

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

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

“УМУМИЙ КИМЁ ВА КИМЁВИЙ ТЕХНОЛОГИЯ КАФЕДРАСИ”

Салимов Шахбоз Рамазоновичнинг

5440400- Кимё таълим йўналиши бўйича бакалавр даражасини олиш
учун “Глицирринин кислотасининг алюминийли ва калцийли
тузларини синтез қилиш” мавзусидаги

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ

Илмий раҳбар: к.ф.д.,
профессор Долимов Д.Н.

ГУЛИСТОН -2012

МУНДАРИЖА

Кириш.....

I.Боб.Адабиётлар шархи

I.1 Глицирризин кислоталари (ГК) тузилиши ва унинг айрим хоссалари

II.Боб . Олинган натижалар

II.1. Қуюқ экстрактдан глицирризин кислотасини ажратиб олиш ва унинг тузларини синтези

II.2. Глицирризин кислотаси алюминил ва калцийли тузини олиш

III.Боб. Тажриба қисм.

IV. Хулоса.....

Фойдаланилган адабиётлар.....

ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

ТГК	Техник глицирризин кислотаси
ГК	Глицирризин кислотаси
ГКМАТ	Глицирризин кислотаси моноаммонийли тузи
ГКМКТ	Глицирризин кислотаси монокалийли тузи
ИҚ	Инфрақизил
УБ	Ультрабинафша
ЯМР	Ядро магнит резонанси
ПМР	Протон магнит резонанси

Кириш

Адабиётларда Глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг айрим тузлари ноёб физик-кимёвий хусусиятларни намоён қилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган бўлиб, шулардан кимёвий модификациялаш яъни эрувчанлигига ортишига олиб келувчи кимёвий ўзгартиришларни амалга ошириш орқали, ковалент, ион-ион боғланишлар ёрдамида полимер ташувчиларга моддаларни боғлаш, кичик молекулали биологик фаол моддалар билан комплекс бирикмаларини олиш сингари. Шу билан бирга, молекуляр комплекслар ҳосил бўлиши ва уларнинг турғун ҳолатига таъсир этувчи кучлар табиатини физик-кимёвий усуллар орқали ўрганиш, организмга ноҳўя таъсирлар ҳосил қилмаслигини ўрганиш долзарб мавзулардан ҳисобланади..

Юқорида инобатга олинган ҳолда, ГК нинг тузларини синтез қилиб олиш долзарб мавзулардан бири ҳисобланади.

Ишининг мақсади: ГК сининг алюминийли ва калцийли тузларини синтез қилиш ва уларнинг айрим физик-кимёвий хусусиятларини ўрганиш.

Ушбу мақсадга етишиш учун қуйидаги вазифаларни амалга ошириш зарур:

- Glycyrrhiza glabra L- ширинмия ўсимлигини илдизини куюк экстрактидан ГКнинг ажратиб олиш.
- Ажратиб олинган ГК нинг алюминийли ва калцийли тузларини синтез қилиш.
- ГК нинг алюминийли ва калцийли тузларининг айрим физик-кимёвий хусусиятларни ўрганиш

Битирув иши тузилиши ва ҳажми: кириш, адабиётлар таҳлили, олинган натижалар таҳлили, тажриба қисми, хулосалардан иборат.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

1.1. ГК ва унинг айрим хоссалари

Ширинмия дукакдошлар оиласига мансуб бўлиб , кўп йиллик майса ўсимлик, бақувват илдиз системаси билан 50-150 см баландликка эга. Асосий илдизининг узунлиги 4-5 м. (3-расм). Ширинмия илдизи таркибида гликозидлар, кандлар, флавоноидлар, эфир мойи, Е витамини, минерал тузлар ва пектин моддаларини тутади. Ширинмия туридаги ўсимликлар ер остидаги қисмидаги илдиз ва илдизчаларида тритерпен гликозидларни йиғади. Асосий гликозидлардан бири глицирризин кислотаси ҳисобланади



Ширинмия илдизи қадимдан маълум бўлган доривор моддалардан бири

ҳисобланади. Хитой тиббиётида Ширинмия илдизи организмни ёшартирувчи женшендан кейин иккинчи доривор ҳисобланади ва қарияларга кўпроқ тавсия қилинади [1]

Ширинмия илдизи пиво ичимлигини тайёрлашда, кондитер ишлаб чиқаришда, кулинарияда ва бошқа техник мақсадларда ишлатилади.

Ўрта асрнинг шарқ тиббиётида ширинмия илдизи экстракти билан даволаш санъати Ибн Сино томонидан умумлаштирилган: ... “унинг сиқиб олинган шарбати ва илдизи тирноқхўрликда боғланади. Унинг сурмаси оловдан куйганда боғланади, сиқиб олинган шарбати эса яраларга суртма дори воситаси сифатида ишлатилади.. Ширинмия ўпка йўллари юмашатади ва уни тозалайди, у ўпка ва томоққа фойдали ва товушни тиниқлаштиради” [2].

Ширин мия ўсимлиги, асосан унинг илдизи қадимдан (4500-5000 йиллар олдин) одамзод томонидан доривор ўсимлик сифатида ишлатилиб келинмоқда. Ширин мия илдизини табобатда қўлланилиши тўғрисида қадимги шарқ халқларининг ёзма равишда қолдирган маълумотларидан кўра миз.

Ҳозирги кунда ширин мия илдизи таркиби жуда чуқур ўрганилмоқда.

Ушбу ўсимлик илдизининг асосий кимёвий компоненти глицирризин кислотаси ҳисобланади. Бу ўсимлик илдизида глицирризин кислотаси миқдори 20-24% бўлиши мумкин. Бу миқдор қатор факторларга боғлиқ. Масалан ернинг қай даражада шўрланганлигига, ўсимликнинг ёшига, ҳароратга.

Ўзбекистонда ширин мия ўсимлиги ёввойи ҳолатда минглаб гектар майдонда ўсади. Ушбу ўсимликни осонликча интродукция қилиш мумкин.

Глицирризин кислота асосида ҳозирги кунда, бир қатор дори воситалари яратилган. Шунини айтиш керакки глицирризин кислотасининг бир қатор

ажойиб физик-кимёвий хусусиятлари унинг бевосита биологик фаоллиги билан боғлиқ.

ГК ўсимликни илдизида ширин таъм берувчи калий, кальций ва магний тузлари аралашмаси ҳолида бўлади. Илдиз ва илдизчалардаги ГК микдори 2-24% атрофида бўлади, ер усти қисмида эса, гликозидни қолдиқлари учрайди холос. Баргларидаги йиғиладиган гликозидни илдизига ташилиши, дисахарид фрагментидаги глюкоза ва галактозани глюкурон кислотасига айланиши билан амалга оширилади. Илдизидаги ГК мавсумий ҳислатга эга бўлиб бир қатор факторларга боғлиқ: йил мавсумига, тупроқ турига ва ширин мия ўсадиган жойга. Ширин мия илдизи гликозиди (*Glycyrrhiza glabra*) биринчи бор Фогел томонидан 1943 йилда ажратиб олинган. 1907 йилда Чирх, Цедербург ушбу гликозидни ишқорлаб унинг глицеррет кислота деб аталувчи агликониини ажратиб олишди [1].

ГК юқори биологик фаол хусусиятига эга бўлиб унинг асосидаги бир қатор дори воситалари (ВИЧ) ОИТС га, рак касалликлари ва бошқа ретровирусларга каталитик таъсир этувчи бир қатор фермент системаларига таъсир этувчи бирикмалар борлиги аниқланган [3].

ГК ва уларни ҳосилалари асосида доир воситалари яратилишида унинг солюбилизирилаш хусусияти асосий омиллардан бири бўлиб хизмат қилади. Кўпгина дори моддалари сувда яхши эримайдиган ёки умуман эримайдиган (аспирин, индометацин ва бошқалар) ГК ва унинг тузлари иштирокида сувда эрувчан ҳолатга қтиши кўрсатилган.

ширин мия илдизи э.а. 2800 йил илгари ҳам фойдаланилган. Уни юқори нафас йўллари оғриганди, йўтал пайтида юмшатувчи ва шамоллашга қарши восита сифатида қўлланилган. Ширинмиядан ошқозон яраларини даволашда фойдаланилади. У жигар касалликларида, ўт пуфаги ва селезенкада сийдик ҳайдовчи сифатида, захарланишда гўшт ва қўзиқориндан, илон чаққанда захарланишга қарши восита сифатида қўлланилади.

Ширинмия илдизи таркибидан глицирризин кислотасини ажратиб олишнинг бир неча усуллари бўлиб, бу усуллар ўн йиллар мобайнида такомиллашиб келинмоқда. Бу усулларнинг энг кўп қўлланиладигани бу экстракция усулидир. Экстракция қилишда илдизни майдалаш керак. Қуритилган ёки ҳўл илдизни экстракция қилиш қулайми? Қандай эритувчилар ишлатилиши керак? Бу эритувчилар поляр (қутбланган) ёки нейтрал бўлиши керакми? Деган ана шундай қатор саволларга жавоб излаш натижасида глицирризин кислотасини илдиздан ажратиб олишда қатор экстрактив усуллар таклиф этилган. Масалан глицирризин кислотасини илдиздан ажратиб олиш учун аммиакли (0,25 ва 1% ли) эритма таклиф этилган. Экстракциядан олдин илдиз майдаланиб, иссиқ сув ёки сув пар (буғ) билан ишлов берилади. Сўнгра аммиакнинг 0,25 ва 1% ли сувли эритмаси билан экстракция қилинади.

Ширинмия тупрок шурланишини камайтиради, сизот сувларини пасайтиради, органик моддлар ҳосил қилиш (илдизида азот фиксация қилувчи бактериялар мавжуд) ҳисобига ер унумдорлигини оширади

Экстракцияни метанолнинг сувли эритмаси билан ҳам олиб бориш мумкин. Ундан ташқари экстракцияни дистилланган сув билан бажариш ҳам мумкин. Бу усулларда илдиз таркибидаги глицирризин кислотасининг K^+ ; Na^+ ; Ca^{2+} ; Mg^{2+} ионлари билан туз ҳолатида бўлишини бир нарса ҳисобга олиш керак. Демак глицирризин кислотасини илдиздан ажратиб олиш учун унга аввало кислота билан ишлов бериш лозим. Сўнг экстракцияни амалга ошириш мумкин.

Ширин мия илдизининг кукунини сувга бўктириб, кислород ўтказиш йўли орқали 5-6 соатда катта унум билан экстрактив моддаларни ажратиб олиш усули ҳам таклиф этилган.

Охирги пайтларда илдиздаги қатор моддаларни термик ишлов натижасида тузилиши ўзгариб кетмаслиги учун суюлтирилган CO_2 карбонат ангидрид ёки аммиакда экстракция ўтказиш таклиф этилган.

