с алкалоидом цитизина (N-(цитизил)-3-β-ацетил-11-оксо-олеан-12-ен-18β-Н-30-амид), у которого на основе анализа сингоний кристаллических решеток была доказана ромбическая структура кристаллической решетки, выявлено под влияние амидов 3-О-АГЛК с пипиридином, сложных эфиров с изопропилцитизином на дыхание и фосфорное окисление митохондрий (Mx) при токсическом гепатите (*in vivo*), улучшение функциональных и метаболических показатели Mx в печени животных.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что синтезированные новые амиды (амиды 3-О-АГЛК, полученные с о-метиланилином, п-метиланилином, п-аминоазобензолом, анилином и

сложный эфир 3-О-АГЛК, полученный с лупинином) проявляют ингибирующую активность по отношению к мембране митохондрий печени крыс Ca^{2+} - зависимого РТР, амиды 3-О-АГЛК с анилином, м-нитроанилином, о-гидроксианилином и сложные эфиры, полученные с лупинином и пропиловым спиртом, проявляют сильное ингибирующее действие, амид 3-О-АГЛК с пиперидином, сложные эфиры с изопропилцитизином, этилцитизином способствует восстановлению и нормализации функции печеночного Мх при ТГ (*in vivo*). Результаты исследования послужат основой созданию новых эффективных препаратов на основе производных тритерпеновых кислот.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по синтезу и биологической активности новых производных глицирретовой кислоты:

кристаллическая структура 1 нового полученного химического соединения (N-(цитизил)-3- β -ацетил-11-оксоolean-12-en-H-18 β -H-30-амид) внесена в кристаллографическую базу данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/> Ref. Cod: VALQAB). В результате появилась возможность использовать представленную информацию при синтезе аналогичных соединений, при описании их структуры;

опубликованные научные результаты по синтезу производных глицирретовой кислоты изучению их физико-химических свойств и биологической активности процитированы в зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором: (Arabian Journal of Chemistry 2016, V.9, No.3, 390-399, WoS, IF=4.553; International Journal of Molecular Sciences 2022, V.23, No11803, 1-29 WoS, IF=5.6; Chemical Reviews 2014, V.114, No.1, 712–778, WoS, IF=46.568). В результате это позволило специалистам получить дополнительную информацию по синтезу и определению структуры производных глицирретовой кислоты.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и обсуждены на 3 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 7 статей в научных изданиях рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD) ОАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан, в том числе 4 в зарубежных (Scopus и Web of Science) и 3 в республиканских журналах.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, 4 глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обосновывается актуальность и необходимость темы, описываются цели и задачи, объекты и предметы

исследования, указывается соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются его научная новизна и практические результаты, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрывается теоретическая и практическая значимость, даны выводы о перспективах внедрения результатов исследований в практику и приведены данные по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации, озаглавленная «**Тритерпеновые кислоты и их биологическая активность**» посвящена анализу литературы, в которой представлен анализ источников, приведенных в литературе о растении солодка, способах получения ГК, его солей и ГлК, его производных, их структуре и биологической активности, придающих ему лечебные свойства. В конце главы приводятся общие выводы по главе.

Вторая глава диссертации «**Синтез новых производных ГлК и исследование их свойств**» посвящена анализу физико-химических свойств, спектральных данных всех полученных новых производных. Известными методами из корня солодки получали ГК, МАСГК и ГлК, из ГлК синтезировали 3-О-АГлК и его хлорангидрид. На основе полученного хлорангидрида 3-О-АГлК синтезирован ряд амидов, сложных эфиров и определены их физико-химические величины (табл.1). Строение синтезированных веществ исследовали методами УФ -, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. Синтезированы амиды 3-О-АГлК с некоторыми гетероциклическими аминами. Структуры полученных амидов изучались на основе методов УФ-, ИК -, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Синтез ряда аминов 3-О-АГлК (бензиламин, 2-метиланилин, 4-метиланилин, анилин, 2-хлоранилин, 3,4-дихлоранилин, 2-нитроанилин, 3-нитроанилин, 4-нитроанилин, 2-гидроксианилин, 2-аминобензойная кислота, 2-аминопиридин, 4-аминопиридин, 4-аминоазобензол, 1-аминонафталин, 4-аминоантипирин) и амидов проводился по следующей схеме.

