

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA TA'LIM VAZIRLIGI

Z.M.BOBUR NOMIDAGI ANDIJON DAVLAT UNIVERSITETI

Qo'lyozma huquqida

UDK 547.919.2:615.014.67

Magistratura bo'limi

“Umumiy kimyo” kafedrası

“TASDIQLAYMAN”

Bo'lim boshlig'i

N.I.Asqarov

“_____” 2015 йил

“HIMOYAGA QO'YILDI”

Kafedra mudiri

Y.T.Isayev

“_____” 2015йил

“GLITSIRRIZIN KISLOTASI AYRIM HOSILALARIDAN BIOLOGIK FAOL
MODDALAR Olish”

MAVZUSIDA

MAGISTRLIK DISSERTATSIYASI

Bajardi: Ismailova Nafisa Nozimjonovna

“Organik kimyo” yo'nalishi magistranti

Ilmiy rahbar: Isayev Yusuf Tojimamatovich

Kimyo fanlari nomzodi, dotsent

Andijon-2015

Mundarija

Kirish.....	4
I. Adabiyotlar tahlili.....	6
I.1. Glitsirrizin kislotasining tuzlari.....	6
I.2. Glitsirrizin kislotasining amidlari va boshqa azotli birikmalari, ularning sintez usullari.....	7
I.3. Biologik faol moddalarning molekulyar komplekslari.....	13
II. Eksperimental qism.....	21
II.1. Shirinmiya ildizidan texnik glitsirrizin kislotasini ajratib olish usuli.....	21
II.2. Glitsirrizin kislotasining bir almashingan $\text{NH}_4, \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, Na va K li tuzlarini olish usullari.....	21
II.3. Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Zn va Pb diglitsirrizinatlari sintezi usullari.....	22
II.4. Diglitsirrizinatlarning NH_3 va $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ bilan birikmalari sintezi usullari.....	24
II.5. Glitsiramning molekulyar komplekslarini olish.....	27
III. Natijalar tahlili.....	31
III.1. Texnik glitsirrizin kislotasini olish.....	31
III.2. Glitsirrizin kislotasining bir ammoniyli, bir natriyli, bir kaliyli tuzlarini olish.....	32
III.3. Glitsirrizin kislotasining ayrim biogen metallar bilan diglitsirrizinatlari sintezinig asoslanishi.....	35
III.3.1. Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn va Pb diglitsirrizinatlari sintezi.....	39
III.3.2. Diglitsirrizinatlarning ammiak va etilendiamin tutgan birikmalari sintezi.....	42
III.4. Glitsirrizin kislotasining bir ammoniyli tuzining gossipol, megosin, analgin, salsolidin va ayrim sulfanilamid preparatlar bilan molekulyar	

komplekslari.....	
III.4.1. Molekulyar komplekslarning IQ-spektrlari asosida tahlili.....	48
III.4.2. Glitsirrizin kislotalasining metall tutuvchi birikmalarini chigitning unib chiqishiga ta'sirini o`rganish.....	50
Xulosa.....	60
Adabiyotlar ro'yhati.....	61

KIRISH.

Hozirgivaqtdajahonfan-texnikataraqqiyotijadalrivojlanishimunosatibilantabiiyzahiralardanxo`jalikmaqsa dlaridatoborako`proqfoydalanilmoqda.

XXI asr fan–texnika asri, chunki bu yo`nalish jadal suratlar bilan rivojlanib bormoqda. Dunyoning jo`g`rofiy–siyosiy tuzulishi o`zgarmoqda. Bunday sharoitda inson tomonidan ijtimoiy taraqqiyot bilan qulay tabiiy muhitni saqlab qolishning o`zaro ta`sirni uyg'unlashtirish, inson va tabiyatning o`zaro munosabatlarida muvozanatga erishish muammolari borgan sari dolzarb qolmoqda [1].

Mavzuning dolzarbligi: Zamonaviy bioorganik kimyo fanining muhim tadqiqot sohalaridan biri tanlab ta`sir etuvchi biologik faol moddalarni modifikatsiya qilib olinadigan usullardan foydalanish samaraliroq hisoblanadi. Huddi shunday moddalardan biri glitsirrizin kislotasi (GK) bo`lib, shirinmiya o`simligi ildizining asosiy kimyoviy komponentlaridan hisoblanadi. O`zR FA O`simlik va hayvonot olami genofondi institutida shirinmiyaning serhosil, qurg`oqchilikka va tuproq sho`rlanishiga chidamli shakllari yaratilgan, urug`i va ildizpoyasidan ko`paytirish usullari, afotexnikasi ishlab chiqilgan, yiliga 2 marta hosil olish mumkinligi isbotlangan. Shirinmiya ildizida GKning miqdori 20-22%ga yetadi. GKning o`zi va uning ayrim hosilalari amaliy tabobatda bronxial astma, dermatozlar, ekzemalar, oshqozon va o`n ikki barmoqli ichak yallig`lanishi, surunkali va o`tkir gepatitlarni davolashda qo`llaniladi. GK kortizon antogonisti xossasiga ega bo`lib, jigarda glikogen to`planishini, hamda xolesterin biosintezini ingibitori hisoblanadi. Biogen metallarning glitsirrizinatlar qulay, samarador va zararsiz dorivor vositalar ishlab chiqarishda yetarli darajada istiqbolga ega.

**Tadqiqot ob`yekti va predmeti:** shirinmiya ildizidan ajratib olingan glitsirrizin kislotasi va uning hosilalari asosida sintez qilingan birikmalarning biologik faolligini o`rganish.

Tadqiqotning maqsad va vazifalari: magistr ishining maqsadi tabiiy manbaadan GKni ajratib olish, mikroelement hisoblanuvchi ayrim biogen metallar

bilan glitsirrizinatlari, suvda eruvchan birikmalari, ta'sirchan dorivor vositalar bilan molekulyar komplekslari sintezi va ularning biologik faolligini o'rganishdan iborat. Ushbu maqsadlarni amalga oshirishda quyidagi vazifalarni bajarishimiz kerak:

1. Shirinmiya ildizi qismidan texnik glitsirrizin kislotasini ajratib olish usulini takomillashtirish;
2. Glitsiram (GS) bilan gossipol, megosin, ayrim sulfanilamid preparatlari, analgin va solsolidin bilan molekulyar komplekslarini olish;
3. GK asosida olingan birikmalarning biologik faolligini aniqlash (interferon induksiya qilishi, chigitni unib chiqishini tezlashtirish xususiyatini, membranalarga ta'sirini o'rganish);
4. Olingan bir qator hosilalarning IQ-, PMR-spektroskopiyalarini tekshirish va preparativ hamda elementar analiz metodlarini o'rganish.

Ilmiy jihatdan yangiligi: GKning modifikatsiyalangan hosilalari, xususan, mikroelement tabiatli biogen metallar bilan diglitsirrizinatlari, natriy va kaliyli suvda eruvchan tuzlari, bir qator ammiak va etilendiamin tutgan birikmalari olindi. GS asosida interferon induksiyalash faolligiga ega bo'lgan dorivor vositalar molekulyar komplekslari olindi. GKning olingan hosilalaridan chigitning unuvchanligiga ta'siri o'rganildi.

Tadqiqot uslubi va uslublari: shirinmiya ildiz qismidan GK ajratib olinadi. GK asosida olingan bir qator hosilalarning biologik faolligi o'rganiladi. Kompleks hosil qilish, IQ-, PMR-spektroskopiyalar, preparativ va elementar analiz metodlari.

Amaliy ahamiyati va tadbiri: olingan moddalarning biologik faol qo'shimchalar, stimulyatorlar, dorivor vositalar sifatida qo'llash istiqbollari mavjud.

Ishning tuzilishi va hajmi: kirish, uchta bob, xulosa va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat.

I. ADABIYOTLAR TAHLILI.

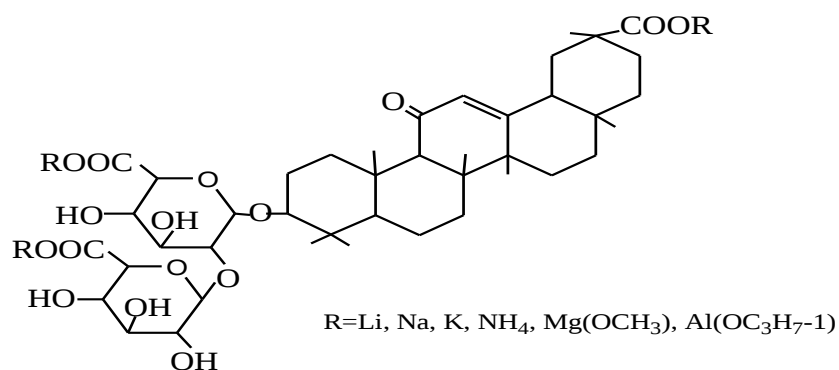
I.1. GLITSIRRIZIN KISLOTASINING TUZLARI.

Glitsirrizin kislotasi (GK) uch asosli kislota bo'lgani bois uch almashingan tuzlar hosil qiladi.

Uning litiy, natriy, kaliy va ammoniyli tuzlari olingan. Buning uchun texnik GKning asetondagi yoki spirtidagi eritmasiga yuqoridagi metallar gidroksidlarining va ammiakning spirtli eritmasi ta'sir ettirib olinadi. hosil bo'lgan tuzlar muz sirka kislotasida eritilsa, bir almshingan tuz holatiga o'tadi. Bunda uglevod qismdagi karboksil guruh tuz holatidan kislota holatiga keladi [2-3].

GKning litiy, natriy va kaliyli aralash tuzlari ham olingan va ularning yallig'lanishga qarshi, zararlangan terining tiklanishini tezlashtirish qobilyatiga ega ekanligi aniqlangan [3-4].

Bundan tashqari, GKning magniy va alyuminiyli tuzlari alkoksi-tuzlar shaklida olingan [4,5].



Metoksimagniyli tuzi GKning absolyut metil spirtidagi eritmasiga magniy kukuni ta'sir ettirib sintez qilingan. Izopropiloksialyuminiyli tuzi esa, GKning suvsiz izopropil spirtidagi eritmasiga $\text{Al}((\text{CH}_3)_2\text{CHO})_3$ inert(argon) muhitda ta'sir ettirish yo'li bilan olingan [5].