Экстрактдан глицирризин кислотасини ажратиб олиш:

Ширин мия сувли экстракти ўзида глицирризин кислотасидан ташқари қатор бошқа органик моддаларни ҳам тутати. Шунинг учун ҳам экстрактга албатта кислотавий ишлов берилади. Масалан сульфат ёки хлорид кислоталари билан ишлов бериш мумкин. Кислотавий ишлов натижасида чўкма ҳосил бўлади. Чўкма филтрланиб, ажратиб олинади ва икки-уч маротаба сув билан нейтрал муҳитгача ювилади, сўнг қурилади. Ёки чўкма қурилмасдан аммиак билан ишлов берилади ва экстракт таркибидаги глицирризин кислота уч аммонийли туз ҳолатига ўтказилади. Ҳосил бўлган уч аммонийли тузни муз сирка кислотаси муҳитида қайнатилса глицирризин кислотасининг бир ёки моноаммонийли тузига ўтилади. Моноаммонийли тузни кислотавий гидролизи натижасида нисбатан тоза глицирризин кислота олиш мумкин. Ишқорий экстрактлардан глицирризин кислотасини чўктириб, (кислотавий ишлов орқали) ажратиб олинади ва сўнг чўкмани ацетон ёки қуйи молекулали спиртлар билан экстракция қилинади.



Глицирризин кислотасини 70% ; 80-82% ; 90-95% тозалик даражасида олиш усуллари ўз ичига асосий жараён сифатида колонкали хроматография, қайта кристалланиш жараёнларини киритади. Масалан ион-алмашиниш хроматография усулини ишлатган япон олимлари анионитли колонка қўлланилиши натижасида глицирризин кислотани 92% гача олишга эришганлар.

Синтетик смолалар қўлланилиши натижасида техник глицирризин кислотадан юқори даражада тозаланган глицирризин кислотаси олинган.

Юқори даражада тозаланган глицирризин кислотани мембраналар орқали фильтрлаб тозалаш усуллари таклиф этилган.

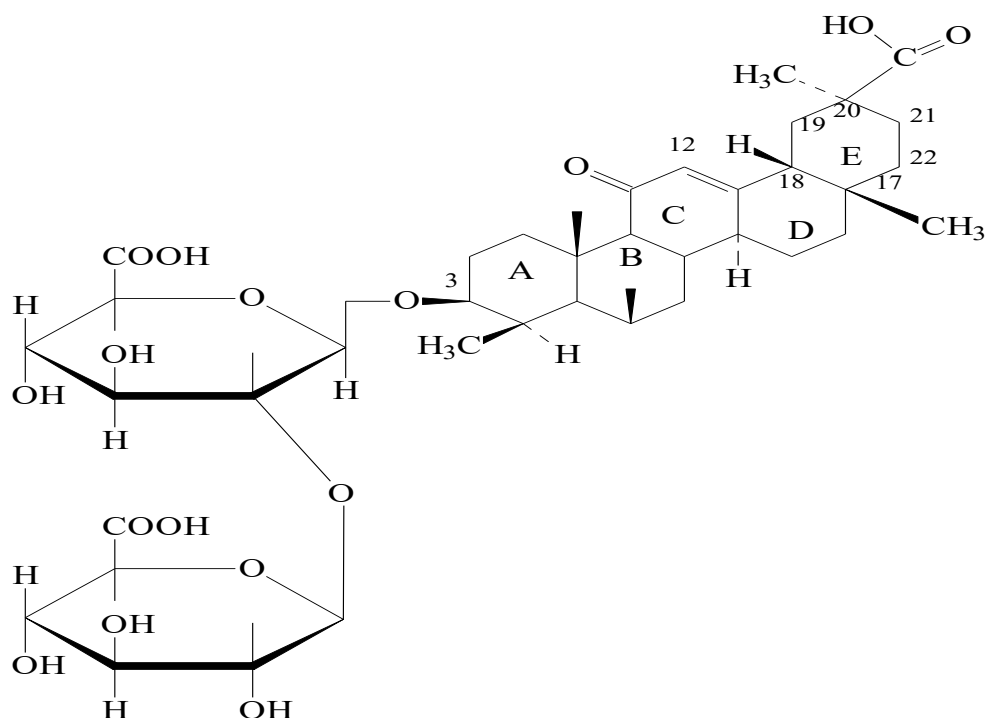
Кўпинча саноатда тозалик даражаси юқори бўлган глицирризин кислотани олиш учун унинг тузларини олиш ва қайта кристаллаш усуллари таклиф қилинади. Масалан қисман тозаланган глицирризин кислота уч аммонийли туз ҳолатига ўтказилади, сўнг моноаммонийли ҳолатга ўтказилиб, тозаланadi. Гидролиз қилиниб, глицирризин кислота ҳолатида монокалийли туз олинади ва қайта кристалланади. Одатда юқорида

тозаланган глицирризин кислотаси ўз таркибида атиги иккита бегона модда тутади. Уларни глицирризин кислота таркибидан ажратиб олиш жуда қийин. 99,5-100% тозалик даражасидаги глицирризин кислотаси кучли кислотавий катионитларда глицирризин кислотасини монааммонийли тузи ўтказилганда олинган.



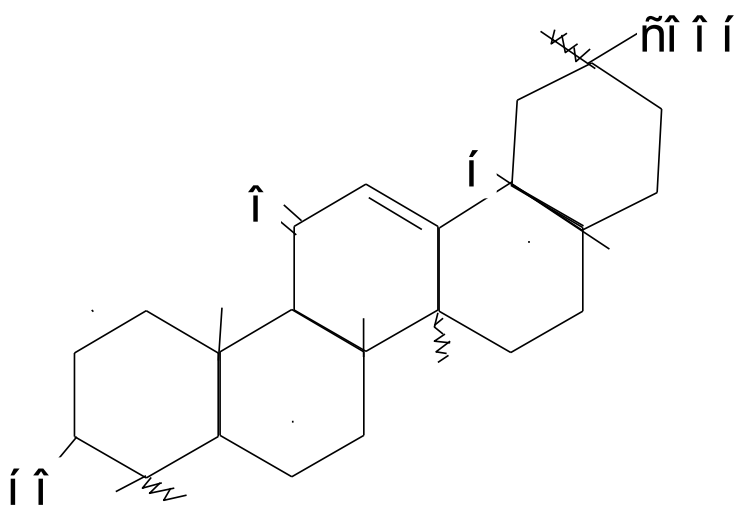
Глицирризин кислоталари тузилиши

ГК тузилишига бағишланган кўп ишлар маълум, шулардан [4-5] - адабиётларда ГК тузилиши 3-0-(2-0-β-D-глюкуроинопиразил)-β-D-глюкуронопиранозид 3β-гидрокси-11-оксо-12-ен- 18β-Н- 20β-олеан-30-кислота (1) эканлиги таъкидланган:



ГК икки қисимдан иборат бўлиб: биринчи қисми гидрофоб, яъни агликон – тритерпен қисми ҳисобланса, иккинчи қисми гидрофил, яъни канд – глюкорон кислоталар тутган қисми ҳисобланади. Агликон тузилиши жиҳатидан, айрим томонидан глюкокортикоид гормонларига ўхшашлиги бор.

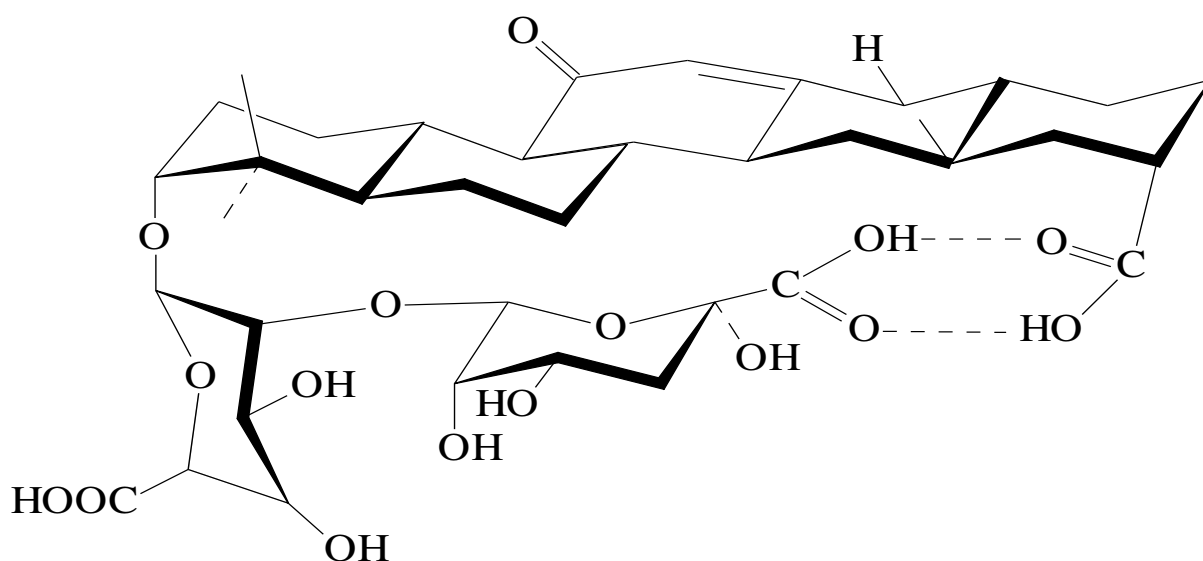
Глициррет кислотаси (агликон)



Шу хусусиятига кўра ГК ва унинг тузлари туз алмашилишини мувофиқлаштириш (масалан Аддисон касаллиги пайтида) ва яллиғланишга

қарши таъсир этиш хусусиятларига эга. Бундан ташқари ГК кортикостероид гормонлар синергисти ҳисобланади [6]. ГК нинг глюкурон кислотаси билан молекуласида икки томонлама боғларнинг борлиги унинг антидот хусусиятига эга эканлигини билдириб, жигардан ажралиб чиқаётган, организм учун заҳарли моддаларга глюкурон кислотасининг таъсирини орттиради.

ГК ни гел ҳосил қилиш хусусияти унинг тузилиш хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб ЯМР¹³С усули билан ГК ни циклик конформацияси мавжуд бўлиши кўрсатилган. Келтирилишича ГК мецилляр ҳолатида, ўзининг углевод фрагменти охирида жойлашган агликон ва глюкурон кислотаси, карбоксил гуруҳлари ички молекуляр водород боғ ҳисобига халқа кўриниши мувофиқлашган ҳолатда мавжуд бўлиши тўғрисида маълумот келтирилган. [7]



18β-Н-глицирризин кислотасининг халқа куруниши

Ушбу схемадан кўринадики молекула орсиди “меҳмон-мезбон” кўринишидаги комплекслар ҳосил бўлиши учун қулай бўшлиқ вужудга келаяпти. Бу эса ўз навбатида ГК “меҳмон-мезбон” кўринишидаги комплекслар ҳосил бўлиши пайтида водород боғланиш ҳисобига комплекс ҳосил бўлишида “мезбон” ўрнида (ГК ва тузлари) кислота ва “меҳмон”

ўрнида эса, дори воситаси иштирок этишини кўрсатади [8]. Аммо канчалик бу конформацион ҳолат энергетик барқарор эканлиги муалифлар томонидан келтирилмаган.

Шу билан бирга Россия Фанлар Академияси бир гуруҳ олимлари томонидан яратилган саратонга қарши ишлатиладиган доксорубицин дори воситаси билан фосфолипид нано заррачалари ва ГК асосида яратилган – “фосфоглив” дори препарати саратонга қарши ва антиметастатик фаоллиги юқорилиги аниқланган[9].