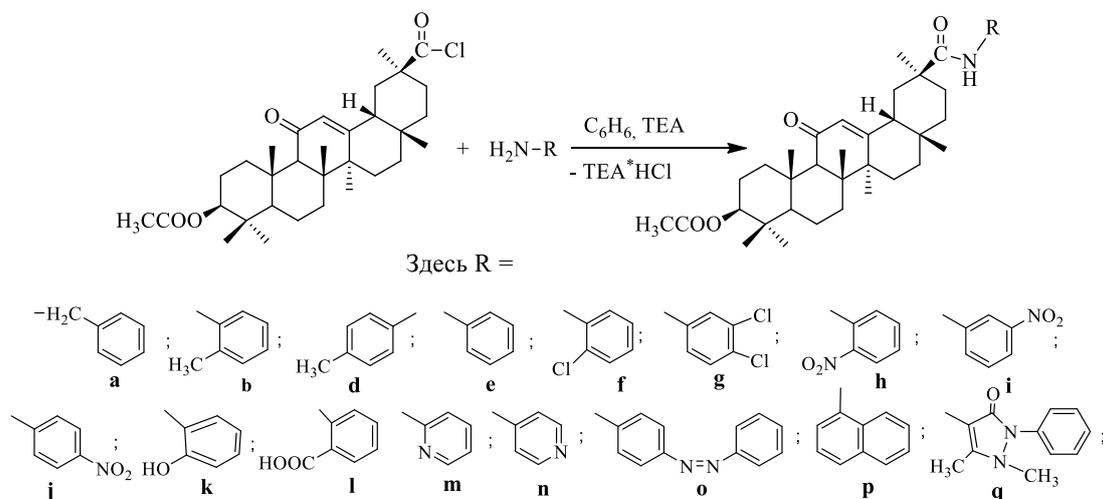


Схема 1. Общая схема синтеза амидов 3-О-АГлК

Таблица 1

Некоторые физико-химические величины синтезированных амидов 3-О-АГЛК

№	Шифр (AXD-)	R-	Брутто формула	M _r	Т.плавл., °С	R _f , (система)	Выход, %
1	3.27	a	C ₃₉ H ₅₅ O ₄ N	601	179-184	0,62(3)	89,1
2	3.42	b	C ₃₉ H ₅₅ O ₄ N	601	256-260	0,78(3)	70,7
3	3.47	d	C ₃₉ H ₅₅ O ₄ N	601	180-182	0,65(3)	74,9
4	3.25	e	C ₃₈ H ₅₃ O ₄ N	587	163-167	0,76(3)	80,9
5	3.49	f	C ₃₈ H ₅₂ O ₄ NCl	621	278-281	0,88(4)	83,7
6	3.48	g	C ₃₈ H ₅₁ O ₄ NCl ₂	656	171-173	0,75(3)	64,2
7	3.24	h	C ₃₈ H ₅₂ O ₆ N ₂	632	280-282	0,74(4)	64,1
8	3.7	i	C ₃₈ H ₅₂ O ₆ N ₂	632	230-232	0,86(2)	69,1
9	3.22	j	C ₃₈ H ₅₂ O ₆ N ₂	632	192-196	0,75(3)	71,4
10	3.50	k	C ₃₈ H ₅₃ O ₅ N	603	248-250	0,76(4)	91,2
11	3.21	l	C ₃₉ H ₅₃ O ₆ N	631	316-318	0,77(3)	78,4
12	3.6	m	C ₃₇ H ₅₁ O ₄ N ₂	587	198-202	0,61(2)	86,7
13	3.5	n	C ₃₇ H ₅₁ O ₄ N ₂	587	284-288	0,65(2)	68,4
14	3.18	o	C ₄₄ H ₅₇ O ₄ N ₃	691	268-270	0,86(3)	80,3
15	3.23	p	C ₄₂ H ₅₅ O ₄ N	637	198-202	0,68(3)	82,4
16	3.19	q	C ₄₃ H ₅₉ O ₅ N ₃	697	294-296	0,83(2)	80,1

Системы: [2]- хлороформ:метанол (5:1); [3]- хлороформ:метанол (7:1); [4]- хлороформ:метанол (10:1)

Структура синтезированных амидов анализировалась на основе ряда спектроскопических методов (УФ-, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопия). Из литературы известно, что в УФ-спектре ГЛК максимум поглощения проявляется при 256 нм, что характерно для электронных переходов n→π*, которые относятся к сопряженной с карбонильной группой двойной связи в кольце «С» молекулы ГИК. В УФ-спектре амида AXD-3.27 максимум поглощения наблюдался при 253 нм. Об этом свидетельствует частичное проявление «гипсохромного» сдвига в УФ-спектре полученного амида.

ИК-спектры синтезированных амидов изучались путем сравнения со спектрами исходных веществ. Для этого необходимо будет рассмотреть линии поглощения, соответствующие основным характеристическим частотам колебаний в ИК-спектре 3-О-АГЛК: при 3308 см⁻¹ наблюдаются линии поглощения, соответствующие валентным колебаниям группы ОН в состоянии С-30, а при 1704 см⁻¹ его карбонильной группы. Кроме того, при 1727 см⁻¹ проявляются линии поглощения, соответствующие валентному колебанию карбонильной группы в положении С-3 молекулы 3-О-АГЛК.

В ИК-спектре амида AXD-3.27 наблюдались следующие полосы поглощения: отсутствие в ИК-спектре амида полосы поглощения, характерной для валентного колебания ОН связи у атома С-30 в области 3308 см⁻¹ исходного вещества 3-О-АГЛК, наличие линии поглощения, характерной для валентного колебания звена NH при 3359 см⁻¹, также из-за образования амидной связи в ИК-спектре 3-О-АГЛК наблюдалось в области 1703 см⁻¹ проявление характерных полос поглощения валентных колебаний связи С=О

вместе с полосой поглощения, относящейся к валентному колебанию группы C=O ацетильной группы атома С-3 в области 1727 см⁻¹ указывает на образование амидной связи, тогда как в ИК-спектре амида наблюдение полос поглощения, относящихся к валентным и деформационным колебаниям, характерным для ароматического кольца бензильного радикала в областях 1519 см⁻¹, 699 см⁻¹, согласуется со структурой амида.

Так как основу всех синтезируемых амидов составляет 3-О-АГЛК, то в спектрах ЯМР всех амидов наблюдаются резонансные сигналы, относящиеся к атомам в молекуле 3-О-АГЛК, при этом наблюдаемые новые сигналы в спектрах отличаются друг от друга наблюдаемостью и расположением резонансных сигналов, характерных для структуры исходного амина, участвовавшего в синтезе амида.

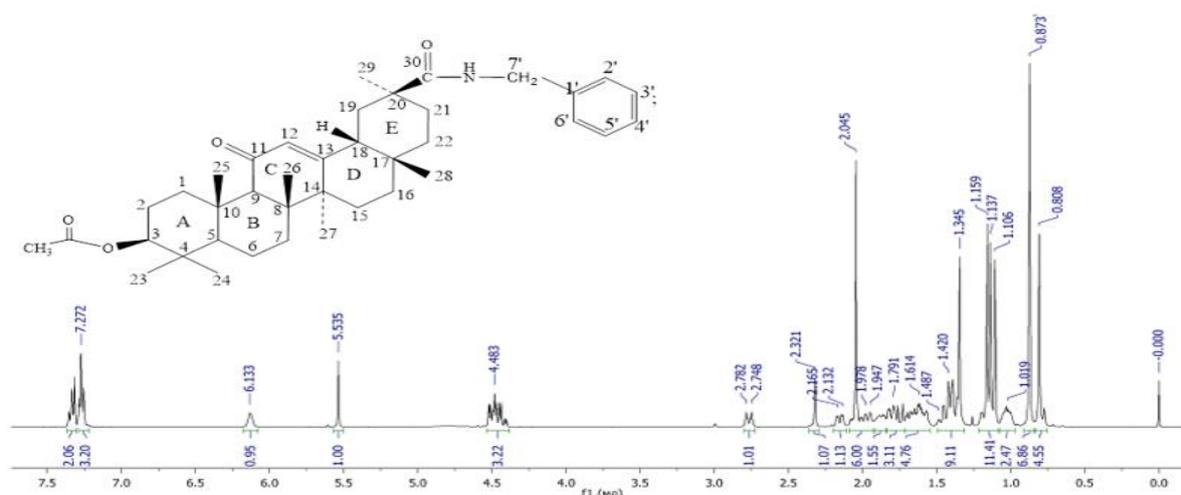


Рис.1. ¹H ЯМР спектр амида AXD-3.27

Например, в спектре ¹H ЯМР амида 3.27 протон атома углерода С-12 (H12) в области слабого поля - 5,54 м.д. показал резонансный сигнал в виде синглета. Осевой протон (H_а) атома углерода С-3 находится под действием постоянной вицинального спин-спина протонов соседнего атома углерода (С-2), поэтому при 4,49 м.д. наблюдается дуплетно-дуплетный резонансный сигнал.