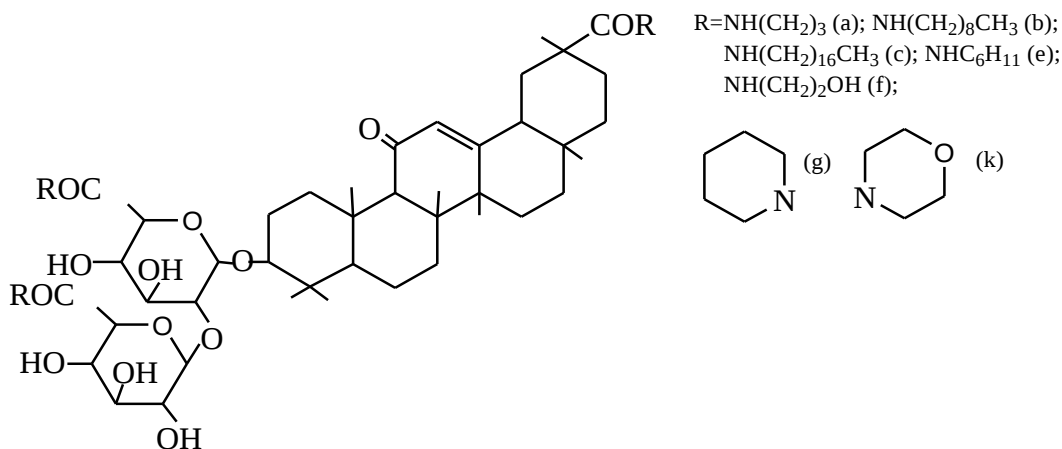
Bu ikkala tuz ham eksperimental tekshirishlar natijasida yallig'lanishga qarshi faollikni namoyon qilishi va bu faollik ayniqsa izopropiloksialyuminiy tuzida nisbatan yuqori ekanligi aniqlangan. Mualliflar ushbu birikmani dorivor preparat sifatida tavsiya etganlar.

I.2.GLITSIRIZIN KISLOTASINING AMIDLARI VA BOSHQA BIRIKMALARI, ULARNING SINTEZI USULLARI.

GK asosida tabobat uchun ahamiyatga ega bo'lgan bir qator azot tutuvchi birikmalari sintez qilinib, ularning fiziologik faolligini o'rganish maqsadida bir qancha ishlar amalga oshirilgan. Bular asosan glikopeptidlar bo'lib, aminokomponent sifatida NH guruh tutuvchi turli organik moddalardan foydalanilgan.

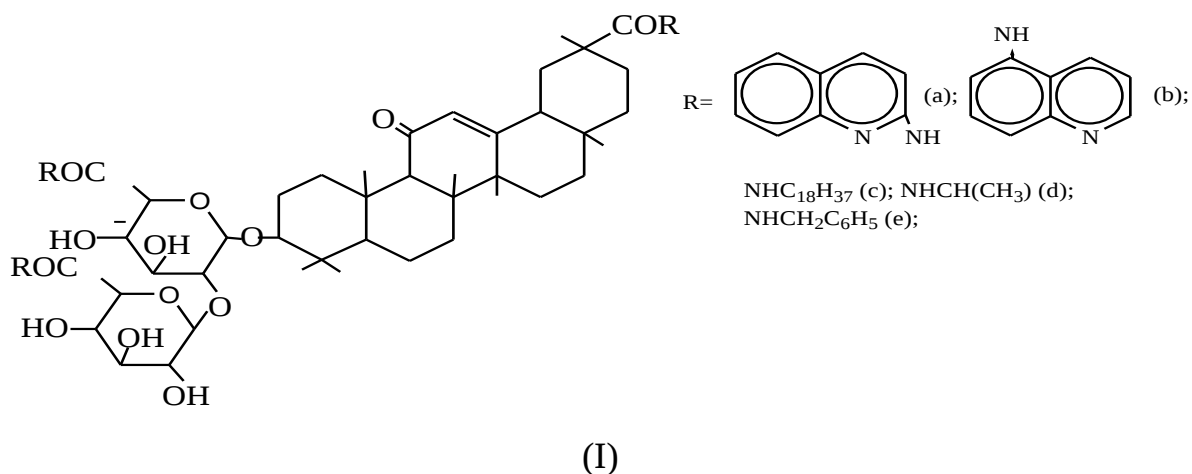
Shunday ishlardan biri [6] pentaasetilglitsirizin kislotasining geptadetsilamin, geksilamin, siklogeksilamin, piperidin, anilin, morfolin va monoetanolamin bilan amidlari sintez qilingan. Reaksiyalar pentaasetilglitsirizzin kislotasining uchxlorangidridiga tegishli aminobirikma ta'sir ettirish orqali amalga oshirilgan.

a), c) va f) birikmalar suvsiz dioksanda, qolganlari esa, quruq benzolda, trietilamin ishtirokida sintez qilingan.



Olingan birikmalarning yallig'lanishga qarshi faolligi tekshirilganda piperidin va monoetanolamin hosilalari nisbatan kuchliroq faollikka ega ekanligi aniqlangan.

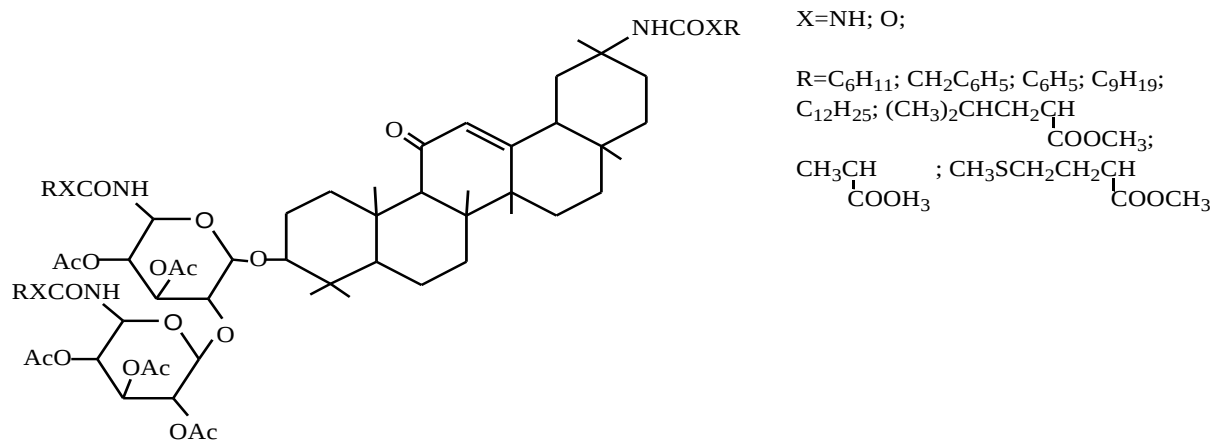
Bundan tashqari pentaasetilglitsirizin kislotasining aminoxinolinlar, oktadetsilamin, dipropilamin va benzilamin bilan birikmalari ham yuqoridagi usullar bilan sintez qilingan (I) [7-8].



Bu birikmalarning ham yallig'lanishga qarshi va antidepressant faollikni namoyon qilishi kuzatilgan.

Shuningdek, pentaasetilglitsirizin kislotasini modifikatsiyalash maqsadida uning diazoketonlari orqali N-asetilaminotiazol va N-timochovin bilan hosilalari olingan [9]. Diazotirlovchi vosita sifatida diazometandan foydalanilgan.

Pentaasetilglitsirizin kislotasini 2-amino-3-asetoksioktadekanolning O-glikozidi bilan birikmasi N-gidroksisuksinimid ishtirokida aktivlangan efir orqali sintez qilingan (II) [8].



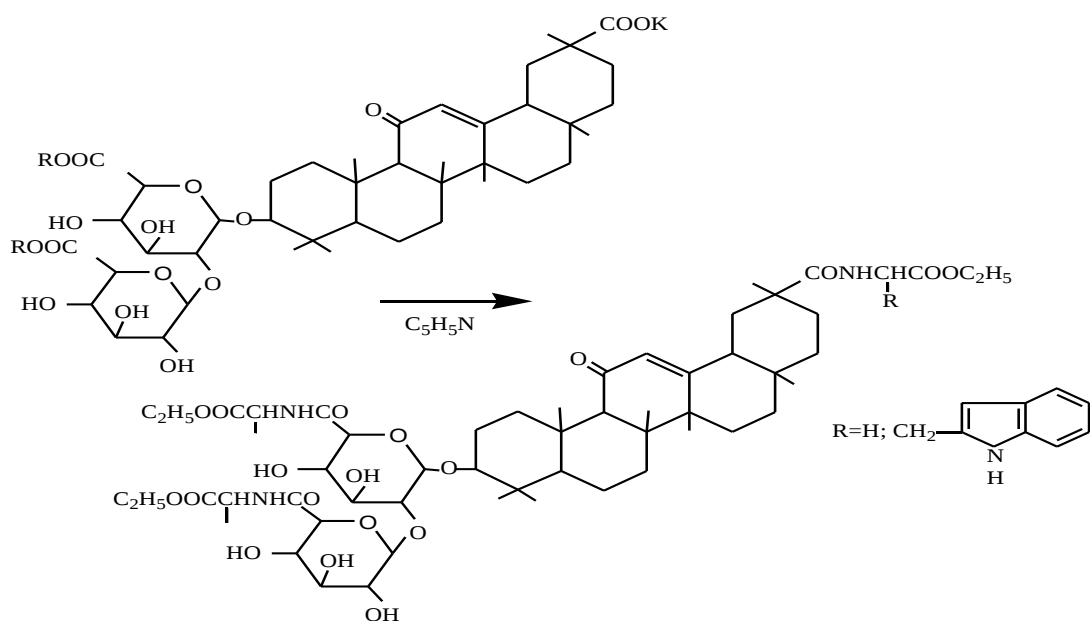
GKning glikopeptidlari uning boshqa birikmalariga nisbatan ko`proq o`rganilgan.

Ma`lumki, ayrim glikopeptidlar immonomodulyator xossasiga ega. Lekin ularning manbaalari chegaralangan va organizmda bir qator nohush ta`sirotlarga, masalan, tana haroratining ko`tarilishiga sabab bo`lishi aniqlangan [12].

GK va uning ayrim birikmalari viruslarga qarshi va immonomodulyator xossalarini namoyon qilishi, qo`shimcha zararli ta`sirotlarni deyarli keltirib chiqarmasligi ushbu kislota asosida immonomodulyator xossasiga ega bo`lgan bir qancha fiziologik faol birikmalar sintez qilinishiga sabab bo`lgan [13,14].

GKning boshqa birikmalari qatori glikopeptidlari sintezi bilan akademik G.A.Tolstikov boshchiligidagi guruh 70-yillar boshlaridan beri shug`ullanib, bir qator birikmalarni sintez qilish va ularning biologik faolligini o`rganishga erishganlar.