ГК билан симвастатиннинг комплекс бирикмаси – симваглизин, симвастатинни 66.6 и 40 мкг/кг эквивалент дозаси, қуёнлардаги экспериментал гиперхолестеринемия моделида, намуна билан таққосланганда, қондаги ПОЛ маҳсулотларини даражасини 27-41% га, яна эндотелия функциясини нормаллашиш самарасини, қондаги Виллебранд фони фактори даражасини 26-58% га ва эндотелин-1 ни 21-29% га пасайишини чақириб, антиоксидантлик фаоллигини намоён қилганлиги аниқланган [10].

Фойдали моддаларга бой бўлган ширинмия илдизи ГК нинг калийли ва калцийли тузларини сақлайди. Илдиз таркибида яна 30 дан ортиқ флавоноидлар, астрагалин, кверцетин, рутин, глицерол; 10-30% миқдорда аскорбин кислотаси, алкалоидлар, стероидлар, кумаринлар, дубил моддалари, органик кислоталар, эфир мойи, каби моддалар мавжудэканлиги аниқланган [11].

Адабиётларда келтирилишича, шунингдек олиб борилаётган тажрибалар натижасидан маълумки, голофитлар таркибига кирувчи айрим ўсимликлар жумладан, ширинмия, акация, шўра, юлғун, кармак каби ўсимликлар тупроқ таркибидаги тузни илдизи орқали танасига тортиб олиш имкониятига эга ва тупроқ таркибидаги шўрланишни вужудга келтирадиган туз ионларини тортиб олиши ҳисобига шўрланиш даражасининг камайишига сабаб бўлади. Бу шўрланган тупроқларни қайта тиклашда муҳим аҳамиятга эга бўлиб,

бундай ўсимликлардан оқилона фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Шўрланган тупроқли майдонларни қайта тиклашда фойдаланиш мумкин бўлган бундай истикболли биомелиорантлардан энг кўп учрайдиган ва экиш, ўсиш, ривожланиши осон бўлган ўсимликлардан бири ширинмия, яъни *Glycyrrhiza glabra* L. ўсимлиги қимматли доривор ва оқсилга бой озуқабоп ўсимликдир. Бу ўсимлик иккиламчи шўрланиш юзага келган ботқоқ ерларда ҳам яхши ўсади, ҳамда сизот сувларини илдизи орқали тортиб олиб, ер устки яшил массаси қисми орқали буғлатиб юборади ва бу билан тупроқнинг юза қисмига тузнинг кўтарилишини тўхтади ва ботқоқланишнинг олдини олади. Ривожланиш жараёни ҳам беор бўлиб, у ажриқ сиффатида тез ўсиши, асосан шўр ва ўта шўр ерларда тез ривожланиши устки қисми оқсилларга бой бўлиб, чорва моллари учун тўйимли озуқа бўлиши билангина эмас, балки қимматбаҳо доривор ўсимлик бўлгани билан ҳам бутун дунёга маълумдир. “Ширинмия” ўсимлиги билан тупроқларни шўрланишига қарши курашиш шўрланган ерларни биореставрация этиш учун қўллаш бир гуруҳ биолог олимлар томонидан таклиф қилиниб, тавсиялар ишлаб чиқилган.

Муаллифлар томонидан [12] ГК ни стандарт намунасидаги сувни миқдори ва сифатини баҳолаш мақсадида ДСМ-10М русмли сканирловчи дифференциал микрокалориметрда куриш жараёнидаги ГК стандарт намунасининг термик анализи ўтказилган ва ҳароратнинг фазали ўтиш оралиқлари аниқланган. ГК ни стандарт намунасида кучли ва кучсиз боғланган икки хилдаги сув борлиги кўрсатилган.

Шундай маълумотлар [13]борки, Тибетда ширинмия илдизи экстракти нафас олиш органларини, овқат ҳазм қилиш, ўт пуфаги йўллари, буйрак касалликларида, шолликда, камқонликда, юқумли вирусли касалликларда, яллиғланишга қарши, илон чаққанда эса, антидот сифатида ва ит тишлаганида кўпгина заҳарларни таъсирини кесиш учун тавсия этилган.

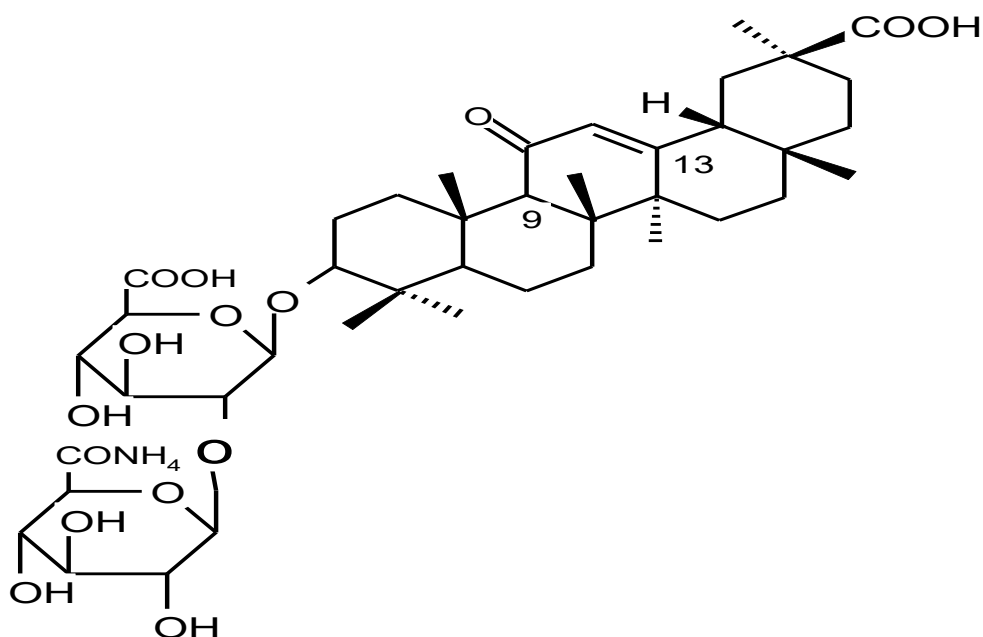
Glycyrrhiza glabra L., ширинмия илдизидан ажратиб олинган ГК ва глициррет кислоталари (ГЛК) бақанинг синапси нерв-мускул нерви охиридан спонтан медиатор секрециясига таъсири тадқиқотидан, глициррет кислота дозасига боғлиқ ҳолда пластинкани миниатюр потенциаллари частотасини орттираётганлиги аниқланди [14]. Калций ионларини эритмадаги иштироки, ГК билан комплекслар ҳосил қилишига олиб келади, шунинг учун глициррет кислота самараси калций ионлари иштирок этмаганда юқори бўлади. [15].

ГК ни фармакокинетик тадқиқотда аниқлаш учун иммунофермент тест-системаси ишлаб чиқилган. Денгиз чўчқаси ва каламушлар танасига киритилганидан кейин ГК ни қон плазмасидаги миқдори аниқланган. Ишлаб чиқилган тест-системаси қўлланилиши билан ГК концентрацияси аниқланиши ВЭЖХ усулида олинган натижалар билан корреляцияланиши аниқланган [16].

Ўсимликлар асосида олинган тритерпенлар ва уларни ҳосилалари иммуностимуляциялаш фаоллиги тадқиқ қилинган. ГК ва бетулон кислота ва яна урсол ва глициррет кислоталар буқа зардоби альбуминига қарши специфик фаоллиги юқори эканлиги кўрсатилган [17].

ГК ни «Глицирам» деб номланувчи таблетка, маз ва суппозитории кўринишидаги моноаммонийли тузи (1) шамоллашга қарши ва антиаллергик воситалар сифатида тавсия қилинган. Глицирам ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яраларини, экзем, псориазаларни даволаш учун қўлланилиши мумкин [18];

ГК ноёб физик-кимёвий хусусиятига кўра сувда деярли эримайдиган гидрокортизон, преднизолон, урацил, нистатин ва бошқа доривор препаратларни сувдаэрийдиган ҳолатига ўтказиш хусусиятига эга [19].



ГК молекуласида гидрофилъ ва гидрофоб қисмларнинг борлиги, простагландин - утеротоник классдаги фаол моддалар, сувда эримайдиган антибиотиклар билан комплекслар олиниши мумкинлиги имконини берди. Бу билан уларни захарлилигини камайишига, пролонгирланган таъсирига ва янги доривор формаларини олинишига эришилди [20-21].

ЯМР-спектроскопия методи орқали ГК ни туберкулезга қарши тубазид ва фтивазид билан препарат комплекс ҳосил қилиш механизми ўрганилган. Тубазид и фтивазид ГК билан донор-акцептор боғлари орқали электрон жуфтлари донор ўрнида, азотни пиримидин ҳалқаси ёрдамида боғланганлиги аниқланган. α -протонлар сигналларининг азотга кенгайиши, айнан НПЭ таъсири билан, азот атомининг ГК углевод қисми молекулалар аро карбоксил гуруҳларни комплексдаги водород боғи билан боғлиқ [22].

ГК ва унинг тузларининг тиббиётдаги ўрни бекиёс, бебаҳодир ва турли (шамоллашга, яраларга, вирусларга қарши, антидот, антиаллергик, иммуномодуллаш анти-ОИТС фаоллигига ҳам эга [23-24].

Шундай қилиб, адабиётлар таҳлилидан шуни кўриш мумкинки, ушбу ажойиб бирикмаларни қўлланилиш соҳаларини кенгайтириш, ГК асосида янги препаратларни ишлаб чиқариш ва яна маълум бўлган доривор

воситаларни ГК ва унинг ҳосилалари ёрдамида модификациялаш ва уларни биологик фаоллигини ўрганиш ва унинг бир қатор тузларини синтез қилиши ва физик-кимёвий параметрларини ўрганиш зарурлигини кўрсатмоқда.

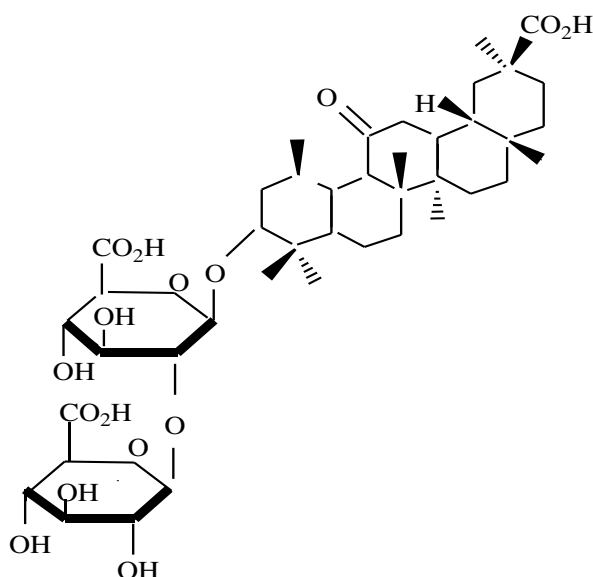
Шунинг учун ушбу битирув ишининг асосига ГК тузларини синтез қилиши ва унинг тузларининг физик-кимёвий хусусиятларидан фойдаланган ҳолда, янада самарали усулни топиш ва амалда мовжуд усулларни янада такомиллашатиришдан ва олинган маҳсулотнинг унумдорлигини оширишдан иборат.