Экваториальный протон в атоме углерода С-1 перемещается из сильной области поля в слабую под действием дезэкранирующего свойства карбонильной группы в атоме С-11 и при 2,76 м.д. (1 = 13,6, 3,6 Гц), который проявляет резонансный сигнал в случае несимметричного дублета. в ¹H ЯМР спектре при 2,32 м.д. сигнал, резонирующий в синглетном состоянии в соответствии со структурой молекулы, принадлежит протону атома С-9 (H9), который не имеет близкого спин-спинового эффекта. Протоны метильной группы ацетильного радикала имеют синглетную форму при 2,06 м.д. дают резонанс. Резонансные сигналы протонов метильных групп в молекуле отражаются в сильном поле спектра (0,81-1,35 м.д.).

Особенностью спектра является то, что; в области 4,49 м.д. (2H, дд., J=14,6, 5,5, 5,7, H-7') появляются резонансные сигналы в виде дублета-дублета протонов метиленовой (-CH₂-) группы, связывающей ароматическое кольцо с

амидной группой, протоны в ароматическом кольце дают сигнал в области 6,8 -7,2 м.д. в виде мультиплета, а также протон в амидной связи (-CO-NH-) (1H, д.д., J =5,7, 5,5 NH) характеризуется образованием резонансных сигналов в виде дублетов-дублетов в широком диапазоне.

Для протонов атома С-29 характерен сдвиг до области слабого поля 1,30 м.д., по природе введенных радикалов этот сигнал в спектре ^1H ЯМР при 1,24-1,30 м.д. дает резонанс. Спектры ^1H ЯМР синтезированных амидов так-же отражали ароматические протоны и резонансные сигналы групп, которые заменили ароматические протоны. Протон амидной группы (CO-NH-) проявляет резонансный сигнал в области 6,13-11,59 м.д. спектра ^1H ЯМР в зависимости от природы ароматического амина. В спектре ^{13}C ЯМР вещества AXD-3.27 основными характеристическими сигналами являются: сигнал атома углерода С-30 3-О-АГЛК наблюдается при 181,59 м.д., в то время у AXD-3.27 наблюдается в области 175,75 м.д.

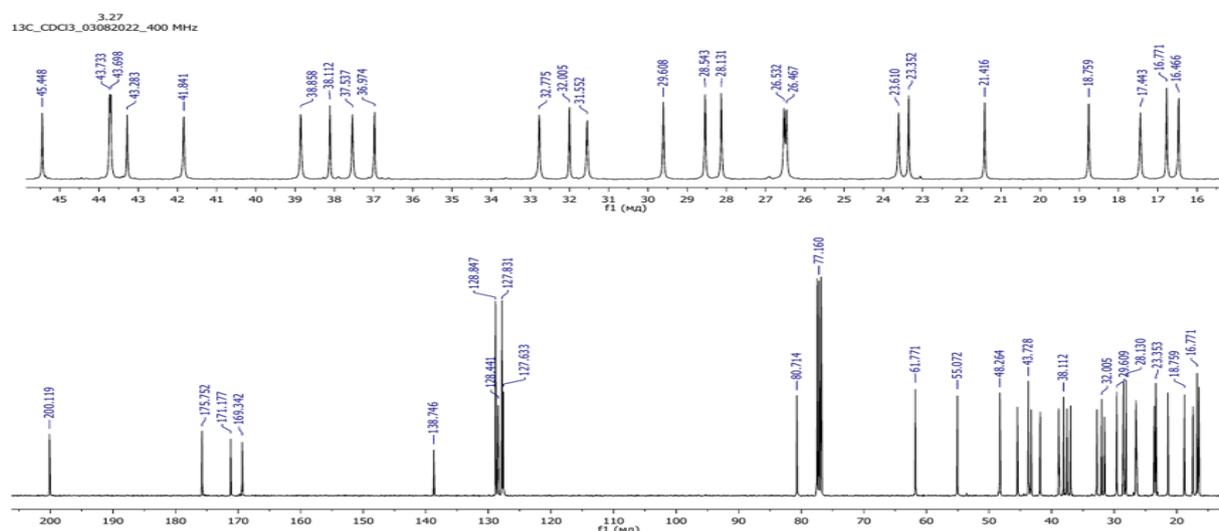


Рис.2. ^{13}C ЯМР спектр вещества AXD-3.27

Введение электронодонорных групп вызвало химические сдвиги в сторону сильного поля. В спектре ^{13}C ЯМР амида AXD-3.27 сигнал углерода в метиленовой (-CH₂-) группы, связывающей ароматическое кольцо с амидной группой, проявляется при 43,73 м.д. , а сигналы углеродов С-1', С-2', С-3', С-4', С-5', С-6' дают сигналы в области 138,75 (С-1'), 127,83 (С-2'), 128,85 (С-3'), 127.63(С-4'), 128.85 (С-5'), 127.83 (С-6') м.д. соответственно.

С целью более полного изучения структуры синтезированного амида были проведены анализы методом масс-спектрометрии.

В результате масса молекулярного иона, характерная для вещества AXD-3.27, оказалась равной 602,4340 m/z. Однако то, что при 1203,8631 m/z наблюдалась также масса молекулярного иона, принадлежащего димерной форме этого амида, свидетельствует о том, что было синтезировано вещество, соответствующее структуре амида AXD-3,27.

Синтез амидов 3-О-АГЛК с вторичными аминами. В ходе нашего исследования мы осуществили синтез амидов 3-О-АГЛК с вторичными аминами (схема 2). Синтез этих амидов также проводился на основе вышеуказанных

методов синтеза амидов 3-О-АГЛК с первичными аминами. Некоторые физико-химические величины полученных амидов приведены в таблице 2.

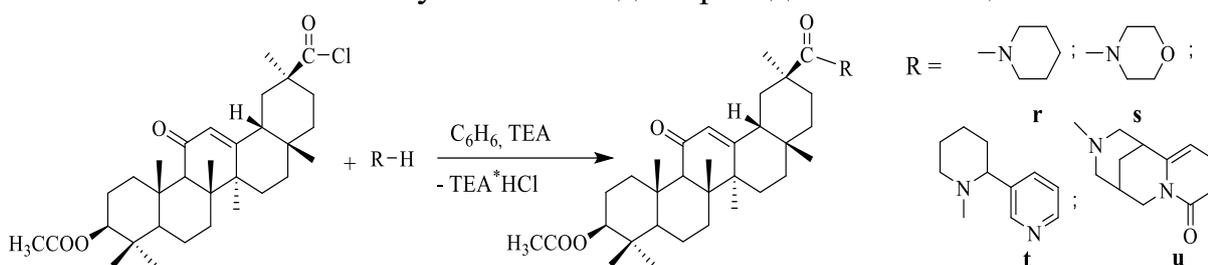


Схема 2. Схема синтеза амидов 3-О-АГЛК с вторичными аминами

Таблица 2

Некоторые физико-химические величины синтезированных амидов

№	Шифр AXD	R-	Брутто формула	M_r	Т.плавл., °C	$R_f(c)$	Выход, %
1	3.37	r	$C_{37}H_{57}O_4N$	579	236-240	0,67(2)	81,2
2	3.38	s	$C_{36}H_{55}O_5N$	581	230-234	0,84(3)	83,5
3	3.39	t	$C_{42}H_{60}O_4N_2$	656	232-234	0,56(4)	74,7
4	3.40	u	$C_{43}H_{50}O_5N_2$	674	246-249	0,62(4)	78,9