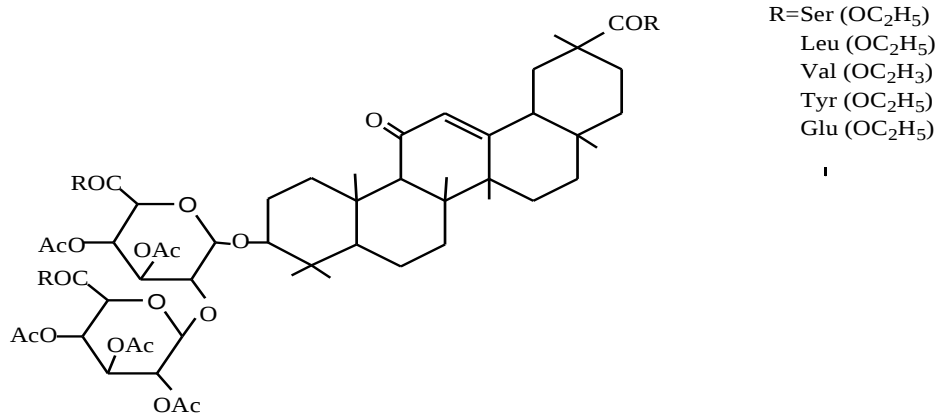
Dastlabki glikopeptidlar GKning monokaliyli tuziga glitsin va triptofanning etil efirlarini disiklogeksilkarbodiimid(DSGK) ishtirokida ta`sir ettirib olingan [15].



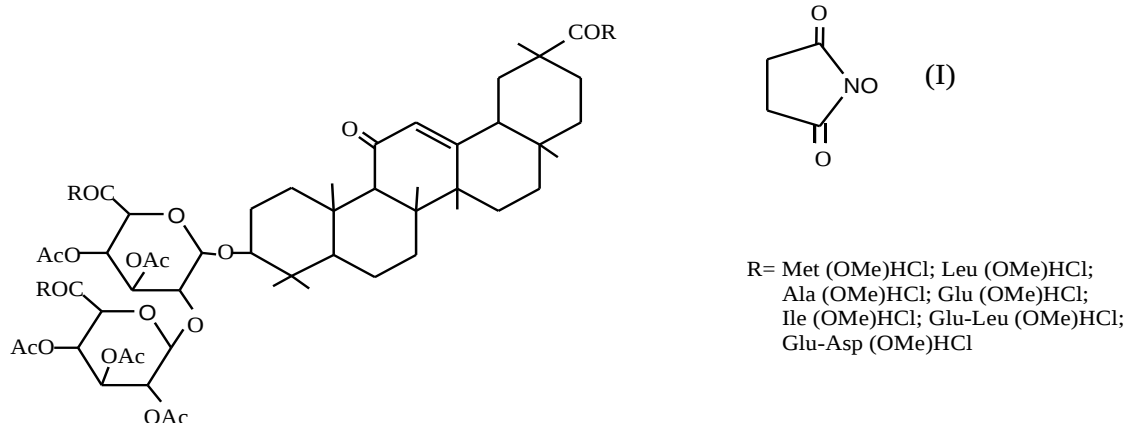
Bundan tashqari GKning serin, leysin, valin, tirozin, glutamin kabi aminokislotalarning etil efirlari bilan glikopeptidlari sintez qilinib, ularning yallig'lanishga qarshi faolligi tekshirilgan [16]. Ushbu birikmalar(X) pentaasitilglitsirrizin kislotasining uchxlorangidridiga aminokislota efirlarini trietilamin ishtirokida ta'sir ettirib olingan.

GKning monometil efiri asosida olingan glikopeptidlar immunitetni kuchaytiruvchi xossaga ega ekanligi aniqlangan [17].

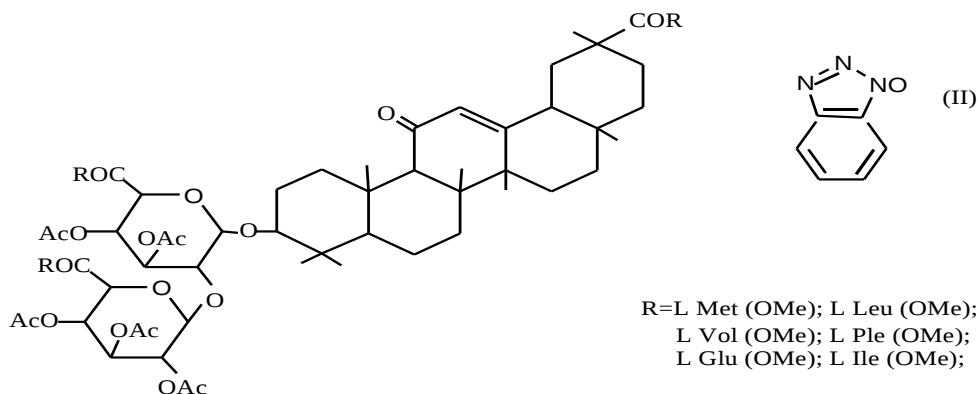
Bu birikmalar GKning monometil efiriga anilinning p-nitrobenzil efiri alanil-glutaminning benzil efiri, alanil-glutamin dipeptidi yoki alanil trietilamin va Vudvord reagent ishtirokida ta'sir ettirib olingan [18].



GKning bir qator glikopeptidlari aminokislotalar yoki dipeptidlar va N-gidroksisuksinimid (I) bilan faollangan GKning trietilamin ishtirokida kondensatsiyalab sintez qilingan [19-21].



Bundan tashqari, GKning ayrim glikopeptidlari gidroksiln guruhlarni himoyalamasdan turib N-gidroksibenzotriazol (II) va disiklogeksilkarbodiimid ishtirokida aminokislotalarning efirlari bilan kondensatsiya qilib olingan [19].



Glikopeptidlar sintezi uchun, shuningdek eng maqbul sharoiti tanlangan. Mualliflar N-gidroksibenzotriazoldan foydalanilganda mahsulotlar unumi yuqori bo'lganligini ko'rsatib o'tganlar.

GKning pentasulfat hosilasi va uning ammoniyli, natriyli va kaliyli tuzlari ham e'tiborni o'ziga jalb etadi [21]. Birikmalar GKga xlorosulfon kislotasi ta'sir ettirib olingan.

Ushbu birikmalarni VICH-viruslariga qarshi faollikni namoyon qilishi aniqlangan.

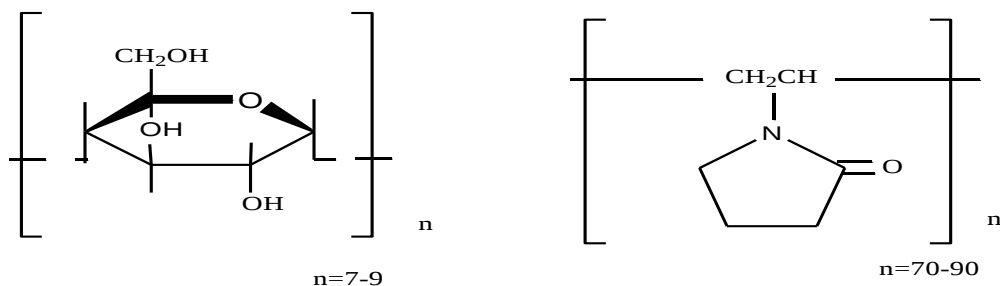
I.3. BIOLOGIK FAOL MODDALARNING MOLEKULAR KOMPLEKSLARI.

Bir guruh yapon mutaxasislari tomonidan GKning emetin, papaverin, efedrin, rezerpin, morfin, tebain kabi qator alkaloidlari bilan kompleks birikmalari olingan [22]. Shuningdek, GSning berberin alkaloidi va uning hosilalari bilan kompleks birikmalari ham olingan. Ushbu birikmalar yallig'lanish hastaliklarini davolashda foydalanish mumkinligi ko'rsatib o'tilgan [23]. GK va GS kosmetik vositalar ishlab chiqarishda qo'llanilishi mumkinligi ko'rsatilgan [24,25]. Yangi dori vositalarini izlab topish va amaliyotga tadbqiq qilish bilan bir qatorda mavjud preparatlarning ta'sirchanligini yanada oshirish ham ilmiy, ham iqtisodiy jihatdan tobora ko'proq e'tiborni o'ziga jalb qilmoqda.

Ma'lumki, amalda qo'llanib kelinayotgan ko'pchilik preparatlarning suvda eruvchanligi yetarli darajada emas [26]. Shu bilan birga ularning iste'mol miqdori salbiy yonaki ta'sir tufayli juda cheklangan. Masalan, asetilsalitsil kislotasi, indometatsin, ortofen, prednizalon kabi tabobatda ko'p ishlatiladigan preparatlar oshqozon-ichak yo'llarining yallig'lanishi, kamqonlik kabi bir qator allergik hastaliklarni kelib chiqishiga sabab bo'lishi ko'rsatilgan [27].

Bir qator mualliflar tomonidan yuqorida zikr qilingan kamchiliklarni bartaraf qilish maqsadida suvda eriydigan yuqori molekulyar moddalar bilan dori preparatlarining molekulyar komplekslari olish mumkinligi ko'rsatib o'tilgan [28-29].

Kompleks hosil qiluvchi moddalar sifatida asosan β -siklodekstrin (SD) yoki polivinilpirrolidon (PVP)dan foydalanish tavsiya etilgan.

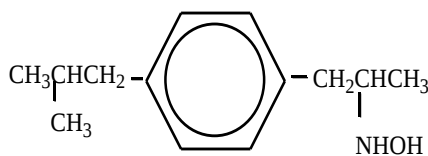


Siklodekstrin Sharding deksrinlari deb ataladigan ologosaxaridlar guruhiga mansub bo`lib, kraxmalning *Bacillus macerans* zamburug`lari ishlab chiqaradigan fermentlar ta`sirida gidrolizlanishdan hosil bo`ladi [30].

Tarkibida ko`plab gidroksil guruhlarning mavjudligi siklodekstrin molekulasida elektronlar zichligining sezilarli darajada ortishiga sabab bo`lishi ko`rsatilgan. Bu holat molekula ichida va molekulalararo vodorod bog`larning vujudga kelishiga olib kelishi aniqlangan. Shu bilan birga SDlarning ichiga kiritilgan moddalarning xossalari o`zgarishiga uchrashi kuzatilgan.

SDlarning yuqorida ko`rib o`tilgan xossa va xususiyatlari, shuningdek, ularning suvda yaxshi erishi, organizmda tez parchalanishi, nohush ta`m bermasligi dorivor preparatlarni SDlar bilan molekulyar komplekslarini olishda foydalanishga sabab bo`lgan [31].