Ширинмия илдизи таркибидан глицирризин кислотасини ажратиб олишнинг бир неча усуллари бўлиб, бу усуллар ўн йиллар мобайнида такомиллашиб келинмоқда. Бу усулларнинг энг кўп қўлланиладигани бу экстракция усулидир. Экстракция қилишда илдизни майдалаш керак. Ширинмия илдизини экстракция қилишда бир қатор эритувчилар бўлиши керак. Шундай экстракция йўли билан глицирризин кислотасини илдиздан ажратиб олишнинг қатор экстрактив усуллар таклиф этилган. Масалан глицирризин кислотасини илдиздан ажратиб олиш учун аммиакли (0,25 ва 1% ли) эритма таклиф этилган. Экстракциядан олдин илдиз майдаланиб, иссиқ сув ёки сув пар (буғ) билан ишлов берилади. Сўнгра аммиакнинг 0,25 ва 1% ли сувли эритмаси билан экстракция қилинади.

Экстракцияни метанолнинг сувли эритмаси билан ҳам олиб бориш мумкин. Ундан ташқари экстракцияни дистилланган сув билан бажариш ҳам мумкин. Бу усулларда илдиз таркибидаги глицирризин кислотасининг K^+ ; Na^+ ; Ca^{2+} ; Mg^{2+} ионлари билан туз ҳолатида бўлишини бир нарса ҳисобга олиш керак. Демак глицирризин кислотасини илдиздан ажратиб олиш учун унга аввало кислота билан ишлов бериш лозим. Сўнг экстракцияни амалга ошириш мумкин.

Ширин мя илдизининг кукунини сувга бўктириб, кислород ўтказиш йўли орқали 5-6 соатда катта унум билан экстрактив моддаларни ажратиб олиш усули ҳам таклиф этилган.

Глицирризин кислотаси ширинмия ўсимлиги илдизининг асосий таркибий қисми бўлиб, унга ширин маза беради. “Глицирризин” термини гликозидлар умумлашмаси бўлиб, таркиби глицирризин кислотаси гликозидлари ҳамда тритерпеноидларидан иборат эканлигини англатади. Гликозид молекуласи глициррет кислотасининг - [3-O-[β-D-глюкуронапиринозил-(1→2)- β – D-глюкуронапиринозил] идан иборат:



Унинг ширинмия илдизи таркибидаги миқдори ширинмия ўсимлигининг қаерда ўсганлигига боғлиқ.

Турли мамлакатларда ўсган ширинмия ўсимлиги таркибидаги
глицирризин миқдори

Т/р	Ишлаб чиқарувчи давлат	Глицирризин, %	Намлик, %	Зол, %
1.	Исроил	16	16	6

2.	Эрон	25	17	7
3.	Испания	10-16	11-17	-
4.	Италя	7-17	12-18	3-5
5.	Хитой	22-30	12-14	12-14
6.	Сурия	15-27	14-16	6-10
7.	МДХ	25-39	8-16	7-19
8.	АҚШ	16-26	13-19	5-7

Охирги пайтларда илдиздаги қатор моддаларни термик ишлов натижасида тузилиши ўзгариб кетмаслиги учун суюлтирилган CO_2 карбонат ангидрид ёки аммиакда экстракция ўтказиш таклиф этилган.

Экстрактдан глицирризин кислотасини ажратиб олиш:

Ширин мя сувли экстракти ўзида глицирризин кислотасидан ташқари қатор бошқа органик моддаларни ҳам тутати. Шунинг учун ҳам экстрактга албатта кислотавий ишлов берилади. Масалан сульфат ёки хлорид кислоталари билан ишлов бериш мумкин. Кислотавий ишлов натижасида чўкма ҳосил бўлади. Чўкма филтрланиб, ажратиб олинади ва икки-уч мартаба сув билан нейтрал муҳитгача ювилади, сўнг қурилади. Ёки чўкма қурилмасдан аммиак билан ишлов берилади ва экстракт таркибидаги глицирризин кислота уч аммонийли туз ҳолатига ўтказилади. Ҳосил бўлган уч аммонийли тузни муз сирка кислотаси муҳитида қайнатилса глицирризин кислотасининг бир ёки моноаммонийли тузига ўтилади. Моноаммонийли тузни кислотавий гидролизи натижасида нисбатан тоза глицирризин кислота олиш мумкин. Ишқорий экстрактлардан глицирризин кислотасини чўктириб, (кислотавий ишлов орқали) ажратиб олинади ва сўнг чўкмани ацетон ёки қуйи молекулали спиртлар билан экстракция қилинади.

Глицирризин кислотасини 70% ; 80-82% ; 90-95% тозалик даражасида олиш усуллари ўз ичига асосий жараён сифатида колонкали хроматография, қайта кристалланиш жараёнларини киритади. Масалан ион-алмашилиш хроматография усулини ишлатган япон олимлари анионитли колонка қўлланилиши натижасида глицирризин кислотани 92% гача олишга эришганлар.

Синтетик смолалар қўлланилиши натижасида техник глицирризин кислотадан юқори даражада тозаланган глицирризин кислотаси олинган.

Юқори даражада тозаланган глицирризин кислотани мембраналар орқали фильтраб тозалаш усуллари таклиф этилган.

Кўпинча саноатда тозалик даражаси юқори бўлган глицирризин кислотани олиш учун унинг тузларини олиш ва қайта кристаллаш усуллари таклиф қилинади. Масалан қисман тозаланган глицирризин кислота уч аммонийли туз ҳолатига ўтказилади, сўнг моноаммонийли ҳолатга ўтказилиб, тозаланади. Гидролиз қилиниб, глицирризин кислота ҳолатида монокалийли туз олинади ва қайта кристалланади. Одатда юқорида тозаланган глицирризин кислотаси ўз таркибида атиги иккита бегона модда тутади. Уларни глицирризин кислота таркибидан ажратиб олиш жуда қийин. 99,5-100% тозалик даражасидаги глицирризин кислотаси кучли кислотавий катионитларда глицирризин кислотасини монааммонийли тузи ўтказилганда олинган.

Глицирризин кислота тузларини синтез қилиниш усулларининг ишлаб чиқишига бир қатор илмий ишлар бағишланган.

Калий, магний, кальцийли глицерризин кислота тузларининг олиниш усуллари ишлаб чиқилиб, улар ширин там берувчи модда сифатида озиқ-овқат санотида қўлланилади. Бунда глицерризин кислота ишқорлар аралашмаси билан бир вақтнинг ўзида таъсирланади.

Глицерризин кислотасининг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) олиш технологиясини ишлаб чиқишга қатор ишлар бағишланган. ГКМАТ асосида бронхиал асма, экзема, яллиғланишга қарши “глицерам” деган дори воситаси ишлаб чиқилган.

ГКМАТ ни ширин мия илдизидан олишда илдизнинг қуюқ экстрактдан, илдизнинг ўзидан, қуруқ экстрактдан олиш усуллари ишлаб чиқилган. Бунда майдаланган ширин мия илдизи 1% ли аммоний гидроксид эритмасига 24 соат бўктирилиб қўйилади, сўнг қуйилтирилиб этанолда чўктирилади ва тозаланади.

Глицерризин кислотасининг метанолдаги эритмасига магний қукуни ёки изопропилат алюминий таъсир эттирилса метал оксимагнийли ёки диизопропилоксиалюминийли туз ҳосил бўлади.

Глицерризин кислотасининг монопотрийли, монокалийли алмашган тузларини муз сирка кислотаси таъсири остида олинади.

Глицерризин кислотасининг дикалий, дипотрийли тузлари олинганлиги тўғрисида ҳам маълумотлар бор.

Глицерризин кислота кўпчилик бирламчи ва иккиламчи аминлар билан ҳам шу жумладан алкалоидлар билан ҳам тузлар ҳосил қилади. Масалан: папаверин, носкамин, эмитин, лапаконитин, хинин, резерпинлар ва бошқалар. Олинган тузларни комплекслари одатда заҳарлиги кескин камайиб кетади.

И.2. Глицирризин кислотаси ва унинг тузларининг тузилиши ва айрим физик-кимёвий хусусиятлари.

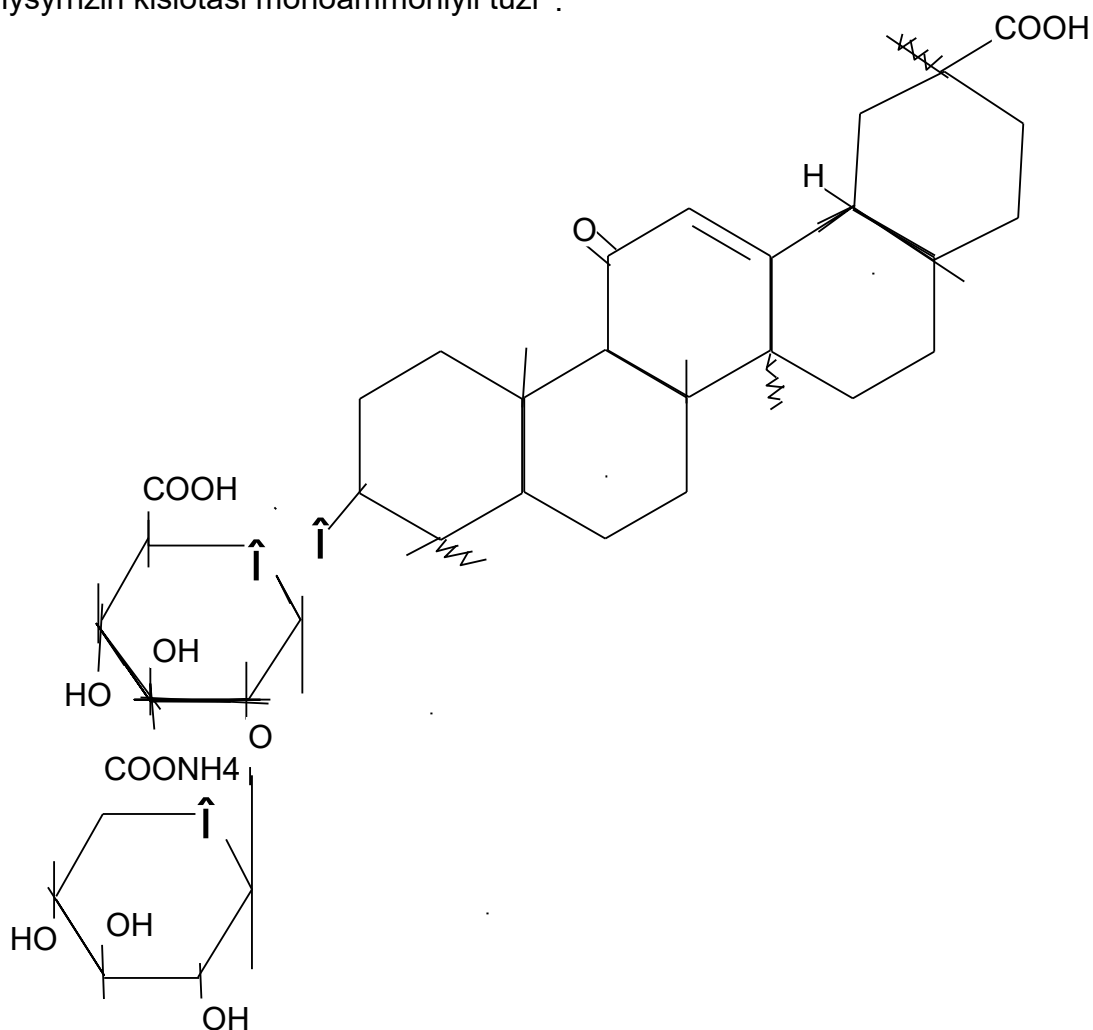
Глицирризин кислотаси ширинмия илдизининг асосий таркибий қисми ҳисобланади. Глицирризин кислота $\{ 3\text{-}0\text{-(}\beta\text{-}0\text{-}\beta\text{-Д глюкуронопирозил)-}\lambda\text{-}0\text{- глюкуронопирозид-}3\text{-}\beta\text{-гидрокси-}11\text{-оксо-}12\text{-ен-}18\ \beta\text{X, } 20\ \beta\text{-олеан-}30\text{-кислотаси деб номланади ва унинг тузилиши қуйидагича:}$

Глицирризин кислотаси тузилиши бир неча муаллифлар томонидан ўрганилиб, қатор илмий изланишлар натижасида аниқланган ва тузилиши исботланган.