Системы: [2]- хлороформ:метанол (5:1); [3]- хлороформ:метанол (7:1); [4]- хлороформ:метанол (10:1)

При доказательстве химической структуры полученных амидов использовались методы 1H , ^{13}C ЯМР и ИК-, УФ-спектроскопии. Спектры 1H ЯМР синтезированных амидов в основном характеризуются сигналами, специфичными для спектра 1H ЯМР 3-О-АГЛК, которые отличаются друг от друга резонансными сигналами, специфичными для радикалов, связанных с карбоксильной группой.

В УФ-спектре вещества AXD-3.37 максимум поглощения проявлялся при 251 нм, и в этом случае поглощение в УФ-спектре вещества AXD-3.37 проявлялось при частичном «гипсохромном» сдвиге по сравнению с максимумом поглощения (256 нм), характерном для электронных переходов $n \rightarrow \pi^*$, принадлежащих сопряженной двойной связи с карбонильной группой в кольце «С» молекулы ГЛК.

ИК-спектры синтезированных амидов изучались путем сравнения со спектрами исходных веществ. Для этого необходимо будет рассмотреть полосы поглощения, соответствующие основным характеристическим частотам колебаний в ИК-спектре 3-О-АГЛК: в области 3308 см^{-1} наблюдается полоса поглощения группы ОН в состоянии С-30, а при 1704 см^{-1} наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям его карбонильного основания. Кроме того, в 1727 см^{-1} проявляются полосы поглощения, соответствующие валентному колебанию карбонильной группы в положении С-3 молекулы 3-О-АГЛК.

Отсутствие в ИК-спектре вещества AXD-3.37 полосы поглощения в области $3500\text{-}3000 \text{ см}^{-1}$, а также смещение полосы поглощения в сторону

слабого поля с 1703 см^{-1} до 1633 см^{-1} , относящиеся к валентному колебанию связи $\text{C}=\text{O}$ у атома $\text{C}-30$ при переходе от 3-О-АГЛК к амиду, подтверждает образование вторичного амида, соответствующего структуре вещества AXD 3.37. Кроме того, наличие в ИК-спектре амида полос поглощения, относящихся к валентным колебаниям соединения $\text{C}=\text{O}$ в ацетильной группе, связанного с атомом $\text{C}3$ при 1722 см^{-1} , а также валентных колебаний соединения $\text{C}=\text{O}$ в атоме $\text{C}11$ при 1653 см^{-1} свидетельствует о соответствии этой формулы строению вещества AXD-3.37.

В ^1H ЯМР-спектре вещества AXD-3.37 аксиальный протон $\text{H}_{2\text{A}}$ пиперидильной группы пиперидинового кольца в результате анизотропного действия в слабом поле при 3,54, 3,58 (2H, дт, H-2', $J = 13.3, 5.4$) м.д. проявляет резонансные сигналы. Другая пара протонов $\text{H}_{6\text{e}}$ и $\text{H}_{6\text{a}}$, находящаяся в α -положении относительно атома азота, в области 3,54, 3,58 (2H, дт, H-6', $J = 13,3, 5,4$) м.д. проявляет соответствующие резонансные сигналы. Сигналы других протонов в пиперидиновом кольце находятся в области сильного поля спектра (1,55 (2H, м, H-3'), 1,65 (2H, м, H-4'), 1,55 (2H, м, H-5') м.д.).

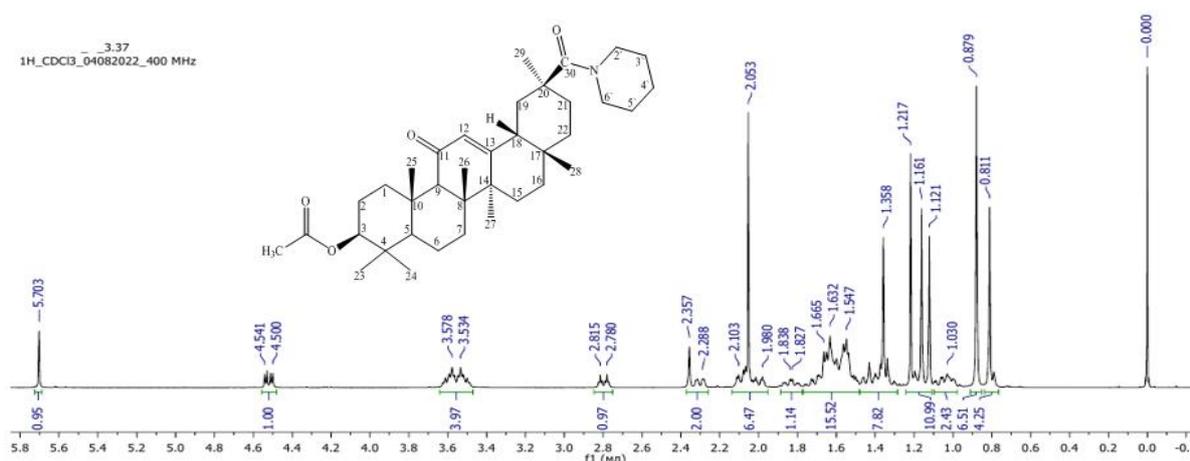
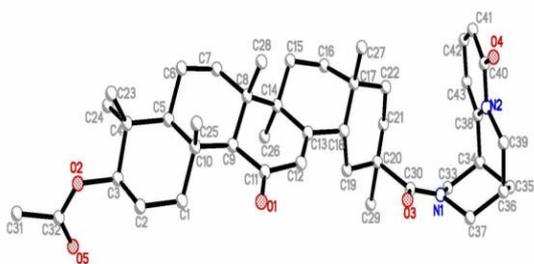


Рис.3. ^1H ЯМР спектр вещества AXD-3.37

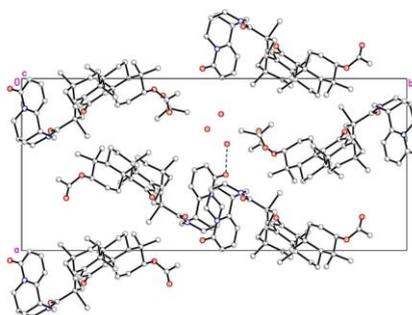
Из приведенных выше значений химических сдвигов видно, что значения химических сдвигов протонов CH_2 , расположенных в α -положении относительно азота в амидной связи, составляют 1,0-1,5 м.д. относительно исходных аминов.