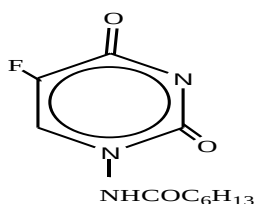
Yallig`lanish xastaliklarini davolashda ishlatiladigan 2-(4-izobutilfenil)-propionik kislota bilan  $\beta$ -SDning kompleks birikmasi 1:1 nisbatda suvda aralashtirish yo`li bilan olingan [32].



Mualliflarning ko`rsatishlaricha, ushbu kompleksdagi dori preparatining eruvchanligi va organizmda o`zlashtirilishi sezilarli darajada ortgan.

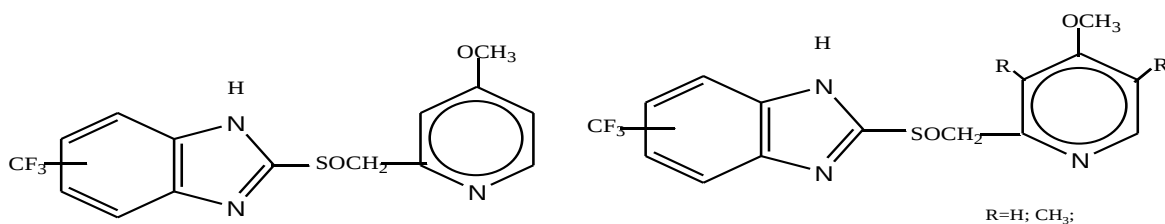
Shunga o`xshash, saraton kasalliklarini davolashda qo`llaniladigan 1-geksilkarbromoil-5-ftoruratsil preparatining suvda eruvchanligini, neytiral yoki

ishqoriy muhitlardagi berqarorligini orttirish, hamda, ta'sir miqdorini kamaytirish maqsadida β -SD bilan kompleks birikmasi olingan [33].



Kompleks 10-40⁰Cda, 2 soatdan 12 soatgacha cho'kma holatida ajralguncha organik erituvchilarda aralashtirib olingan.

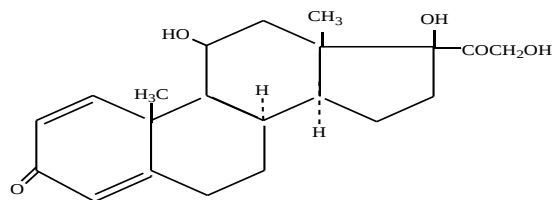
Siklodekstrin va metal SDni benzimidazolning ayrim hosilalari bilan olingan komplekslari oshqozon xastaliklarini, ayniqsa, gastritlarni davolashda foydalanish uchun tavsiya etilgan [34].



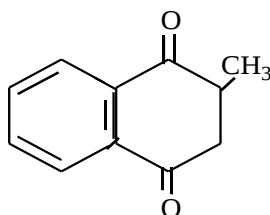
Yuqoridagi kompleks birikmalar ekvimolyar miqdoridagi komponentlarni NaOHning 50%li spirtidagi eritmasida 15 soat davomida, yoki quruq holda sharikli tegirmonda 5 soat davomida aralashtirib olingan.

Bundan tashqari muallif ushbu komplekslarni organik erituvchi muhitida, bosim ostida ham olish mumkinligini aytib o'tgan [34].

Prednizalon yuqorida ko'rsatib o'tilgandek, bir qator kamchiliklarga ega. Bu nuqsonlarni yo'qotish maqsadida prednizalonning 2,6-dimetil-(geptakis)- β -SD bilan molekulyar kompleksi reagentlarining 1:1,5 nisbatdagi quruq aralashmasiga suv qo'shilib, keyinchalik vakuumda quritish yo'li bilan olingan [35].



Suvdagi γ -SDning eritmasiga ekvimolyar miqdordagi K_3 -vitamini (2-metilnaftoxinon-1,4)ning 96%li spirtidagi eritmasini aralashtirib kompleks birikmasi olingan [36]. Bunda vitaminning suvda eruvchanligi ortib, ta'sir miqdorining kamayishi kuzatilgan.



Yuqorida ko'rib o'tkanimizdek, SDlar katta amaliy ahamiyatga ega. Lekin shu bilan birga bir qator kamchiliklardan ham holi emas. Masalan, hamma dori vositalari ham SDlar bilan kompleks hosil qilmaydi. Bundan tashqari β -SD 50mg/kgdan yuqori miqdorda jigar xastaligini keltirib chiqarishi aniqlangan [22]. Bir qator mualliflarning aniqlashlaricha, β -SD va uning ayrim metil hosilalari yuqoridagi miqdorda buyrak faoliyatiga jiddiy zarar yetkazgan [23].

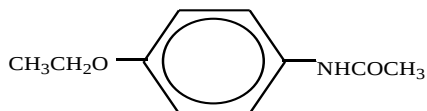
Yana shuni ham aytib o'tish kerakki, SDlar respublikamiz hududida ishlab chiqarilmaydi.

PVP va SD kabi bir qator muhim xossalarga ega. Bu modda teri orqali so'rilganda, vena qon tomirlari orqali organizmga yuborilganda noxush ta'sir ko'rsatmaydi [24]. Shuning uchun uning 6%li fiziologik aritmasi tabobatda qonni tozalovchi vosita (gemodez) sifatida ishlatiladi. PVPning suvda va ko'pchilik organik erituvchilarda erishi katta ahamiyatga ega. Uning eruvchanligi tarkibida laktam guruhi borligi bilan izohlangan. PVPning yana bir ahamiyatli tomoni uning kompleks hosil qilishga moyilligidir. Ushbu polimer dori preparatlar, toksinlar, bo'yoq moddalar va boshqa moddalarni kompleks holida biriktirib oladi. PVPning

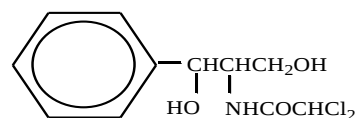
bu xususiyatidan tabobatda keng foydalaniladi. Masalan, PVP bilan kompleks holidagi dori preparatining ta'sir vaqti uzayishi kuzatilgan, shuningdek, organizmni toksinlardan tozalashda foydalanish mumkinligi aniqlangan [24].

Adabiyotlarda PVPning bir qator dori vositalari bilan molekulyar komplekslari olinganligi ko'rsatib o'tilgan.

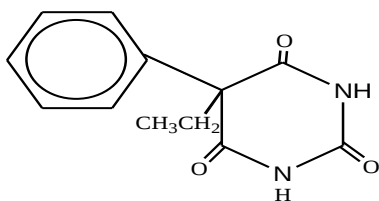
Ularda aytilishicha, PVPning fenatsitin, xloramfenikol, fenobarbital, tetratsiklin, penitsillin kabi ko'plab preparatlar bilan komplekslari olinib ta'sir vaqti o'rganilgan. Bunda dori preparatlarining ta'sir vaqti keskin ortishi kuzatilgan [24,28].



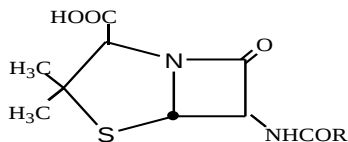
(I)



(II)

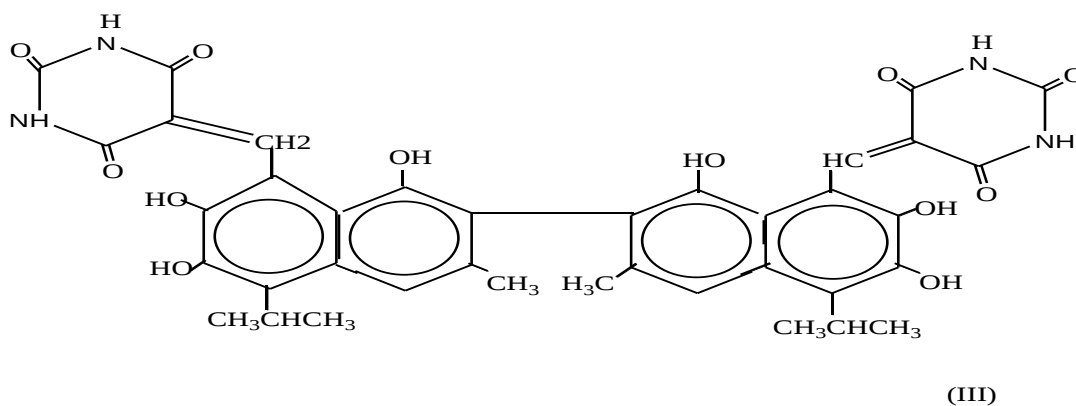
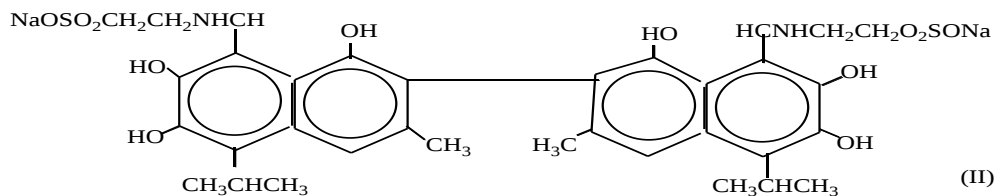
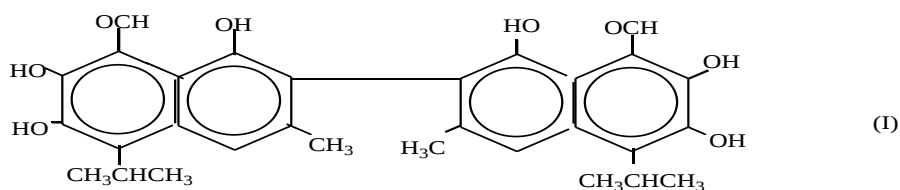


(III)



(IV)

Ma'lumki, gossipol (I) va uning ayrim hosilalari fiziologik faollikni namoyon qiladi. Ulardan gossipolning 3%li liniment, megosin(II)ning 3%li mazi va batriden (III) tabletkalari davolash amaliyotiga tadbqiq etilgan [37].



Ushbu preparatlarning afzalliklari bilan bir qatorda, suvda deyarli erimasligini hisobga olib, ularning PVP bilan bir qator kompleksi birikmalari olingan[25,38]. Komplekslar reagentlarning 9:1 nisbatida hosil qilingan.

Mualliflarning ko`rsatishlaricha, kompleks PVPdagi karbonil guruh va gossipol hosilalaridagi gidroksil, karbonil guruhlar orasida vujudga kelgan vodorod bog`lar hisobiga hosil bo`lgan.