Асосий кимёвий ўзгаришлар глицирризин кислотанинг агликон қисми глицирризин кислотасининг тузилишига боғлиқдир. Масалан глицирризин кислотасини тритерпенлар синфига мансублиги ушбу кислотанинг дегидрирланиши орқали исботланган. Реакция ҳосилаларини тузилиши таҳлили асосий модда $\{ 3\text{-}0\text{-(}\beta\text{-}0\text{-}\beta\text{-Д глюкуронопирозил)-}\lambda\text{-}0\text{- глюкуронопирозид-}3\text{-}\beta\text{-гидрокси-}11\text{-оксо-}12\text{-ен-}18\ \beta\text{X, } 20\ \beta\text{-олеан-}30\text{-кислотаси эканлигини кўрсатди}$

Глицирризин кислотасининг рух, мис, темир, кўрғошин тутган тузлари ҳам малум. Қуйида глицирризин кислотанинг моноаммонийли тузининг тузилиш формуласи келтирилган:

Glycyrrizin kislotasi monoammoniyli tuzi :



Глицирризин кислота молекуласини нисбатан икки қисмга бўлиш мумкин- гидрофоб (агликон қисми) ва гидрофил (элюкурон ёки қандли қисм). Ушбу бўлиниш глицирризин кислотаси молекуласига алоҳида физик-кимёвий хоссаларга эга бўлишига сабаб бўлади. Глицирризин кислота ва унинг айрим тузлари кўпик ҳосил қиладилар, демак улар сиртқи фаолликка эгадир. Глицирризин кислота ва унинг тузлари жуда кичик концентрацияли сувли эритмаларида гел ҳосил қилади.

Глицирризин кислота, унинг моноаммонийли, монокалийли, калцийли, учаммонийли, учкалийли тузларининг эритмалари учун мицеллалар ҳосил қилиш критик концентрациялари аниқланган деб таъкидлайди Г.А.Толстиков айрим манбаларда келтирилган маълумотларга кўра. Глицирризин кислотаси

моноаммонийли тузи ва Глицирризин кислотаси монокалийли тузларининг мицеллалар ҳосил қилиш критик концентрацияси 0,08% концентрацияга тенг деб такидлайди япон олимлари (Й.Сос.Соснут.Чем.1986, В=36(3) п-177-189)

Аммо улар шуни ҳам такидлашадики мицеллалар ҳосил қилиш критик концентрациясида ҳали бу бирикмалар солюбилизация хусусиятига эга бўлиши мумкин эмас.(Солюбизация бу моддани иккинчи модда билан ўта бўш кимёвий боғлар орқали молекуляр кўмплекс ҳосил қилишида иккинчи сувда эримайдиган моддани сувда эритиб юбориш хусусияти). Бундай молекуляр кўмплексларда глицирризин кислота молекуласини нисбатан миқдори ортиб бориши комплексни сувда эрувчанлигини ошириб боради.

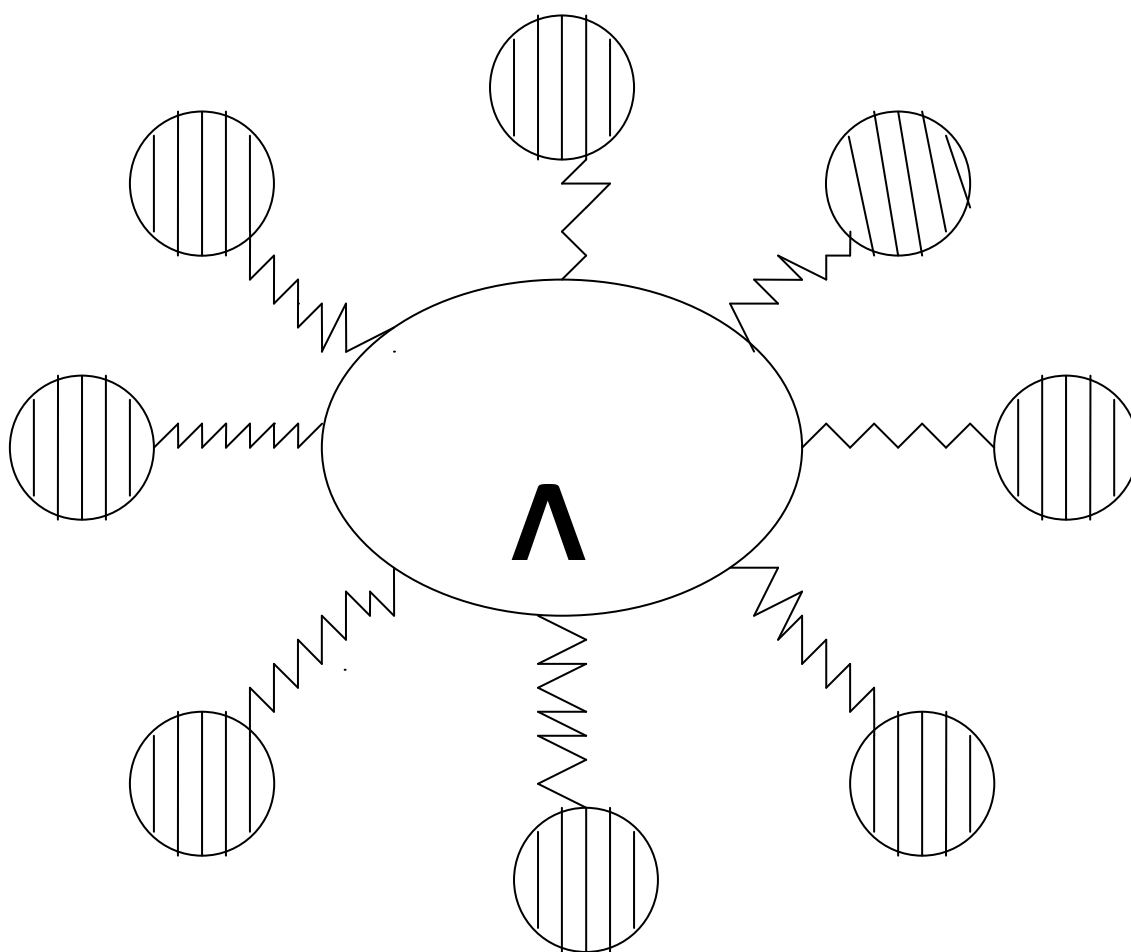
Геллар ҳосил бўлиши мицеллалар ҳосил бўлиш критик концентрациясидан баландроқ концентрацияда содир бўлади. Геллар ҳосил бўлиши нафақат глицирризин кислотаси ва унинг ҳосилаларининг тузилишига, балки муҳитни табиатига, рН га, ҳароратга, ”меҳмон“ молекуласининг тузилишига боғлиқдир. Масалан агар глйсйризин кислота молекуласидаги -COOH гуруҳларни этирификация қилишса ҳеч қандай гел ҳосил бўлмайди.

Бу натижа гел ҳосил бўлишида карбоксил гуруҳлари иштирокида ниҳоятда муҳим эканлигидан далолат беради.

Глицирризин кислотасининг 9,2% сувли эритмаси қайтарилмас гел ҳосил қилиши аниқланган. Лекин глицирризин кислотасини молекуласи ички бўшлиқ ҳосил қилади деган фикрлар энергетис қулаймас эканлиги профессор Далимов ва унинг гуруҳи томонидан кўрсатилган. Уларнинг фикрича сувда ёмон эрийдиган моддалар глицирризин кислотаси молекулалари ҳосил қилган мицеллалари ичига кириб қолади ва осонликча сувда эрийди. Глйсйризин кислота молекуласи турли шаклдаги мицеллалар ҳосил қилиши

псевдо полимер тузилишларга олиб келади. Улар ўз навбатида сувли структураланишга олиб келиб, гел ҳосил қилади деб таҳмин қилинган.

ГКМАТ ҳам сувли эритмаларда мицеллалар ҳосил қилади. Мицеллалар ҳосил бўлиши ГКМАТ ни молекуласида гидрофоб-гидрофил қисмларини балансига боғлиқ экан. Гелларни ҳосил бўлиши мицеллаларнинг тузилишига боғлиқ. Яъни ГКМАТ ни мицеллаларида гидрофил қисми ташқарига ва гидрофоб қисми ичкарига қаратилган.



Глицирризин кислотасининг қатор дори воситалари билан клатратлари ва уларнинг фармакологик хусусиятлари.

Юқорида глицирризин кислотаси ва унинг қатор ҳосилалари гел ҳосил қилиши тўғрисидаги мулоҳазаларга таяниб шуни такидлаш мумкинки глицирризин кислота молекуляр комплекслар ҳосил қилиб, суда эримайдиган қатор моддаларни эрувчан ҳолатга олиб келар экан.

Г.А.Толстиков ва унинг гуруҳи таклифига биноан “фармаконларни гликозидлар билан клатратланиш” тушунчаси илмий жамоада 2004-йилдан бери муҳокама қилиниб, қабул қилинган.

Биз ҳам шу тушунчага таянамиз.

Маълумки кўпчилик дори воситаларининг биологик таъсирчанлиги уларнинг сувда эрувчанлигига боғлиқ. Чунки организмда борадиган аксарият биологик жараёнлар сувли муҳитда боради. Демак сувда яхши эримайдиган дори воситалари организмга умуман таъсир этмайди. Шунинг учун ҳам кўпчилик фаол моддалар туз ҳолатда ёки сувда эрувчан полимерларга ўралган бўлади.

Агар биологик фаол модда яққол фармакологик фаолликни намоён қилса бундай моддаларни “фармакон” тушунчаси орқали ифодаланади.

Глицирризин кислотаси қатор фармаконлар билан мураккаб моддалар (клтратлар) ҳосил қилади. Ушбу клатратларнинг таркиби кўпинча эритмадаги ҳосил бўлган комплексларнинг таркибига тўғри келади.

Одатда бундай кўмплексларнинг 1:1 бўлиши аниқланган.