Сигналы протонов метильной группы ацетильного радикала при 2,05 м.д. наблюдаются в виде синглетов. Резонансные сигналы протонов метильных групп в молекуле находятся в сильном поле спектра (0,81-1,37 м.д.). Протон атома углерода $\text{C}-12$ ($\text{H}12$) находится в области слабого поля 5,7 м.д. проявляет резонансный сигнал в виде синглета. Аксиальный протон в атоме углерода $\text{C}-3$ находится под действием постоянной вицинального спин-спина протонов соседнего H_α ($\text{C}-2$) атома углерода в области 4,52 м.д. и проявляется в виде дублет-дублетного резонансного сигнала. Поскольку это амид вторичного амина, в спектре не наблюдалось сигналов, специфичных для протона амидной связи.

В ^{13}C ЯМР-спектре вещества AXD-3.37 основными характеристическими сигналами являются: сигнал атома углерода C-30 вещества AXD-3,37, которая наблюдается при 173,74 м.д. Поскольку включена насыщенная кольцевая группа, этот химический сдвиг мог быть перенесен в сторону более сильного поля по сравнению с сигналом углерода C-30 в 3-О-АГЛК. Сигналы большинства атомов углерода в молекуле наблюдались на стороне сильного поля. Кроме того, сигналы атомов углерода C-2', C-3', C-4', C-5', C-6 'в пиперидиновом кольце наблюдаются 46.63 (C-2'), 26.41 (C-3'), 24.80 (C-4'), 26.41 (C-5'), 46.63 (C-6') соответственно. Среди амидов 3-О-АГЛК, полученных со вторичными аминами, стоит выделить амид (AXD 3.40), полученный с цитизинном. Причина в том, что AXD 3.40 амид образует монокристалл в системе ацетон-вода. Проведен рентгеноструктурный анализ полученного монокристалла. Кристаллическая структура этого соединения включает сольватные молекулы ацетона и воды. На 1 молекулу амида AXD 3.40 на небольшую независимую единицу кристалла приходилось одна молекула ацетона и две молекулы воды. Поскольку молекула-хозяин не имеет протонных донорных групп, можно сделать вывод, что молекула ацетона не взаимодействовала с ней через водородную связь, поэтому она будет нерегулярно располагаться в 2 разных (как доминантный и минорный компоненты) состояниях (0,70 и 0,30 соответственно). Одна из молекул воды с молекулой амида AXD 3.40 образует водородную связь длиной 2,72 Å (O1W-N...O4), другая молекула воды будет связана в кристалле силами Ван-дер-Ваальса (рис.4).



Формула строения вещества AXD 3.40



Кристаллическая структура вещества AXD 3.40

Рис.4. Структурные формулы вещества AXD 3.40, полученные в РСА

Как видно из структуры кристалла, даже после введения молекул воды и ацетона структура находится в довольно рыхлом состоянии (плотность составляла всего 1,10 г/см³). Полученные результаты были включены в Кембриджскую базу данных кристаллографии (Ref: Cod VALQAB).

В случае С30 3-О-АГЛК был синтезирован вышеуказанный ряд амидов, а также изучены некоторые их физико-химические величины и спектральные характеристики. Еще одной из задач данной диссертационной работы как непрерывного продолжения тех же модификаций является синтез сложных эфиров 3-О-АГЛК со спиртами, аминспиртами и некоторыми алкалоидами

различной природы в состоянии С-30 и исследование их структур, биологической активности. При синтезе сложных эфиров 3-О-АГЛК использовался хлорангидридный метод, как и при синтезе амидов, описанных выше. Синтезированы сложные эфиры 3-О-АГЛК с рядами спиртов и определены некоторые их физико-химические величины, а также исследованы их структуры спектроскопическими методами. Синтез сложных эфиров 3-О-АГЛК со спиртами, аминоспиртами и алкалоидами проводился по следующей общей схеме реакции.