PVPning imkoniyatlari kengligi barobarida shuni ham aytib o`tish kerakki, bu polimer sintetik yo`l bilan olinadi. Uning organizmda parchalanmasligi va ko`plab hayotiy zarur bo`lgan moddalarni biriktirib olishi organ va to`qimalarning faoliyatiga salbiy ta`sir ko`rsatadi.

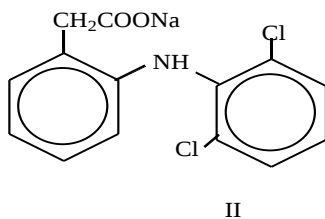
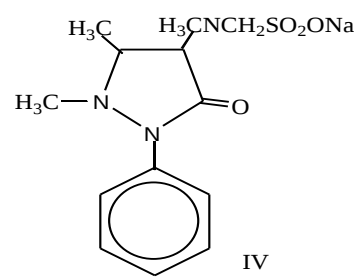
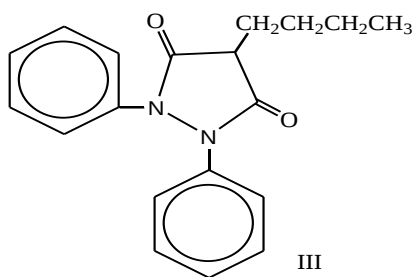
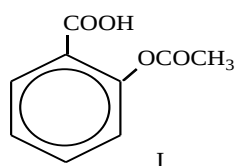
Bundan tashqari PVP mamlakatimizga chetdan olib kelinadi. Shuning uchun uning asosida dori vositalarini ishlab chiqarishda bir qator muammolar kelib chiqadi.

Bundan kelib chiqqan holda yuqorida aytib o`tilgan kamchiliklardan holi bo`lgan, biologik faol moddalar bilan kompleks hosil qilish qobiliyatiga ega vositaga ehtiyoj seziladi. Bunday vositalardan biri glitsirizin kislotasi(GK) hisoblanadi.

Avvalab aytib o`tilganidek GK qulay kompleks hosil qiluvchi modda bo`lishi bilan birga yaqqol namoyon bo`luvchi fiziologik faolikka ega va zararli yonaki ta`sirotlardan holidir [22,39].

Uning asetilsalitsil kislotasi kislotasi(ASK) ortofen va butadion preparatlari bilan molekulyar komplekslari GKning spirtidagi eritmasiga 1:1 va 1:2 (molyar jihatdan) nisbatlarda preparat 0,5 hajm suv bilan qo`shib, 50-70<sup>0</sup>Cda aralashtirish yo`li bilan olingan [22, 39-40]. Olingan birikmalarning fiziologik faolligi tekshirilganda, preparatlarning zaxarlilik darajasi 2-6 marta kamaygani va davolash ta`siri 2-6 marta ortganligi aniqlangan.

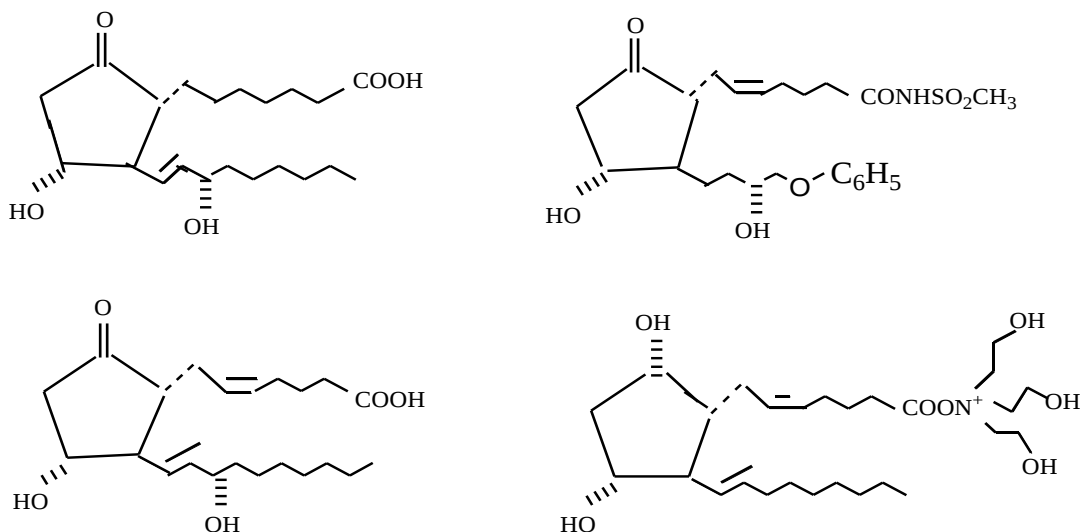
Xuddi shu usul bilan olingan GKning analgin bilan kompleks birikmasining zaxarlilik darajasi 14 marta kamayishi va analgetik faolligi 11 marta ortishi kuzatilgan[41].



Mualliflar GKning yuqorida ko`rib chiqilgan dori moddalardan tashqari yana prostaglandinlar(PG) bilan ham molekulyar komplekslarini olishga muvaffaq bo`lishgan[22].

Ma'lumki, prostaglandinlar fiziologik faol moddalar hisoblanadi va davolash amaliyotida qo`llaniladi. Lekin ular nisbatan beqaror bo`lib, organizmda oson parchalanadi. Shuningdek, PGlar zararli qo`shimcha ta'sirotlardan holi emas va suvda deyarli erimaydi.

GK bilan kompleks holida esa ularning barqarorligi ortishi, ta'sir miqdorining kamayishi va suvda eruvchanligining yaxshilanishi kuzatilgan:



II. EKSPERIMENTAL QISM.

II.1. Shirinmiya ildizidan texnik glitsirrizin kislotasini ajratib olish usuli.

130 gr havoda quritilgan va maydalangan shirinmiya ildizining 1l hajmli tubi yumaloq kolbada 500-600 ml suv bilan 6 soat davomida yengil qaynatib turgan holatda qizdirdik. Hona haroratigacha sovugan eritmani zich matodan o'tkazib, qolgan qoldiqqa yana avvalgi miqdorda suv qo'shib yuqoridagi jarayonni takrorladik. Sovugan eritmani filtrlab, dastlabki filtrat bilan birlashtirdik va hajmi 200 mlga yetguncha suv hammomida bug'latdik. Hosil bo'lgan quyuq ekstraktga cho'kma ajralishi to'xtaguncha aralashtirib turib 1%li sulfat kislota eritmasini qo'shdik. Jigarrang tusli amorf cho'kmani zich matoda filtrlab havoda quritdik. Unumi-13 gr (10%). Adabiyotdagi ma'lumot 9,28% [2,42].

II.2. Glitsirrizin kislotasining bir almashingan NH_4 , Na, K, Li tuzlarini olish usuli.

60 gr texnik GKni 600 ml aseton bilan 3 soat davomida qaynatdik. So'ng aralashmani hona haroratigacha sovitib, hosil bo'lgan asetonli eritmani boshqa idishga o'tkazdik. Qoldiqqa 300 ml aseton qo'shib yana 3 soat qizdirdik. Sovugan asetonli eritmani avvalgisi bilan birlashtirdik va aralashtirib turib pH=8ga yetguncha konsentrlangan NH_4OH ni tomchilatib qo'shdik. Hosil bo'lgan sariq tusli cho'kmani suv nasosi yordamida filtrlab, filtrning ustida 2 marta 10 ml aseton bilan yuvdik. Ajratib olingan GK ning uch ammoniyli tuziga 5 hajm muz sirka kislotasini qo'shib, to'la erib ketguncha suv hammomida qizdirdik. Eritmani sovushi jarayonida GK ning bir ammoniyli tuzi sarg'ish kristallar shaklida hosol bo'ladi. Hosil bo'lgan tuzni filtrlab, filtrning ustida toza sirka kislota bilan yuvdik va havoda quritdik.

Shundan keyin uni to'la tozalash uchun 80%li spirtda qayta kristalladik. Unumi-36,3 gr (60%). Adabiyotdagi ma'lumot-62% [43]. $T_c=220-225^{\circ}\text{C}$, IQ-spektr: (ν , cm^{-1}) 3400-3200 (OH), 1700-1658 (COOH), 1600-1580 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-); UB (λ_{max} ; $\lg \epsilon$) 257, 3,95 (0,01 H_2O). Adabiyotdagi ma'lumot: $T_c=220-222^{\circ}\text{C}$; λ_{max} 252; (ϵ 10500); (1,5 50% EtOH) [44].
Topildi: % C=59,70; H=7,53; N=1,52. Hisoblandi: % C=60,00; H=7,62; N=1,67.
Brutto formulasi: $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_{16}\text{N}$.

GK ning birnatriyli va birkaliyli tuzlarini yuqoridagi usul bilan NaOH yoki KOH ning spirtidagi 10%li eritmasini ta'sir ettirib oldik.

GKning birnatriyli tuzi.

Tashqi ko'rinishi sariq tusli kristallar. Suvda oz eriydi, spirt va asetonda erimaydi. Unumi 49%. $T_c=295-300^{\circ}\text{C}$. IQ (ν ; cm^{-1}) 3400 (IH), 1700 (COOH), 1600-1580 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$ 250 (4,10) (50% EtOH). Adabiyotdagi ma'lumot: Unumi 56%, $T_c=300^{\circ}\text{C}$ [34]. Topildi: % C=59,05; H = 7,45; Na=2,48. Hisoblandi: % C=59,64; H=7,10; Na=2,72. Brutto formulasi: $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{16}\text{Na}$

GK ning birkaliyli tuzi.

Tashqi ko'rinishi sarg'ish amorf modda. Suvda oz eriydi, spirt va asetonda erimaydi. Suv-spirt yoki suv-aseton aralashmasida yaxshi eriydi. Unumi 22 gr (36,7%). $T_c=280-282^{\circ}\text{C}$, IQ (ν , cm^{-1}) 3400 (OH), 1710 (COOH), 1610-1580 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-), UB λ_{max} ($\lg \epsilon$) 257 (4,01), (0,01 H_2O). Adabiyotdagi ma'lumot: Unumi 35-40%, $T_c=250$, $\lg \epsilon$ 3,75 (50% EtOH). Topildi: % C=58,60; H=7,16. Hisoblanadi: % C=59,23; H=7,05. Brutto formulasi: $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{16}\text{K}$ [3].

II.3. Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn va Pb diglitsirrizinatlari sintezi usullari.