Клатратларнинг энг биологик фаоллиги 4:1 нисбатта бўлиши ҳам кўпчилик мақола, патентларда келтирилган. Олинган клатратларнинг ажойиб хусусиятларидан бири олинган фармаконни терепевтик таъсири сақланиб қолган ҳолда унинг дозаси 10-100 баробар камайиб кетади. Демак фармаконни заҳарлиги, ёнаки потоген таъсири ҳам кескин пасайиб кетади.

Фармакон глицирризин кислота билан клатрат ҳосил қилганда ушбу комплекс иккала компонентларга хос бўлган хусусиятлардан ташқари янги кутилмаган ижобий хусусиятларни намоён қилиши кўрсатилган. Масалан глйсйрризин кислота монааммонийли тузи билан ацетилсалицил кислотасининг клатрати нафақат яллиғланишга қарши фаолликни намоён қилади, балки 2-10 мг/кг дозаларда интерферонли индуксия қилишни энг юқори даражада бўлиши аниқланган.

Шундай қилиб глицирризин кислотасини дори воситалари билан ҳосил қилган молекуляр комплекслари супромолекуляр тузилишга эга бўлиши бундай мураккаб комплексларга озига хос биологик ва физик-кимёвий хусусиятларни бахш этади. Бундай комплексларни озининг фармакологик фаоллиги бўйича мустақил (индивидуал) моддалар қаторига киритиш ёки қараш мумкин, чунки улар рецепторлар билан махсус механизм бўйича тасирлашади.

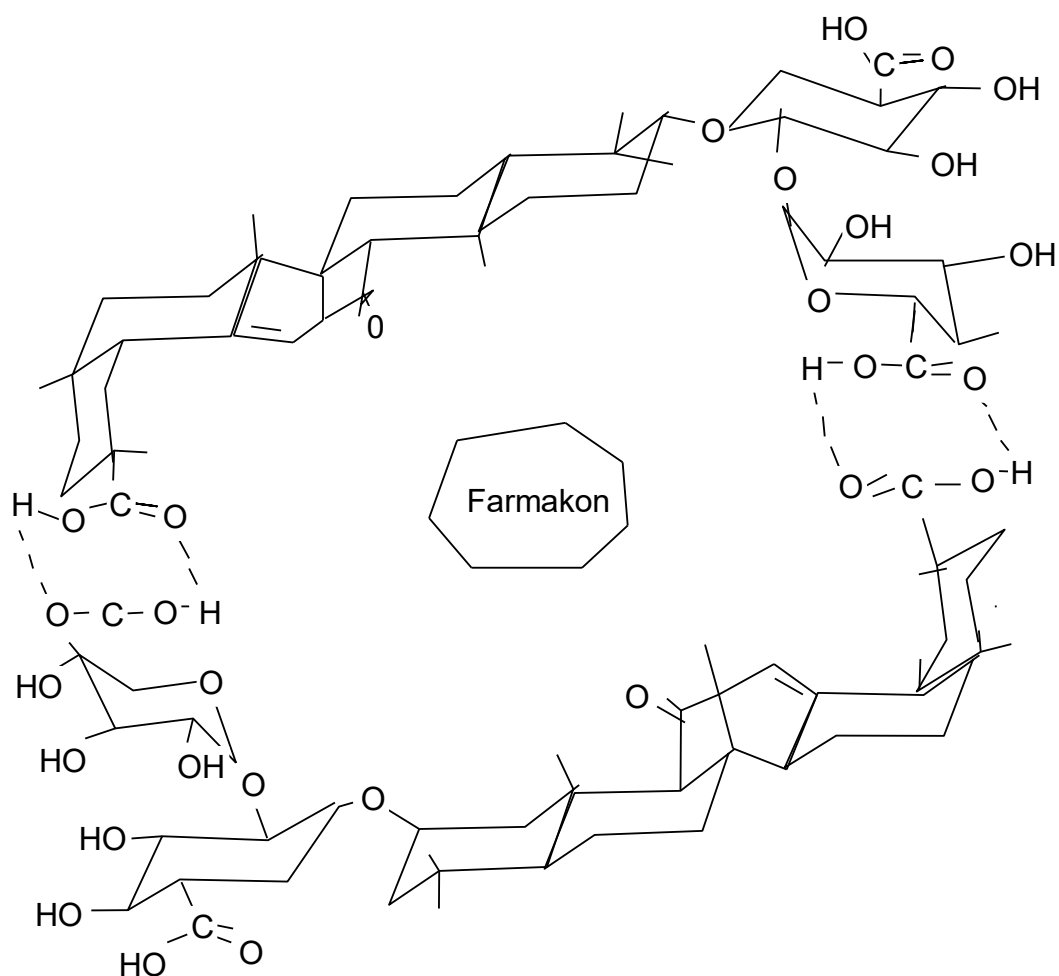
Иزلанишлар кўрсатадики бошқа гликозидлар ҳам молекуляр комплекслар ҳосил қилар экан. Улар ҳам солубилизация хусусиятига нега эканлар, улар ҳам мицеллалар ҳосил қилар экан васувда эримайдиган органик бирикмаларни сувда еритиб юбориш хусусиятига эга эканлар. Аввалам бор булардан дитерпеноид стевиозидни айтиш керак. Иккала ўсимликни Ўзбекистонда катта миқдорда ўстириш мумкин.

Бундай глоикозидларни молекулалари ўзида агликон қисмидан ташқари қатор -ОН; -СООН; гуруҳлар тутати ва қандли (гидрофил) қисмга эга бўлишади. Шунинг учун ҳам улар ассоциялар ҳосил қилиш хусусиятларига эга бўлиб, мицеллалар сифатида сувли эритмада бўлиши мумкин.

Г. А.Толстиков томонидан таклиф этилаётган клатратлар ҳосил бўлишида ички сфера ҳосил бўлиши (глицирризин кислота : фармакон 2:1)

ички сферадаги фармакон молекуласи функционал гуруҳларга бой бўлишини тақозо этади. Агар шундай бўлмаса қуйида келтирилган схемадаги комплекс бўлиши турган гап. Клатратлар асосан карбоксил гуруҳлар билан гидроксил гуруҳлараро водород боғлари ва агликон қисмида гидрофоб таъсирланиши натижасида ҳосил бўлади. Агар шундай таъсирланиш нуқталари кўп бўлса (мицелляр шароитда) унда бу боғларнинг кучи ковалент боғланишдан кучлироқ бўлади. Г.А.Толстиков ва унинг гуруҳининг фикрлари бўйича комплекслар, ассоциациялар ҳосил бўлиши фақат молекуланинг углерод қисмига боғлиқлиги тўла жараёнини ифода қила олмайди. Чунки гидрофоб таъсирланишлар, ван-дер-ваалс кучлари ҳам супромолекуляр комплекслар, ассоциацияларда катта аҳамиятга эга эканлигини япон олимлари қатор илмий мақолаларида ва монографияларида такидлашган.

Шунинг учун қуйидаги келтирилган комплексларни (клатратларни) қуйидагидек тасаввур қилиш керак.



Келтирилган расмдаги фармаконни жойлашишига ҳам бир мунча эътироз бор. Чунки глицирризин кислотаси молекулалари сувда эриганда аввалам бор сув молекулалари билан водород боғлари орқали боғланадилар ва гел ҳосил қиладилар.

Бизнинг фикримизча аввало молекуляр комплекслар олинишида мицеллалар ҳосил бўлади ва фармокон молекуласи мицелланинг ичига жойлашади. Глицирризин кислотасини гидрофил қисми эса сув билан таъсирлашиб клатратни сувда эрувчан ҳолатга ўтказди. Бу фикрларни биз куйидаги расм орқали тасвирлашимиз мумкин:

Глицирризин кислота стероид табиатига ега бўлмаган яллиғланишга қарши қатор дори воситалари билан молекуляр комплекслар ҳосил қилган.

Масалан аспирин, ортофен, индолитацин, аналгинлар билан 1:1 ва 1:2 нисбатда олинган комплексларида фармакон қисмига нисбатан комплексларнинг фармакологик фаоллиги 3-11 маротаба эффективдир. Қуйидаги жадвалда келтирилган маълумотлар фикримизнинг исботи бўлиши мумкин.

1-Жадвал. Глицирризин кислотасининг айрим молекуляр комплексларининг заҳарлик миқдорининг ўзгариши.

Комплекс: Г.К : Фарм	ЛД ₅₀ / ЕД ₅₀	Фармакон
Г.К:Асп.	$4500/82=54,8$	$1900/98=19,4$.Аспирин
Г.К: ОФ	$1750/12,5=140$	$310/8=33,7$.Ортофен
Г.К:Бд	$3150/62=50,8$	$880/56=15,7$.Бутадион
Г.К:Ан	$8000/68=117,6$	$570/55=10,3$ Аналгин

Олинган комплекслар барчаси сувда озгина қиздирилганда эрийди. Демак биотаъсирчанлик ҳам ушбу комплексларда ортиб боради.

Глйсйризин кислота қатор алкалоидлар билан ҳам тузлар ва супромолекуляр комплекслар ҳосил қилгани адабиётлардан маълум. Лекин шу комплексларнинг ичидаги энг охирги ва қизиқарлиси аллапенин алкалоиди билан олинган бирикмаси ҳисобланади.

Маълумки аллапенин турли хил аритмияни даволашда дунё миқёсида кенг фойдаланиб келинмоқда. Аллапениннинг бир камчилиги унинг заҳарлик даражасидир

Булардан ташқари глицирризин кислотаси нефидитин билан клатрат ҳосил қилган ва олинган комплекснинг фармакологик хоссалари ўрганилган. Нефидитинга нисбатан комплекс қон босимини 4-5 маротаба кам дозада намоён қилган.

Глицирризин кислотасининг қатор психотроп дори воситалари билан ҳам супромолекуляр бирикмалари олинган. Шулардан флауксентин антидеприсанти билан олинган клатрати фармакологик нуқтаи назардан чуқур ўрганилган ва комплекс ҳолатда флоуксенни заҳарлигини ва эффектив дозасини кескин камайтиришга муваффақ бўлинган.

Глицирризин кислотасини қатор клатратлари антирадикал ва антиоксидантли хусусиятларга эга эканлиги унинг пурин ва пиримидин асослари билан олинган бирикмаларида намоён бўлади.

Шундай қилиб клатратлар ҳосил қилиш глицирризин кислотасининг хусусияти, унинг қатор физиологик фаолликларини кучайтиришга олиб келди. Лекин ушбу клатратларни сув муҳиtidaги физик-кимёвий хоссалари юзаки ўрганилди.

Шунинг учун биз ўз ишимизда аввалам бор глицирризин кислотаси тузи қайси концентрацияда гел ҳосил қилишини ўз олдимизга мақсад қилиб олдик. Чунки гел ҳосил бўлиши билан боғлиқдир.

II Олинган натижалар таҳлили

Ширинмия илдизининг куюк экстракти 1:3 баробарида сув билан суюлтирилди ва унинг томчилатиб концентрланган сульфат кислотадан кунгир

рангли аморф чукма тушиши тухтагунча рН-4-5 етгунча кушилди. Чукма тиндирилди ва декантация усулида бир неча марта рН 6-6,5 етгунча ювилди. Колган чукма зич матодан килинган копчаларга жойлаштирилди ва куритишга куйилди бир суткадан кейин очик хавода куритилди. Техник глицирризин кислотасининг унуми 21-22% ни ташкил килди.