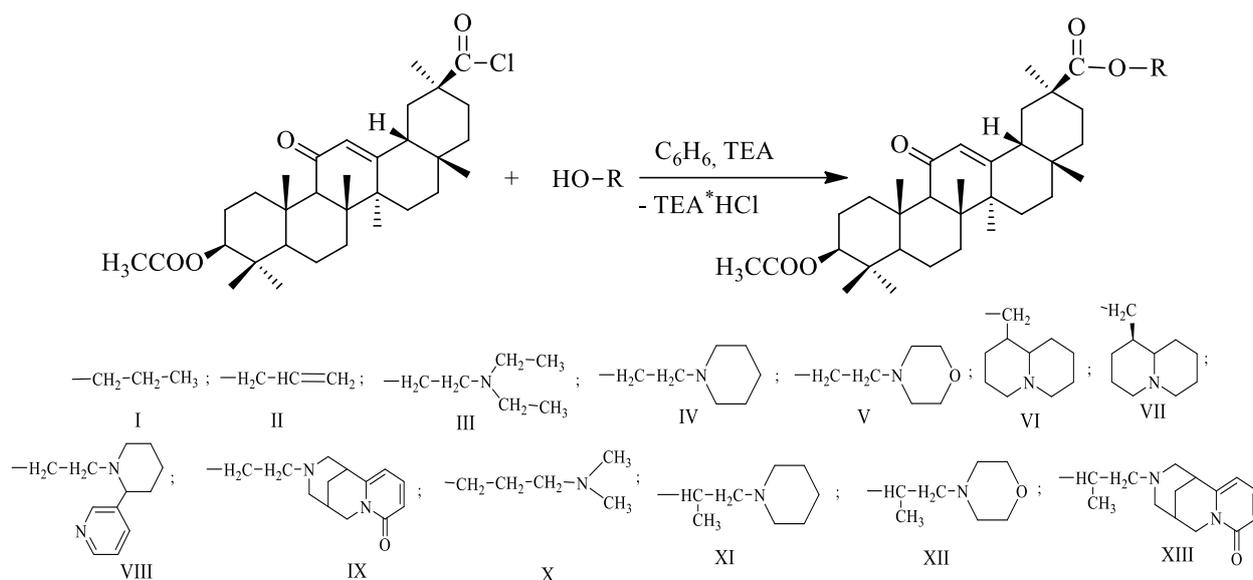


Схема 3. Схема синтеза некоторых сложных эфиров 3-О-АГЛК

Таблица 3

Некоторые физико-химические величины синтезированных сложных эфиров

№	Шифр AXD	R-радикал	Брутто формула	M _r	Т.плавл, °С	R _f , (система)	Выход, %
1	3.34	I	C ₃₅ H ₅₄ O ₅	554	290-294	0,67(3)	83,9
2	3.35	II	C ₃₅ H ₅₂ O ₅	550	262-264	0,89(3)	81,8
3	3.33	III	C ₃₈ H ₆₁ O ₅ N	611	170-174	0,64(3)	84,3
4	3.14	IV	C ₃₉ H ₆₁ O ₅ N	623	162-166	0,58(2)	83,4
5	3.10	V	C ₃₈ H ₅₉ O ₆ N	625	218-220	0,75(2)	84,1
6	3.4	VI	C ₄₂ H ₆₅ O ₅ N	663	232-234	0,67(2)	87,7
7	3.9	VII	C ₄₂ H ₆₅ O ₅ N	663	253-255	0,68(2)	80,1
8	3.12	VIII	C ₄₄ H ₆₄ O ₅ N	700	208-210	0,81(2)	75,5
9	3.13	IX	C ₄₅ H ₆₄ O ₆ N ₂	728	278-281	0,68(3)	76,3
10	3.30	X	C ₃₇ H ₅₉ O ₅ N	597	160-164	0,59(3)	76,2
11	3.11	XI	C ₄₀ H ₆₃ O ₅ N	637	210-212	0,73(2)	79,3
12	3.17	XII	C ₃₉ H ₆₁ O ₆ N	639	204-206	0,74(4)	81,4
13	3.15	XIII	C ₄₆ H ₆₆ O ₆ N ₂	742	296-298	0,66(3)	72,7

Системы: [2]- хлороформ:метанол (5:1); [3]- хлороформ:метанол (7:1); [4]- хлороформ:метанол (10:1)

Структуры синтезированных сложных эфиров исследовались методами УФ-, ИК-, и ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии.

При исследовании ИК-спектров сложных эфиров по сравнению с ИК-спектром исходного вещества (3-О-АГЛК) было показано, что характерные для валентных колебаний связи О-Н у атома С-30, наблюдаемые в области 3308 см^{-1} в ИК-спектре 3-О-АГЛК полосы поглощения не наблюдаются в спектре сложного эфира, а также смещение полосы поглощения, характерной для валентных колебаний связи С=О у атома С-30 от 3-О-АГЛК к сложному эфиру в сторону сильного поля с 1701 см^{-1} до 1721 см^{-1} подтверждает образование сложноэфирного звена, в спектре сложного эфира при 2810 см^{-1} , 2760 см^{-1} появление характерных для валентных колебаний полос поглощения связей С-Н, принадлежащих транс-хинолизидиновому кольцу, соответствует структуре сложного эфира АХД 3.4.

Для всех этих сложных эфиров характерно наличие в спектрах ЯМР резонансных сигналов, характерных для содержащегося в них фрагмента 3-О-АГЛК. Значения химического сдвига этих сигналов будут зависеть от структуры спиртов, входящих в С-30 состоянии 3-О-АГЛК при переходе от одного сложного эфира к другому.

В области химического сдвига при 4,1-4,4 м.д. ^1H ЯМР-спектра люпинил-3-О-ацетокси-18 β -Н-глицирретата наблюдается мультиплетный сигнал со сложной структурой, принадлежащий протонам метилена в -О-СН₂- группе. Основная причина, по которой эти протоны имеют резонансный сигнал сложной структуры, заключается в том, что под действием асимметричного центра кольца лупинина протоны метилена имеют неэквивалентный характер. В области 2,8 м.д. спектра дающий резонанс сигнал в виде широкого дублета ($J=10,5$) относится к протонам, расположенным в α -положении относительно атома азота в кольце лупинина, а также к экваториальным протонам Н10_е. Оставшиеся протоны хинолизидинового фрагмента вызывают усиление интенсивности сигналов в "метиленовом" поле напряжения спектра. Анализ спектров ^1H ЯМР синтезированных выше сложных эфиров полностью подтверждает их химическое строение.

Также важно отметить, что при переходе от амида к сложному эфиру в атоме С-30 резонансные сигналы протонов атома С-29 смещаются в сторону сильного поля до 1,11 м.д.. Атомарные протоны С-25 и С-27 при 1,11 м.д. образуют синглетные сигналы шестипротонные, протоны атомов С-23, С-24, С-28 при 0,85 м.д. образуют девятипротонный синглетный сигнал.

В качестве вывода можно сказать, что в данной научно-исследовательской работе был осуществлен синтез производных ГЛК по карбоксильной группе. При этом сначала синтезировались амиды и сложные эфиры хлорангидридным методом по карбоксильной группе с защитой группы ОН в С-3 состоянии, а также определялись их структуры, спектральные свойства.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «Биологическая активность производных глицирретовой кислоты» анализируется

зависимость биологической активности всех полученных веществ от структуры. Выявлены мембраноактивные свойства сложных эфиров и амидов 3-О-АГЛК, синтезированных с некоторыми гетероциклическими и содержащими алкалоидный остаток аминами и аминокспиртами. Эта научно-исследовательская работа была выполнена в сотрудничестве с группой ученых из Института биоорганической химии АН РУз (Салахутдинов Б.А., Далимов Д.Н., Арипов Т.Ф).

Изменение значений T_p для группы соединений АХД-3.40, АХД-3.13, АХД-3.15, сохраняющих остаток цитизина, дало интересный результат, заключающийся в том, что увеличение концентрации АХД-3,40 в соединении не оказывает заметного влияния на температуру основного фазового перехода T_p , хотя при введении этиленовых и изопропиловых мостиков в соединениях АХД-3.13, АХД-3.15 значение T_p заметно падает. С другой стороны, свойства мембранной активности соединений зависят от природы радикала, связанного с 3-О-АГЛК, а также можно сделать вывод, что увеличение гидрофобности группы, удлинение радикальной цепи является причиной увеличения мембранной активности соединения.

Влияние синтезированных веществ на состояние Ca^{2+} - зависимых мегаканалов (РТР) мембраны митохондрий, а также на процесс ПОЛ изучались сотрудниками Института биофизики и биохимии под руководством д.б.н., профессора М.И.Асрарова, в сотрудничестве с д.б.н. Н.А.Эргашевым, к.б.н. И.Н. Чулиевым.

При изучении активности ингибирования производными 3-О-АГЛК мембран митохондрий печени крыс Ca^{2+} -зависимого РТР в концентрациях 50 и 100 мкм амиды 3-О-АГЛК, полученные с помощью о-метиланилина, п-метиланилина, п-аминоазобензола, имеют размер 100 мкм, полученные амиды с анилином, о-метиланилином, п-метиланилином и сложный эфир, полученный с лупинином, проявляет хорошее ингибирующее действие при концентрации 50 мкм, в то время как амиды, полученные с о-хлоранилином и аминоксобензойной кислотой, не проявляют ингибирующей активности даже при 2 различных концентрациях. При изучении влияния производных 3-О-АГЛК на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в митохондриях печени крыс, амиды и сложные эфиры 3-О-АГЛК, полученные с анилином, м-нитроанилином, о-гидроксоанилином, лупинином, пропанолом-1, показали относительно сильное ингибирующее свойство в процессе ПОЛ.