1. Kobalt diglitsirrizinat sintezi.

2,7 gr (3 mol) GK ning bir kaliyli tuzini 30 ml suvli spirtidagi eritmasiga 0.36 gr (1,5 mol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ning 2 ml suvli eritmasini qo'shdik. Reaksion aralashmani 1 soat davomida, suv hammomida ($90-95^{\circ}\text{C}$) qizdirdik. Aralashma sovugandan so'ng oq-qizg'ish cho'kma tushdi. Cho'kmani filtrlab, avval suv, keyin aseton bilan

yuvdik. Havoda doimiy massagacha quritdik. Suvda va boshqa erituvchilarda erimaydi. Unumi-2,2 gr (81,5%). $T_c=135-140^{\circ}\text{C}$ (parch). R_f 0,52(B). IQ(v ; sm^{-1}) 1700-1680 (COOH), 1600-1560 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$) 257 (3,94) (0,015. 0,1% NaHCO_3). Topildi: % C=59,05; H=6,96. Hisoblanadi: % C=59,26; H=7,17.

Boshqa diglitsirrizinatlar ham yuqoridagi usul bilan sintez qilindi.

2. Magniy diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi sarg'ish tusli amorf birikma. Suvda deyarli erimaydi. Unumi 2,4 gr (87%). $T_c > 300^{\circ}\text{C}$. IQ(v ; sm^{-1}) 1700-1670 (COOH), 1590-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$) 256 (4,05) (0,015 0,1% NaHCO_3). Topildi: % C=59,80 H=7,42. Hisoblanadi: % C=60,70 H=7,20.

3. Kalsiy diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi och sarg'ish tusli amorf modda. Suvda deyarli erimaydi. Unumi-2,2 gr (81%). $T_c=280-285^{\circ}\text{C}$. IQ (v ; sm^{-1}) 1700-1680 (COOH), 1600-1560 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-), UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$) 4,27 (0,015 0,1% NaHCO_3). Topildi: % C=59,05 H=7,35. Hisoblandi: % C=59,80 H=7,12.

4. Marganes diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi jigarrang tusli amorf modda. Suvda erimaydi. Unumi-1,85 gr (68%). $T_c=170-175^{\circ}\text{C}$. R_f 0,10 (B). IQ (v ; sm^{-1}) 1690-1650 (COOH), 1600-1560 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 257 (4,27) (0,015 0,1% NaHCO_3). Topildi: % C=59,22 H=7,05. Hisoblandi: % C=59,40 H=7,19.

5. Temir diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi jigarrang tusli amorf modda. Suvda erimaydi. Unumi 1,52 gr (56%). $T_c=125-130^{\circ}\text{C}$. R_f 0,57 (A). IQ: (v ; sm^{-1}) 1690-1650 (COOH), 1580-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 259 (4,53) (0,015 0,1% NaHCO_3). Topildi: % C=59,64 H=7,18. Hisoblandi: % C=59,20 H=7,18.

6. Mis diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi och yashil tusli kukun. Suvda erimaydi. Unumi 1,80 gr (66%). $T_c=182-185^{\circ}\text{C}$. R_f 0,12 (B). IQ: (v ; sm^{-1}) 1690-1660 (COOH), 1590-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$,

COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 256 (4,48) (0,015 0,1% NaHCO₃). Topildi: % C=58,70 H=7,52. Hisoblandi: % C=59,09 H=7,14.

7. Qo'rg'oshin diglitsirrizinat sintezi.

2,7 gr (3 mol) GK ning bir kaliyli tuzini 30 ml suvli spirtidagi eritmasiga 0,48 gr (1,5 mol) (CH₃COO)₂Pb ning 2 ml suvli eritmasini qo'shdik. Reaksion aralashmani 1 soat davomida, suv hammomida (90-95°C) qizdirdik. Aralashma sovugandan so'ngkulrang tusli cho'kma tushdi. Cho'kmani filtrlab, avval suv, keyin aseton bilan yuvdik. Havoda doimiy massagacha quritdik. Suvda va boshqa erituvchilarda erimaydi. Unumi 2,24 gr (75,0%). T_c=300°C(parch). IQ: (v; sm⁻¹) 1700-1680 (COOH), 1600-1560 (C¹¹=O, COO⁻).

II.4. Diglitsirrizinatlarning ammiak va etilendiamin bilan kompleks birikmalari sintezi usullari.

1. Ammiakli komplekslar sintezining umumiy uslubi.

0,85 gr diglitsirrizinatning 3 ml suvdagi suspenziyasiga aralashtirib turib 0,5 ml 25%li NH₄OH qo'shdik va 1 soat davomida suv hammomida (90-95°C) qizdirdik. Hosil bo'lgan eritmani xona haroratigacha sovutib 50 ml aseton bilan aralashtirdik. Hosil bo'lgan cho'kmalarni asetonda yuvib filtrladik.

2. Magniy-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi sarg'ish amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,69 gr (75%). T_c>300°C. IQ: (v; sm⁻¹) 3400-3200 (OH), 1580-1550 (C¹¹=O, COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 255 (4,22). (0,01 H₂O). Topildi: % N=2,75. Hisoblandi: % N=3,22.

3. Kalsiy-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi sariq amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,72 gr (77%). T_c=185-190°C. IQ: (v; sm⁻¹) 3400-3210 (OH), 1580-1550 (C¹¹=O, COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 256 (4,15). (0,01 H₂O). Topildi: % N=2,80. Hisoblandi: % N=3,19.

4. Marganes-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko'rinishi och jigarrang amorf modda. Suvda kam eriydi. Unumi 0,65 gr (69%). T_c=300°C. Rf 0,10 (C) IQ: (v; sm⁻¹) 3400-3220 (OH), 1580-1550 (C¹¹=O,

COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 255 (4,16). (0,01 0,2n HCl). Topildi: % N=5,75. Hisoblandi: % N=6,10.

5. Temir-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi jigarrang amorf modda. Suvda kam eriydi. Unumi 0,70 gr (75%). $T_c > 300^\circ\text{C}$. Rf 0,75 (G) IQ: (ν ; sm^{-1}) 3400-3210 (OH), 1590-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 255 (3,80). (0,01 0,2n HCl). Topildi: % N=6,22. Hisoblandi: % N=6,10.

6. Kobalt-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi qizg`ish tusli amorf modda. Suvda kam eriydi. Unumi 0,69 gr (70%). $T_c = 230^\circ\text{C}$ (parch). Rf 0,22 (G) IQ: (ν ; sm^{-1}) 3400-3220 (OH), 1600-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 255 (4,20). (0,01 0,2n HCl). Topildi: % N=6,05. Hisoblandi: % N=6,10.

7. Mis-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi yashil tusli amorf modda. Suvda kam eriydi. Unumi 0,80 gr (94%). $T_c = 215-220^\circ\text{C}$. Rf 0,21 (G) IQ: (ν ; sm^{-1}) 3400-3220 (OH), 1590-1560 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 257 (4,39). (0,01 H₂O). Topildi: % N=6,25. Hisoblandi: % N=6,08.

8. Rux-(diammino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi sariq rangli amorf modda. Suvda kam eriydi. Unumi 0,50 gr (58%). $T_c = 300^\circ\text{C}$. Rf 0,14 (G) IQ: (ν ; sm^{-1}) 3400-3220 (OH), 1600-1560 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 258 (4,25). (0,01 H₂O). Topildi: % N=5,90. Hisoblandi: % N=6,08.

9. Etilendiaminli komplekslar sintezining umumiy usuli.

0,85 gr diglitsirrizinatga 3 ml suv va yangi haydalgan 0,3 ml 70%li etilendiamin qo`shib 1 soat davomida suv hammomida qizdirdik. Reaksiyon aralashma xona haroratigacha sovigach, 50 ml aseton bilan aralashtirdik. Hosil bo`lgan cho`kmani aseton bilan yuvib havoda quritdik.

10. Magniy-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi qizg`ish amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,65 gr (63%). $T_c=300^{\circ}\text{C}$. IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3150 (OH), 1600-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 258 (4,11). (0,01 H_2O). Topildi: % N=5,65. Hisoblandi: % N=5,87.

11.Kalsiy-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi sariq rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,50 gr (58%). $T_c=270-275^{\circ}\text{C}$. IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3150 (OH), 1590-1540 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 260 (4,30). (0,01 H_2O). Topildi: % N=5,35. Hisoblandi: % N=5,82.

12.Marganes-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi sarg`ish tusli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,57 gr (55%). $T_c=250-255^{\circ}\text{C}$. R_f 0,25 (G) IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3180 (OH), 1580-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 258 (4,21). (0,01 H_2O). Topildi: % N=5,60. Hisoblandi: % N=5,78.

13.Temir-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi jigarrang tusli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,50 gr (52%). $T_c=300^{\circ}\text{C}$. R_f 0,22 (G) IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3190 (OH), 1600-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 256 (4,39). (0,01 H_2O). Topildi: % N=5,60. Hisoblandi: % N=5,78.

14.Kobalt-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi qo`ng`ir kristall modda. Suvda eriydi. Unumi 0,60 gr (66%). $T_c>300^{\circ}\text{C}$. R_f 0,21 (G) IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3180 (OH), 1590-1540 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 257 (4,21). (0,01 H_2O). Topildi: % N=5,50. Hisoblandi: % N=5,77.

15.Mis-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi binafsha rangli kristall modda. Suvda eriydi. Unumi 0,65 gr (72%). $T_c=190-192^{\circ}\text{C}$. R_f 0,20 (G) IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3200 (OH), 1600-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 257 (4,29). (0,01 H_2O). Topildi: % N=6,08. Hisoblandi: % N=5,75.

16.Rux-(dietilendiamino) diglitsirrizinat.

Tashqi ko`rinishi sarg`ish tusli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,57 gr (55%). $T_c=250-255^{\circ}\text{C}$. R_f 0,25 (G) IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400-3180 (OH), 1580-1550 ($\text{C}^{11}=\text{O}$,

COO⁻). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 258 (4,21). (0,01 H₂O). Topildi: % N=5,60. Hisoblandi: % N=5,78.

II.5. Glitsiramning molekulyar komplekslarini olish usullari.

1. Glitsiramning gossipol bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

0,45 gr (0,5 mol) GS ning suvli asetondagi eritmasiga 0,26 gr (0,5 mol) gossipol qo`shdik. Haroratni 50°C gacha ko`tarib, 3 soat davomida magnit aralashtirgichda aralashtirdik. Aralashtirish tamom bo`lgandan keyin asetonni vakuumda haydab olib, qolgan suvli qismni liofil quritish uskunasi quritdik. Tashqi ko`rinishi sariq rangli, biroz yaltiroq kukunsimon modda ajratib oldik. Suvda kam eriydi. $T_c=190-196^\circ\text{C}$. Unumi 0,70 gr (98,6%). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 255 (3,83) (0,025 aseton). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3400 (OH), 1670 (COOH), 1570 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻).