Схема-1

Ширинмия илдзи куюк экстрактидан ГК нинг тузларини олиш



Курук техник ГК 100г олиб 500 мл куритилган ацетондан солиб 3 соат давомида кайнатиб турилган холда механик аралаштиргич ёрдамида аралаштирилиб турилган холда кайнатилди. Экстракт совутилгандан кейин филтраб олинди ва колдик филтратга тоза курук 20мл ацетон кушилди ва кайта экстракция жарени 3 соат давомида такрорланди. Экстрактлар бирлаштирилди ва 25% аммиакнинг сувли эритмаси ёрдамида 3 аммонийли тузи чукмага туширилди ва филтраб олиб куритилди.

ГК 3 аммонийли тузи муз сирка кислотасида кайнатилди ва совитилган гидролиз махсулоти ГК моноаммонийли тузи ажратиб олинди. Унум ТКГ га нисбатан 29-31% ташкил килди.

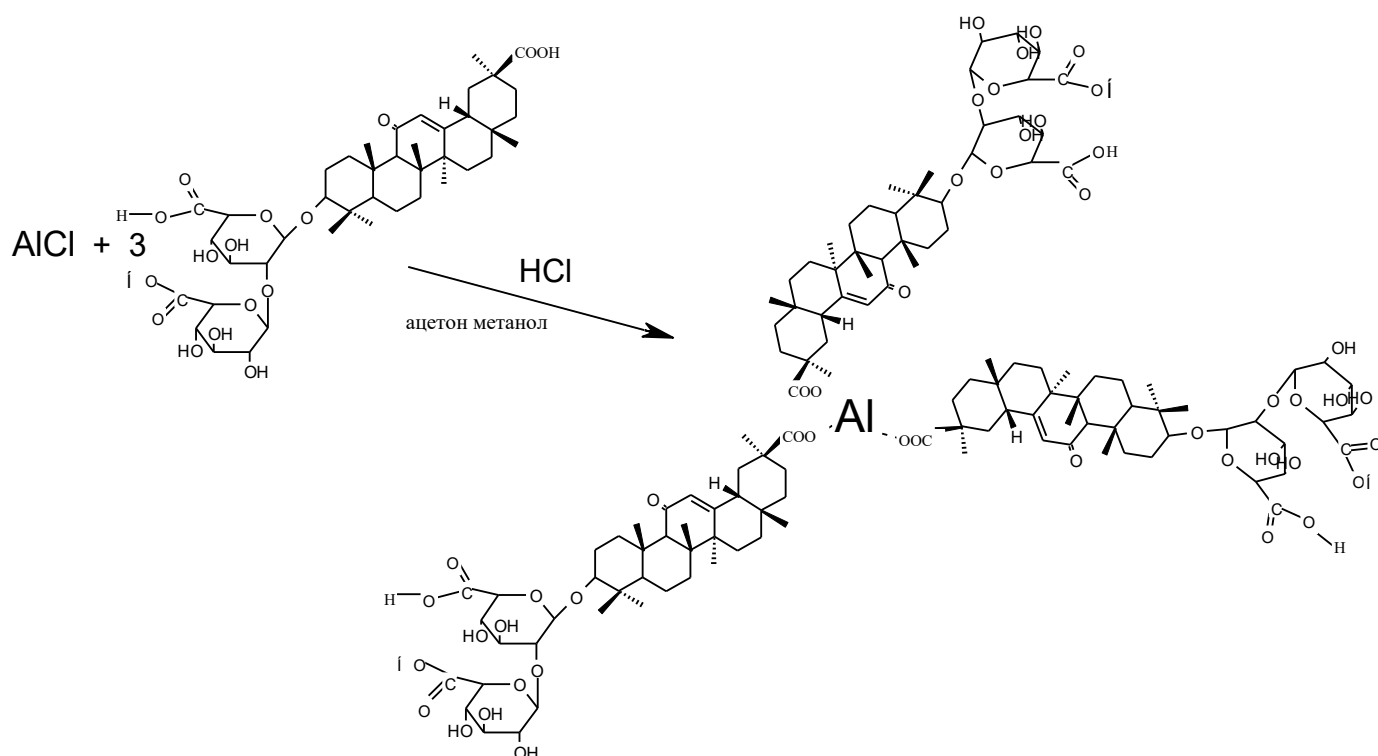
Ишимизнинг кейинги боскичида моноаммонийли тузни 1,5% сульфат кислотасининг эртмаси ёрдамида кумли хаммомда кайнатилди. Кайнатиш жараёни опок чукма тушгунча давом эттирилди. Чукма филтрлаб олинди ва курилди. Унум ТКГ нисбатан 19-20% ни ташкил этди.

ГКнинг алюминийли тузини синтез килиш

200мг ГК ни 50 мл курук ацетонда эритдик ва устига $AlCl_3$ тузини метанолдаги эритмасидан чукма тушгунча томиздик ва чукмани филтрлаб олдик ва курилдик. Сувда еритганимизда оз ериди.

Схема 2

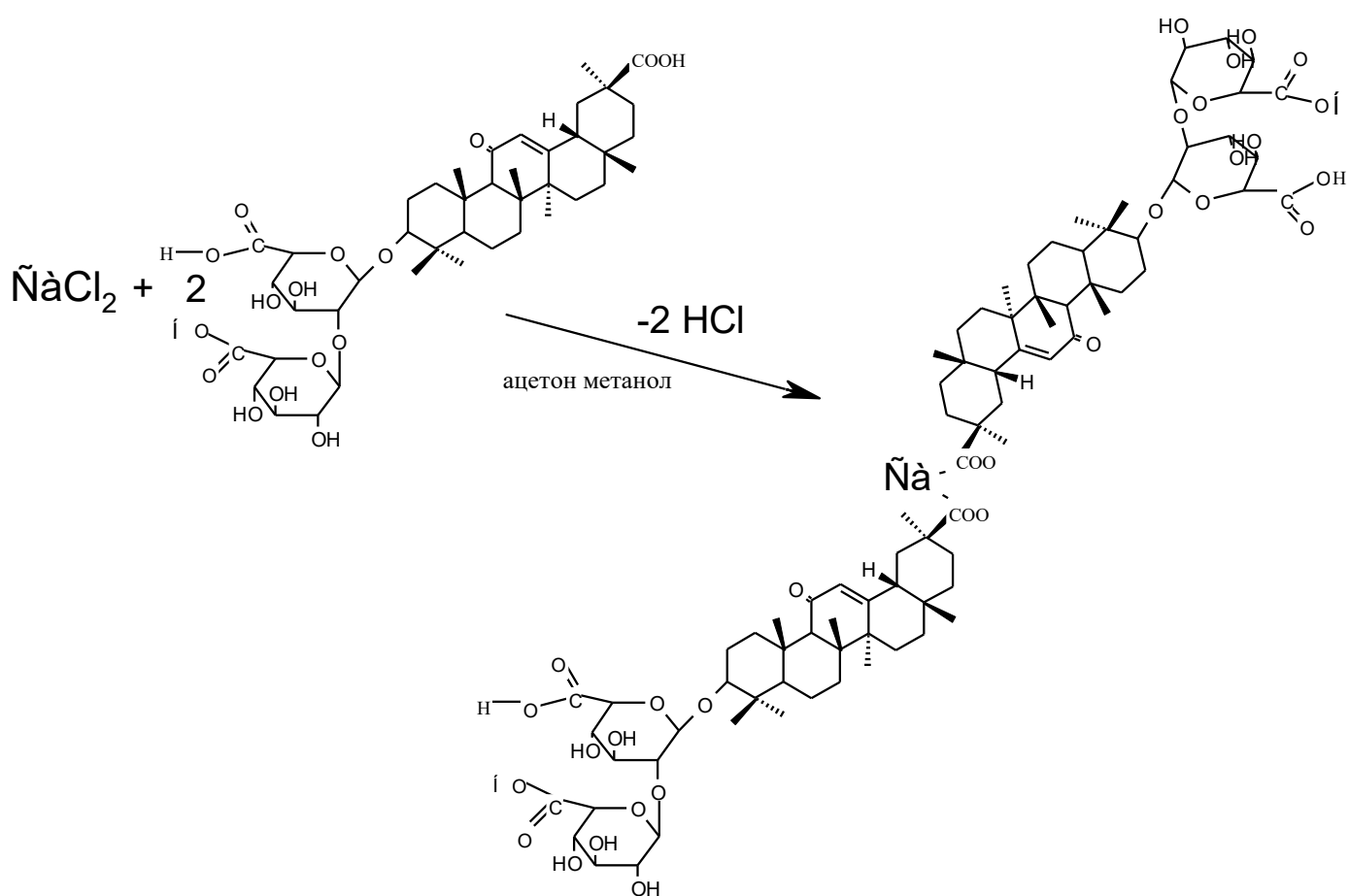
ГК нинг алюминийли тузини олиш схемаси



ГКнинг кальцийли тузини синтез килиш

200мг ГК ни 50 мл курук ацетонда эритдик ва устига CaCl_2 тузини метанолдаги эритмасидан чукма тушгунча томиздик ва чукмани филтраб олдик ва курутдик. Сувда еритганимизда алюминийли тузларига нисбаттан анча ерувчанлиги юкори эканлиги курсатилди.

ГК нинг калцийли тузини олиш схемаси



Олинган бирикмаларнинг айрим физик-кимёвий хусусиятлари аниқланди, улар 1 жадвалда келтирилган.

1-жадвал

ГК ва унинг хосилаларининг айрим физик-кимёвий катталиклари

№	Моддалар	Ташки кўриниши М.Мас.	Т.суёқ С0 парчаланиш билан.	Rf* (система)	/α /D 0,5% дис.сув:этанол 1:1	Унум %
1	2	3	4	5	6	7
1	Глициризин кислота (ГК)	Ок кукун 840	210-213	0,11(I)	+48	19-20
2	Глициризин кислотасини алюминийли тузи	кукун	250-252	0,39 (II)	+35	88-89
3	Глициризин кислотасини калсили тузи	Пушти рангли кукун	238-240	0,20 (II)	+42	80-85

III.

ТАЖРИБА КИСМ

Потенциаметрик титрлаш учун U-130 маркали иономердан фойдаланилди.

Стандарт колонкали хроматография учун L 100/160 маркали заррачали силикагелдан фойдаланилди.

Юпка катлам хроматографияси (ЮКХ) учун Silufol UV-264 хроматогафик пластикалардан фойдаланилди.

Хроматография учун куйидаги эритувчилар системалардан фойдаланилди: **I.** Этилацетат-ацетон 5:1, **II.** Хлороформ-ацетон 5:1,

Ширинмия илдизи куюк экстрактидан ГК нинг олиниш схемаси.



1. Ширинмия илдизи куюк экстрактидан техник ГК ни ажратиб олиш.

700г ширинмия илдизининг куюк экстракти 1:4 нисбатда сувда эритилиб, техник ГК чўкмаси тушиши тўхтагунча рН 2-3 га етгунча аралаштирилиб турилган ҳолда концентрланган сульфат кислота қўшилди. Чўкма зич бяз мато орқали филтрлаб олинди. Филтрат нейтрал ҳолга келгунча сув билан ювилди. Чўкмани олдин очик ҳавода, кейинқуритиш шкафида қуритилди. Унум 17-19%

2. ГК уч аммонийли тузини ажратиб олиш.