Были проведены исследования (в экспериментах *in vivo*) для изучения респираторного и ОФ Мх воздействия производных 3-О-АГЛК (АХД 3.6, АХД 3.15 и АХД 3.13) на печень отравленных животных. Эксперименты показали, что в печени животных группы ТГ частота фосфорилирования дыхания Мх снижалась в среднем на 12% во время окисления глутамата малата. Во время окисления НАД -зависимых субстратов наблюдалось значительное снижение коэффициентов контроля дыхания (ДК) и АДФ/О на 49% и 31%

соответственно. Определение острой токсичности синтезированных производных 3-О-АГЛК проведено заведующим лабораторией фармакологии и скрининга БФМ Института биоорганической химии АН РУз к.б.н., с.н.с. Н.А.Тагайалиевой. Когда результаты однократного введения веществ, синтезированных на основе 3-О-АГЛК, в желудок мышей в дозе 5000 мг/кг были классифицированы в соответствии с ОЭСР, было обнаружено, что эти образцы относятся к почти нетоксичному классу VI химических веществ ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Экспериментальная часть**» представлены объекты проведенных исследований, использованные инструменты и оборудование, методы извлечения и очистки ГК, МАСГК из технического ГК, методы синтеза ГЛК, 3-О-АГЛК и его амидов, сложных эфиров.

ВЫВОДЫ

1. Синтезировано 20 новых амидов 3-О-АГЛК с некоторыми ароматическими, гетероциклическими первичными и вторичными аминами, определены их физико-химические величины, подтверждены химические структуры методами УФ-, ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. При этом в ^1H ЯМР-спектре амидов, полученных с первичными аминами, протонные сигналы амидной связи наблюдаются в пределах 6,13-11,5 м.д.. В спектре амидов, полученных с вторичными аминами, значения химического сдвига протонов CH_2 , находящихся в α -положении относительно азота в амидной связи, смещены в сторону более слабого поля на 1,0-1,5 м.д. относительно исходных аминов.

2. Синтезировано 13 новых сложных эфиров 3-О-АГЛК с рядом алифатических и гетероциклических аминок спиртов, полученные соединения охарактеризованы физико-химическими величинами, химическое строение которых подтверждено методами УФ-, ИК-, ^1H ЯМР-спектроскопии, показано проявление резонансных сигналов протонов метиленовой группы, связанных со сложноэфирной группой в спектре ^1H ЯМР в области 3,8 -4.11 м.д.

3. Получен монокристалл амида 3-О-АГЛК с помощью алкалоида цитизина, методом РСА определена его кристаллическая структура, согласно анализу сингонии кристаллов, показана его ромбическая структура, а также внесен в Кембриджскую кристаллографическую базу данных с помощью Ref: Cod VALQAB.

4. При изучении влияния синтезированных производных 3-О-АГЛК на двухслойные мембранные модели было установлено их частичное или полное проникновение в мембранный гидрофобный домен и показано, что увеличение гидрофобности молекулы, а также удлинение ее радикальной цепи обуславливают повышение мембранной активности соединений.

Исследование острой токсичности производных 3-О-АГлК показало, что они относятся к классу VI почти нетоксичных соединений ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

5. При изучении мембранной активности синтезированных веществ было показано, что вещества AXD-3.6, AXD-3.15, AXD-3.13, AXD-3.25, AXD-3.7, AXD-3.50, AXD-3.4, AXD-3.34 являются относительно сильными антиоксидантами, а вещества AXD-3.5, AXD-3.10 проявляют прооксидантные свойства, а также было обнаружено, что вещества AXD-3.6., AXD-3.15; AXD-3.13, стимулируют открытие Ca^{2+} зависимый РТР и ингибируют ПОЛ, а также способствует восстановлению и нормализации функции печеночного Мх при ТГ (*in vivo*).

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

GULISTAN STATE UNIVERSITY

DJURAEV ALISHER JANIKULOVYCH

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF GLYCYRRHETIC ACID
DERIVATIVES**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2024

The subject of the doctor of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.2.PhD/K637

The dissertation has been prepared at the Gulistan State University

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

Scientific supervisor:	Esanov Rakhmat PhD, senior researcher
Official opponents:	Abdulladjanova Nodira Gulomjonovna doctor of sciences in chemistry, professor Isayev Yusuf Tojmamatovich doctor of sciences in chemistry, professor
Leading organization:	National University of Uzbekistan

Defense will take place on _____ 2024 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: info@biochem.uz).

Abstract of the dissertation is distributed on «__» _____2024.
(protocol at the register No _____ dated ____ 2024).

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

N.R.Khashimova
Acting Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, D.B.Sc.

M.B.Gafurov
Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is it consists in the synthesis of new derivatives (amides, esters) of GA aglycon- GlA extracted from the composition of licorice root, and determination of their chemical structure and biological activity.

The objects of the research work 3-acetoxglycyrrhetic acid, 3-acetoxglycyrrhetic acid, chloroanhydride of 3-acetoxglycyrrhetic acid, a number of primary and secondary amines, amines with some alkaloid residues and amino alcohols were selected.

Scientific novelty of the research work:

3-O-AGlA was synthesized from GlA, its new amides (20 pcs.) were synthesized with aromatic, heterocyclic compounds and alkaloids. Their chemical structure was proven by physical research methods and some physicochemical quantities were determined;

new esters (13 pcs.) of 3-O-AGlA with a number of aliphatic and heterocyclic alcohols were synthesized, the structure of which was proven using physical research methods and determined some physicochemical quantities;

for the first time, a single crystal of the synthesized amide 3-O-AGlA with cytosine alkaloid (N-(cytosine)-3- β -acetyl-11-oxo-olean-12-ene-18 β -H-30-amide) was obtained, the chemical structure of which was determined using the X-ray diffraction method and based on crystal lattice syngonies, it was proven that the crystal lattices have an orthorhombic structure, the results were entered into the database of the Cambridge Crystallographic Data Center (Ref. cod: VALQAB).

for the first time, studies were carried out on the effect of amides obtained by 3-O-AGlA with pipyridine, esters with isopropylcytosine on respiration and on FO Mx in toxic hepatitis (TH) (*in vivo*), experiments showed that this is due to an improvement in the functional and metabolic parameters of Mx in the liver of TH animals.