1. Glitsiramning gossipol bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi sariq rangli kukun. Suvda eriydi. $T_c=204-208^\circ\text{C}$. Unumi 0,56 gr (96,5%). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 255 (3,74), 375 (4,18) (0,025 aseton). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3210 (OH), 1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻).

2. Glitsiramning megosin bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

0,45 gr (0,5 mol) GS ning 25 ml 75%li spirtidagi eritmasiga 0,40 gr (0,5 mol) megosin qo`shdik. Magnit aralashtirgichda 50°C da 3 soat davomida aralashtirdik va ertalabgacha qoldirdik. Spirtni vakuumda haydab olib, qolgan suvli qismni liofil quritish uskunasi quritdik. Tashqi ko`rinishi qizg`ish rangli kukun modda ajratib oldik. Unumi 0,82 gr (96%). $T_c=200^\circ\text{C}$ (p). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 250 (4,71), 375 (3,85) (0,025 aseton). IQ: (ν ; cm^{-1}) 1680 (COOH), 1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻).

3. Glitsiramning megosin bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi och sariq rangli kukun. Suvda eriydi. Unumi 0,63 gr (97%). $T_c=130-132^\circ\text{C}$ (p). UB: $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 253 (4,59), 375 (3,94) (0,025 aseton). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3380 (OH), 1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO⁻).

4. Glitsiramning analgin bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

0,45 gr (0,5 mol) GS ning 20%li suvli spirtidagi eritmasiga 0,175 gr (0,5 mol) analgin qo'shdik va magnit aralashtirgichda 10 soat davomida xona haroratida aralashtirdik. Spirtni vakuumda haydab olib, qolgan suvli qismni liofil quritish uskunasi quritdik. Tashqi ko'rinishi biroz sarg'ish rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,61 gr (98%). $T_c=146-150^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} (lg ϵ): 212 (4,09), 256 (4,27) (0,01 suv). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3380 (OH), 1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

5. Glitsiramning analgin bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko'rinishi oq rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,54 gr (98%). $T_c=210-211^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} (lg ϵ): 212 (4,23), 256 (4,29) (0,01 suv). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3380 (OH), 1700 (COOH), 1630-1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

6. Glitsiramning ftalazol bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

0,83 gr (1 mol) GS ning 50ml suvli spirtidagi eritmasiga 0,4 gr (1 mol) ftalazol qo'shdik va magnit aralashtirgichda 50°C da, 3 soat davomida aralashtirdik. Spirtni vakuumda haydab olib, qolgan suvli qismni liofil quritish uskunasi quritdik. Tashqi ko'rinishi oq rangli yaltiroq bargsimon modda ajratib oldik. Suvda eriydi. Unumi 1,22 gr (97%). $T_c=210-215^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} (lg ϵ): 211 (4,26), 256 (4,29) (0,01 suv). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3380 (OH), 1700 (COOH), 1630-1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

GS ning boshqa sulfanilamid moddalar sulgin, sulfadimezin, urosulfan va sulfalen bilan kompleks birikmalarini ham yuqoridagi usul bilan oldik.

7. Glitsiramning ftalazol bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko'rinishi sarg'ish rangli bargsimon amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 1,00 gr (91%). $T_c=206-208^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} (lg ϵ): 211 (4,17), 257 (4,24) (0,01 suv). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3380 (OH), 1700 (COOH), 1620-1580 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

8. Glitsiramning sulgin bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko'rinishi oq rangli kukun. Suvda eriydi. Unumi 1,12 gr (98%). $T_c=196-200^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} (lg ϵ): 211 (4,23), 257 (4,33) (0,01 suv). IQ: (ν ; cm^{-1}) 3350 (OH), 1700 (COOH).

9. Glitsiramning sulgin bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi oq rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,95 gr (98%).
 $T_c=184-186^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 213 (4,15), 255 (4,28) (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3360 (OH), 1700 (COOH).

10. Glitsiramning sulfadimezin bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi sarg`ish rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 1,05 gr (93%).
 $T_c=174-176^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 260 (4,24), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3370 (OH), 1700 (COOH).

11. Glitsiramning sulfadimezin bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi oq rangli yaltiroq bargsimon modda. Suvda eriydi. Unumi 0,94 gr (94%). $T_c=170-172^{\circ}\text{C}$ (p). UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 255 (4,14), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3370 (OH), 1700 (COOH).

12. Glitsiramning urosulfan bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi oq rangli kristall modda. Suvda eriydi. Unumi 1,00 gr (92%).
 $T_c=164-166^{\circ}\text{C}$. UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 260 (4,24), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3350 (OH), 1700 (COOH), 1670 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

13. Glitsiramning urosulfan bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi oq rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,95 gr (98%).
 $T_c=120-124^{\circ}\text{C}$. UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 258 (4,19), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3380-3330 (OH), 3200 (NH), 1700 (COOH), 1620 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

14. Glitsiramning sulfalen bilan 1:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi oq rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 1,12 gr (97%).
 $T_c=130-136^{\circ}\text{C}$. UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 257 (4,18), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3370 (OH), 1620-1580 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

15. Glitsiramning sulfalen bilan 2:1 nisbatdagi kompleksi.

Tashqi ko`rinishi oq rangli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,96 gr (96%).
 $T_c=172-174^{\circ}\text{C}$. UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 255 (4,30), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3360 (OH), 1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

16. Glitsiramning salsolidin bilan 1:1 nisbatdagi kompleks birikmasi.

Sarg`ish tusli amorf modda. Suvda eriydi. Unumi 0,94 gr (96%). $T_c=200-204^{\circ}\text{C}$. UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 257 (4,33), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3370-3250 (OH), 1720 (COOH), 1600 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, COO^-).

17. Glitsiramning salsolidin bilan 2:1 nisbatdagi kompleks birikmasi.

Oq tusli kukun ko`rinishdagi modda. Suvda eriydi. Unumi 0,90 gr (96%). $T_c=166-170^{\circ}\text{C}$. UB: λ_{max} ($\lg \epsilon$): 256 (4,13), (0,01 suv). IQ: (ν ; sm^{-1}) 3260-3200 (OH), 1700-1600 (COOH).

III. NATIJALAR MUHOKAMASI.

III.1. Texnik glitsirizin kislota.

Texnik GKni ajratib olish uchun ilbiz ekstraktiga mineralkislota ta'sir ettirib, kislota ni cho'ktirish usulidan foydalandik [46].

Ushbu usul bo'yicha shirinmiyaning maydalangan suv bilan ekstraksiya qilinadi. Ekstrakt bug'latilib quyuglashtiriladi va kons. sulfat kislota yordamida texnik GK cho'ktiriladi. Cho'kma dastlab saqichsimon ko'rinishga ega bo'ladi. Suv bilan bir necha marta maydalab yuvilgandan so'ngn kukun holatiga keladi. Shuni aytib o'tish kerakki, kons. Sulfat kislota ishlatilganda GKning bir qismi gidrolizlanib ketishi mumkin. Cho'kmani suv bilan yuvish jarayonida ma'lum miqdor GK suv bilan yuvilib ketadi, chunki u qisman (1:60) suvda eriydi.

Yuqoridagi mulohazalarni hisobga olib, I.A.Muravyev va V.D.Ponamaryovlar texnik GKni cho'ktirish uchun 1%li nitrat kislotasidan foydalanishni taklif qilishgan [47].

Mana shu ma'lumotlarga tayanib biz o'z ishimizda texnik GKni saqich holatida emas, balki kukun ko'rinishida olish uchun 1%li sulfat kislotasidan foydalandik.

Ekstaktga kislota eritmasini aralashtirib turib muhit kuchsiz kislotali bo'lguncha, ya'ni cho'kma ajralishi tugaguncha qo'shdik. Bunda dastlab oq rangli cho'kma tusha boshlaydi va darhol jigarrang tusga kirib qoladi. Cho'kmani zich matoda filtirlab, oqib tushayotgan yuvindi suv neytiral holatga kelguncha sovuq suv bilan yuvdik.

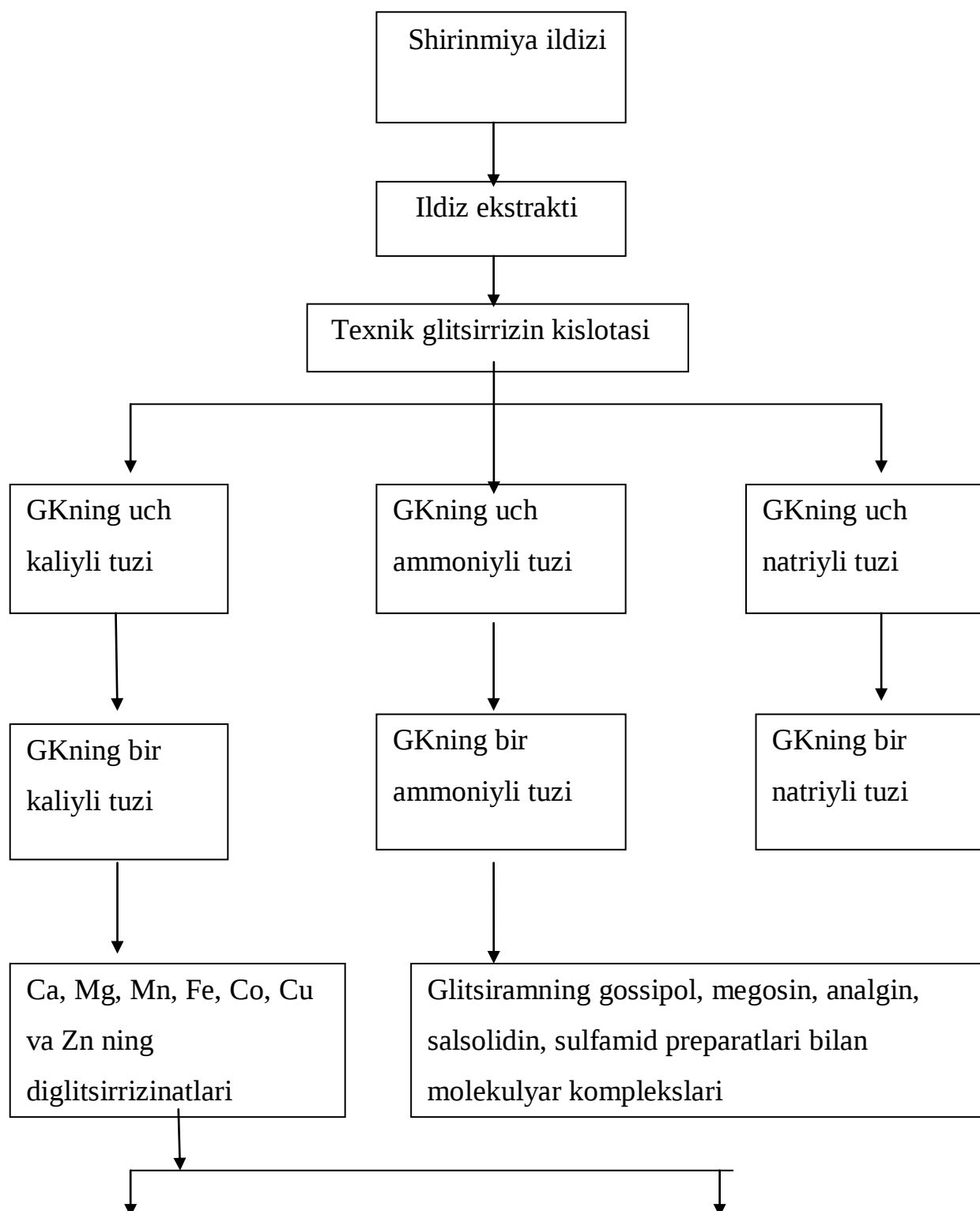
Fikrimizcha, dastlab GK va ayrim rangsiz moddalar sof holda cho'kmaga tushadi. Hosil bo'lgan cho'kmaga asta-sekin boshqa rangli moddalar