Майдаланган техник глицирризин кислотаси дастлаб 10 хажм, сунг 5 хажм ацетон билан 3 соатдан 55-56 °C хароратда тескари совуткич ва механик аралаштиргич билан жихозланган колбада экстракция килинди. Ацетонли экстрактлар бирлаштирилди ва pH =9-10 га етгунча 25% NH₄OH эритмасини кушдилди. Хосил булган уч аммоний глицирризинат сарик рангли туз булиб уни филтрлаб тоза ацетон билан ювилди ва чукма филтрлаб олиб куритилди. Унум ТГК нисбатан Унум 58%.

3. ГК моноаммонийли тузини гидролиз килиб олиш. (ГКМАТ)

ГКни учаммонийли тузини 5 хажм муз сирка кислотаси билан аралаштирдик ва туз тўлиқ эриб кетгунга қадар сув хаммомида киздирдик. Сирка кислотали эритманинг совуш жараёнида глицирризин кислотасини моноаммонийли тузи жигар рангли кукун-кристалл модда холида чукмага тушди. Чукмага тушган тузни олдин тоза муз сирка кислотаси билан бир-икки марта ювилганда тузнинг ранги сарик ранга утади. Сунга 3 марта 15мл 96% этанолда ювилиб куритилди. Унум ГК нисбатан 78-80%.

$$T_{\text{суюк}} = 225-227 \text{ }^{\circ}\text{C} \quad [\alpha]_D^{25} = +40 \text{ (дис.сув.этанол 1:1)}$$

$$R_f = 0,32 \text{ (система VII)}; \quad R_f = 0,06 \text{ (система I)} \quad \text{Унуми } 80 \%$$

4. ГК ни гидролиз килиб олиш

ГКМАТ 1:10 нисбатда 1,5% фозли сулфат кислотаси эритмасида эритилди ва эритма кумли хаммомда тескари совуткич ёрдамида жихозланган колбада кайнатилди. Кайнатиш жараёни опок ГК кукнлари тушиши тухтагандан кейин тухтатилди ва хона шароитига совутилиб филтрлаб олинди совук дисстилланган сув билан чайилди ва куритилди.

$$T_{\text{суюк}} = 210-213 \text{ }^{\circ}\text{C} \quad [\alpha]_D^{25} = +48 \text{ (дис.сув.этанол 1:1)}$$

$$R_f = 0.14 \text{ (система V)} \quad R_f = 0.07 \text{ (система II)} \quad \text{Унуми } 18-19 \%$$

5. ГК нинг алюминийли тузини синтез килиш.

4 г ГК 100 мл курук ацетонда эритилиди ва устига AlCl₃ метанолдаги эритмасидан чукма тушгунча томизилди ва чукма филтрлаб олиниб куритилди.

$T_{\text{суюк}} = 250-252^{\circ}\text{C}$ (парчаланиш билан) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35$ (дис.сув.этанол 1:1)
 $R_f = 0.29$ (система IV) Унуми 88-89 %

6. ГК нинг кальцийли тузини синтез килиш.

4г ГК 100 мл курук ацетонда эритилиди ва устига AlCl_3 метанолдаги эритмасидан чукма тушгунча томизилди ва чукма филтраб олиниб курилди.

$T_{\text{суюк}} = 250-252^{\circ}\text{C}$ (парчаланиш билан) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35$ (дис.сув.этанол 1:1)
 $R_f = 0.29$ (система IV) Унуми 80-85%

ХУЛОСАЛАР

1. Ширинмия илдизи куюк экстракти таркибидан ГК нинг уч ва моноаммонийли тузлари ажратиб олинди.

2. Олинган глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузини гидролиз қилиш натижасида глицирризин кислотаси ажаратиб олинди.

3. Ажратиб олинган тоза глицирризин кислотаси асосида унинг алюминийли ва кальцийли тузлари синтез килинди. Синтез қилиб олинган тузларнинг айрим физик-кимёвий хусусиятлари аникланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Толстиков Г.А., Горяев М.И. Глицирретовая кислота. Алма-ата. «Наука» 1966. -С.
2. Мадрахимов А.С. Авиценна о лекарственных растениях. -Т. «Мехнат» 1995. -С.
3. Ирисметов М.П., Джиембаев Б.Ж. Перспективы применения препаратов солодкового корня в медицине /сб.тр. международн. научно-практической конференц. «Перспективы направленные на развитие химии и химич.технологии». -Шимкент. 1999. -С. 27-30.
4. Lithgoe B., Trippett S //J. Chem. Soc. 1950. №8. -Р. 1983-1990.
5. Халилов Л.М., Балтина Л.А., Спирихин Л.В., Васильева Е.В., Кондратенко Р.М., Панасенко А.А., Толстиков Г.А // ХПС 1989. №4 -С. 500.
6. Hayashi T., Nakai T., Uchida K., Takeda R. // clin.exper. theory practice. 1984. V.6. -Р.1623-1640
7. Патент №2198177 РФ. Гликопептид глицирризиновой кислоты с S-бензил-L-цистеином, проявляющий анти-ВИЧ активность /Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. Заявлено 30.03.01. Оpubл. 10.02.03, Б.И. №4.
8. Романко Т.В., Муринов Ю.И. Некоторые физико-химические свойства глицирризиновой кислоты. //Жур.физ.химии. 2001 Т.75. №9 –С. 1601-1604
9. Торховская Т.И., Ипатова О.М., Прозоровский В.Н., Захарова Т.С., Зыкова М.Г. Возможности использования фосфолипидной наносистемы с глицирризиновой кислотой ("фосфоглив") для оптимизации лекарственных препаратов - на примере доксорубина и будесонида //Биомедицинская химия. 2009. №2. -С. 185-193.
10. Никитин Ю.П., Толстиков Г.А., Рагино Ю.И., Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Сафронова О.Г., Салахутдинов Н.Ф., Стахнева Е.М. Изучение антиоксидантного и нормализующего функцию эндотелия эффектов симваглизина на модели гиперхолестеринемии у кроликов

//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. №8. -С. 171-174.

11. Груздева Е.А. Знакомая незнакомка – солодка //Новая аптека, 2008. №1. - С. 38-39.

12. Пинеев С.А., Яковлева Л.В., Николаева С.С., Ребров Л.Б., Быков В.А., Савина А.А., Сокольская Т.А., Рощина А.А., Бойко Б.Н. Исследования стандартного образца глицирризиновой кислоты в процессе сушки //Химико-фармацевтический журнал. 2007. №8. -С. 36-38.

13 . Утешев Б.С., Сергеев А.В., Павлова С.И. Корень солодки. возможные механизмы антитоксических, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств //Химико-фармацевтический журнал. 2003. №6. -С. 36-39.

14. Асраров М.И., Гагельганс А.И., Ибодуллаев О.Н., Каликулов Д. Побочные эффекты глицирретовой кислоты на процесс секреции медиатора //Российский физиологический журнал. 2002. №3. -С. 329-331.

15. Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Сорокина И.В., Долгих М.П., Болдырев В.В., Душкин А.В., Карнатовская Л.М., Чабуева Е.Н Фармакологическая активность комплексов нестероидных противовоспалительных препаратов с глицирризиновой кислотой, полученных методами жидкофазного и твердофазного синтеза //Химико-фармацевтический журнал. 2002. №1. -С. 12-13.

16. Ильичева Т.Н., Покровский А.Г., Федюк Н.В., Абдуллаев С.М., Олькин С.Е. Иммуноферментная тест-система для выявления глицирризиновой кислоты /Экспериментальная и клиническая фармакология 2001.№5.-С.66-68.

17. Толстиков Г.А., Ильичева Т.Н., Покровский А.Г., Проняева Т.Р., Шульц Э.Э. Иммуностимулирующая активность тритерпенов растительного происхождения и их производных //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. №2. -С. 53-56.

18.Машковский М.Д. Лекарственные средства. 9-е изд.–М.; 1987. -С. 194-196.

19.Красова Е.Г, Башура П.С., Муравьев И.А. //Фармация. 1978. т.27. -С.32-35.

20. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А., Саитова М.Ю. //Хим.-фарм. журн. 1991. т.25. -С. 42-44.
21. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н. //Хим.-фарм.журн. 1990. т.24. с.26-27.
- 22.Хисамутдинов Э.Ф. Изучение механизма комплексообразования глицирризиновой кислоты с противотуберкулезными препаратами: тубазид и фтивазид методами спектроскопии ЯМР //Вып. работа. -Ташкент. 2005.
23. Плясунова О.А., Егоричева И.Н., Федюк Н.В. и др. Изучение анти-ВИЧ-активности β -глицирризиновой кислоты //Вопр. вирусологии. №5-6. 1992.
24. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М.; «Медицина» 1988.
- 25.У.К.Абдурахманова “Кальций ионларининг микромикдори аниқлаш” //“Биохилма-хилликни сақлаш ва ривожлантириш” Республика илмий-амалий анжумани. Гулистон, 2007. 131-132 б.
26. Habibjon Kushiev, Andrev D.Noble, Iskandar Abdullaev and Uktam Toshbekov Remediation of Abandoned Saline Soils Using Glycyrrhiza glabra: A Studi from the Hungry Steppes of Central Asia // International jornal of agricultural sustainability. 2005. Vol.3. №2. P.102-113.
27. H. Kushiev, U Berdalieva, D.N.Dalimov, U.Abdurakhmanova Study of stimulating and antifungal properties of glycyrrizic acid with copper component // 7th International Simposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Tashkent. 2007. P 64.
- 28.Муравьев И. А. «Изучения использование солодки в народном хозяйстве» материалы академии наук Туркмении, Сообщения III-симпозиума, Ашхабад, 1988, стр 108-109
29. Кондратенко Р.М. «Азот-содержащие производные глицирризиновой кислоты» Уфа, 1988, стр 120

30. Балтина Л. А. «Синтез реакционная способность органических соединений» Тбилиси, 1989, стр 160
31. Васильева Е. В. «Стереохимия некоторых биологически активных соединений и диастериомерные эффекты в спектрах» Я.М.Р.С. Уфа, 1988, стр 120
32. Юханова А. Ш. «Синтез новых физиологически активных производных глицирризиновой кислоты» Уфа У.Х.В.Ф.А.Н, 1979, стр 120
33. Балтина Л. А. «Трансформации глицирризиновой кислоты. Поиск новых физиологически активных соединений» Уфа, 1995, стр 320
34. Шульц Э. Е. «Химия в интересах устойчивого развития» 2000, Т.8, стр 448
35. Оболенцева Г. В. «Вопросы изучения солодки» М.Л. Наука, 1966, стр 255.
36. Юханова А. Ш. «Синтез новых физиологически активных производных глицирризиновой кислоты» Уфа У.Х.В.Ф.А.Н, 1979, стр 120
37. Балтина Л. А. «Трансформации глицирризиновой кислоты. Поиск новых физиологически активных соединений» Уфа, 1995, стр 320
38. Шульц Э. Е. «Химия в интересах устойчивого развития» 2000, Т.8, стр 448