Implementation of the results. Based on the scientific results obtained on the synthesis and biological activity of new derivatives of glycyrrhetic acid:

the crystal structure of 1 new chemical compound (N-(cytosine)-3- β -acetyl-11-oxo-olean-12-ene-18 β -H-30-amide) was determined and entered into the database of the Cambridge Crystallographic Data Center (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>) As a result, using the information provided in the synthesis and description of the structure of similar compounds included in the database allows;

the results of the synthesis of GlA derivatives, their structure and biological activities were used in foreign scientific publications for the synthesis and biological activities of glycyrrhetic acid derivatives (Arabian Journal of Chemistry 2016, V. 9, No. 3, 390-399, WoS, IF 4.553; International Journal of Molecular Sciences 2022, V. 23, No11803, 1-29 WoS, IF 5.6; Chemical Reviews 2014, V.114, No.1, 712–778, WoS, IF 46.568) Research results synthesis of glycyrrhetic acid derivatives and can be the basis for determining the structure.

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 112 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть, I part)

1. Джураев А.Ж., Далимов Д.Н., Камаев Ф.Г. Сложные эфиры ацетата 18β-глицирретовой кислоты на основе некоторых аминспиртов. Химия природных соединений, 1998, спец.выпуск, С.83-85 (02.00.00 №1).

2. Далимов Д.Н, Джураев А.Ж., Камаев Ф.Г. Синтез некоторых амидов 3-О-ацетил-18βН-глицирретовой кислоты//Химия природных соединений, 2001, №2, С.129-131 (02.00.00 №1).

3. Салахутдинов Б.А., Далимов Д.Н., Арипов Т.Ф., Тухфатуллина И.И., Зиятдинова Р.Х., Джураев А.Ж., Камаев Ф.Г., Изотова Л.Ю., Ибрагимов Б.Т., Мавридис И., Гиастас П. Синтез, структура и мембрано-активные свойства новых производных глицирретовой кислоты// Химия природных соединений, 2002, №3, С.209-215 (02.00.00 №1).

4. Чулиев И.Н., Камбурова В.С., Джураев А., Асраров М.И., Производные глицирретовой кислоты как модификаторы мегаканала митохондрий //Узб. биол. журн. 2004. № 3, С.35-38 (03.00.00 №5).

5. Чулиев И.Н., Камбурова В.С., Джураев А., Асраров М.И. 2-(N-цитизин)-этил-3-О-ацетил-18β-Н-глицирретат как модификатор мегаканала митохондрий // ДАН РУз. –Ташкент, 2005. - № 1. – С.41-47 (03.00.00 №6).

6. Джураев А.Ж., Матчанов А.Д., Эсанов Р.С., Чулиев И.Н., Асраров М.И. Синтез некоторых производных 3-ацетоксиглицирретовой кислоты и их влияние на перекисное окисление липидов //Узбекский химический журнал, 2022, 4-выпуск, С.66-73 (02.00.00 №6).

7. Dzhuraev A.Zh., Esanov R.S., Ganiev A.A., Bobakulov Kh.M., Abdullaev N.D., Matchanov A.D. Synthesis of new amides of 3-O-acetyl-18β-H-glycyrrhetic acid //Chemistry of Natural Compounds, Vol. 60, No. 1, January, 2024, P.80-83.DOI 10.1007/s10600-024-04259-w. (02.00.00 №1).

II bo'lim (II часть, II part)

8. Djurayev A.J., Esanov R.S., Matchanov A.D. Синтез и биологическая активность производных 3-ацетокси-18β-Н-глицирретовой кислоты на основе первичных, вторичных аминов и аминспиртов содержащих остатки алкалоидов. «Fan va ishlab chiqarish integratsiyalashuvi sharoitida kimyo texnologiya, kimyo va oziq-ovqat sanoatidagi muammolar va ularni bartaraf etish yo'llari» Xalqaro miqyosdagi ilmiy va ilmiy-texnik anjuman. Namangan, 2022 yil 3-4 iyun, Б.24-25.

9. Djurayev A.J., Esanov R.S., Matchanov A.D. Глицирризин тутган моддаларнинг кислотали гидролизи шароитларини оптималлаш.//“Товарлар кимёси хамда халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” IX Халқаро илмий--амалий конференция материаллари, Андижон, 2022 йил 15-16 сентябрь, Б.162-164.

10. Djurayev A.J., Esanov R.S., Matchanov A.D. Синтез производных глицирретовой кислоты и их влияние на перекисное окисление липидов. “Товарлар кимёси ҳамда халқ табобати муаммолари ва истиқболлари” IX Халқаро илмий-амалий конференция материаллари, Андижон, 2022 йил 15-16 сентябрь, Б.164-166.

11. Djurayev A.J., Abduqahharova.D.S. Esanov R.S. Glitsirret kislotasining lupinin asoslari bilan efirlari murakkab efirlari sintezi. // “Tabiiy birikmalar asosida resurs tejankor usullar” xalqaro ilmiy-amaliy anjuman, Guliston, 2022 yil 19-20 dekabr, Б.162-164.

12. Djurayev A.J., Taniberdiyev A.N., Matchanov A.D. Glitsirret kislotasining nitroanilinlar bilan amidlar sintezi // “Tabiiy birikmalar asosida resurs tejankor usullar” xalqaro ilmiy-amaliy anjuman, Guliston, 2022 yil 19-20 dekabr, Б.177-178.

13. Dzhuraev A.Zh., Esanov R.S., Ganiev A.A., Bobakulov Kh.M., Abdullaev N.D., Matchanov A.D. Synthesis of new amides of 3-O-acetyl-18 β -H-glycyrrhetic acid // International scientific conference. “Actual problems of the Chemistry of Natural Compounds”, Tashkent, march 15-16, 2023, P.274.

14. Juraev A.Zh., Esanov R.S., Matchanov A.D. Synthesis of esters of 3-acetoxy-18 β -H-glycyrrhetic acid with amino alcohols. Formation of psychology and pedagogy as interdisciplinary sciences: a collection scientific works of the International scientific conference. Italiya. (13 May 2024). Part 29, P.34-37.

15. Juraev A.Zh., Ergashev N.A., Esanov R.S. Synthesis and biological activity of 3-acetoxy-18 β -H-glycyrrhetic acid amides with aromatic amines. Models and methods for increasing the efficiency of innovative research: a collection scientific works of The International scientific conference (11 May 2024)-Berlin: 2024. Part 34, P.258-261.

Avtoreferat “O‘zbekiston biologiya jurnali” tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi va uning o‘zbek, rus va ingliz tilidagi matnlari mos keladi.

Bosishga ruxsat etildi: 20.09.2024-yil.
Bichimi 60x84^{1/16}, “Times New Roman”
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 2.8. Adadi: 100. Buyurtma: № 103.
Tel (99) 817 44 54.
Guvohnoma reyestr № 219951
“PUBLISHING HIGH FUTURE” OK nashriyotida bosildi.
Toshkent sh., Uchtepa tumani, Ali qushchi ko‘chasi, 2A-uy.