adsorbsiyalanib uning rangini quyuqlashtiradi. Cho`kmani quritganimizda qo`ng`ir rangli g`ovak modda hosil bo`ldi. Uni kukun holatigacha maydalanganda jigarrang tusga kirdi. Uni kukun holatigacha maydalanganda jigarrang tusga kirdi. Unumi 35%ni tashkil qildi.

III.2. Glitsirizin kislotasining birammoniyli, birnatriyli, birkaliyli tuzlari olish.

Yuqorida ko`rib o`tkanimizdek, texnik GKni ajratib olishda kislota ko`plab qo`shimcha moddalar bilan aralashib cho`kmaga tushadi. Natijada GKni ulardan tozalash ehtiyoji tug`iladi.

Ishimizning keyingi bosqichida texnik GKdan sof holda kislota ajratib olish edi. Buning uchun GK ni sof holda birammoniyli, birnatriyli va birkaliyli tuzlar olinadi [46]. Bunda texnik GK toza kislota tuzi holatida ajralib chiqadi. Bundan tashqari sof holda kislota ionitlar yordamida ajratib olish usuli ham taklif qilingan [48].

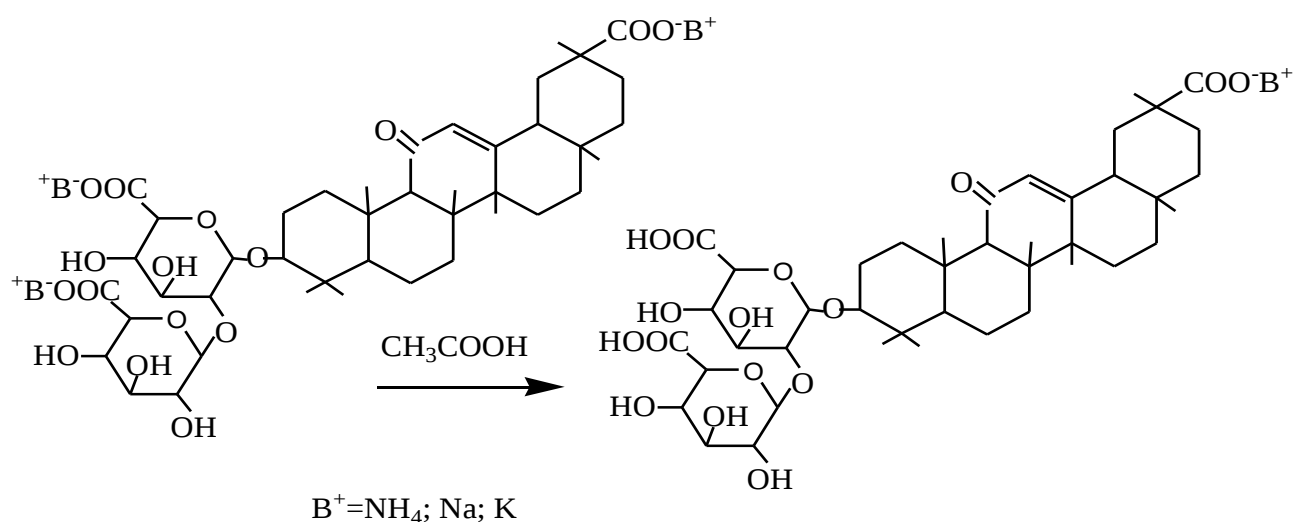
Glitsirrizin kislotalari hosilalarini olishning umumiy sxemasi

Diglitsirrizinatlarning
aminokomplekslari

Diglitsirrizinatlarning kaliyli va natriyli
tuzlari

Biz o'z ishimizda tuzlarga o'tkazib ajratib olish usulidan foydalandik. Bunda maydalangan texnik GKni dastlab 10 hajm, keyin 5 hajm aseton bilan ekstraksiya qildik. Asetonli ekstraktga pH =8 ga yetguncha 25%li NH_4OH , NaOH yoki KOH ning 10%li spirtidagi eritmasini qo'shdik. Reaksiya 2-sxema bo'yicha boradi:

2-sxema



Hosil bo'lgan uch almashingan sariq rangli tuzlarni filtirlab toza aseton bilan yuvdik. So'ng uni 5 hajm kons. sirka kislotasi bilan aralashtirdik va to'la erib ketguncha suv hammomida qizdirdik. Sirka kislotali eritmaning sovushi jarayonida bir almashingan tuzlar biroz qo'ng'ir rangli kristallar holida ajraladi. Ularni filtirlab toza sirka kislotasi bilan yuvganimizda sarg'ish tusga o'tadi. Yanada toza moddalar olish uchun tuzlarni 80%li spirtidan qayta kiristalladik. Olingan tuzlarning unumi adabiyotlardagi ma'lumotlarga to'g'ri keladi.

Ushbu tuzlarni tasniflash uchun ularning UB va IQ-spektrlari olindi. UB-spektrlarda yutilish maksimumlari 250-260nm oralig'ida namoyon bo'ladi. Bu

maksimumlar $C^{11}=O$ guruhga tegishlidir[4]. IQ-spektrlarda esa 1600-1550 cm^{-1} li qismda $C^{11}=O$ va COO guruhlarining yutilish chiziqlarini ko`rish mumkin[49].

Ma'lumki, GKning bir ammoniyli tuzi glitseram nomi bilan davolash amaliyotida bronxial astma, allergik, dermatitlar va boshqa shunga o`xshash hastaliklarni davolashda ishlatiladi. Birnatriyli tuzi esa yallig`lanishga qarshi va terining reparativ tiklanishini kuchaytiruvchi vosita sifatida tavsiya etilgan. Birkaliyli tuzidan asosan GKning bir qator hosilalarini sintezida reagent sifatida foydalaniladi.

Tuzlarning barchasi parchalanish bilan suyuqlanadi. Fikirimizcha bunga sabab ularning tarkibidagi glyukuron kislotasining qoldiqlaridir. Chunki bunday xususiyat ko`proq uglevodlarda kuzatiladi.

Yuqoridagi uchala bir almashingan tuz suvda yomon eriydi. Suvda qizdirilganda erib, sovuganda barqaror gel hosil qiladi. Spirtlarda va asetonda erimaydi. Suv-spirt va suv-aseton aralashmasida yaxshi eriydi.

Bunday xususiyatni GKning tuzilishi bilan tushuntirish mumkin. Ma'lumki, u gidrofob genin va gidrofil qand qismlaridan tashkil topgan. Shuningdek, bir almashingan tuzlar organik kislotalar ta'sirida barqaror bo`lib, faqat kuchli kislotalar bilan reaksiyaga kirishadi va GKni hosil qiladi.

Demak, genin qismdagi karboksil guruh qand qismdagi karboksil guruhlarga nisbatan qutbsizroqdir. Shuning uchun ularning reaksiya qobiliyati ham bir-biridan farq qiladi.

III.3. Glitsirrizin kislotasining ayrim biogen metallar bilan diglitsirrizinatlari sintezining asoslanishi.

Oldimizga qo`yilgan maqsadga muvofiq ishimizning keying bosqichi GKning biogen metallar bilan diglitsirrizinatlari va ularning aminokomplekslarini olish edi. Adabiyotlarda bunday birikmalar olinganligi haqida ma'lumotlarni uchratmadik.

Bilamizki, Mg, Fe, Co, Zn kabi bir qator metallar organism uchun zarur elementlardan hisoblanadi. Ularning ishtirokida organizmda ko'plab biokimyoviy jarayonlar amalga oshadi[50].

Metall ionlarining biologik faol birikmalardan asosan ikki xil usulda o'z faoliyatini namoyon qilishi aniqlangan[51]. Birinchi usulda metall ion biologik faol birikma va substrat orasida o'ziga xos ko'priklar vazifasini bajaradi. Ikkinchisida esa, metall ion biologik faol modda birikmada elektronlar taqsimlanishiga ta'sir ko'rsatadi va birikmaning substrat bilan ta'sirlashish qobiliyatini kuchaytiradi. Shuning uchun ko'pchilik biologik faol moddalar metall ionlarisiz deyarli faollikka ega bo'lmaydi. Bundan tashqari, aksariyat oqsil va fermentlar faqat ma'lum metall ionlari ishtirokidagina faollikka ega bo'ladi. Boshqa metall ion bilan birikkanda bu xususiyat namoyon bo'lmasligi aniqlangan.

Ma'lumki, har bir metall ion o'zining ion radiusi, elektromanfiyligi va boshqa bir qator ko'rsatkichlarga ega. Demak, biologik faol birikmaning yetarli faollikka ega bo'lishi uchun zarur bo'lgan elektronlar taqsimlanishi va fazoviy tuzilishiga metall ion bevosita ta'sir ko'rsatadi.

Fikrimizcha, biogen metallarning ayrim xususiyatlari bilan tanishib chiqish maqsadga muvofiqdir.

Masalan, ruxning biokimyoviy ahamiyati fermentativ jarayonlar bilan bog'liq. U bir qator fermentlar, aynan fosfataza, karbonatdegidrataza va ko'pchilik modda almashinuvi jarayonlarida va oqsillar sintezida ishtirok etadi[52].

Biologik faol moddalar bilan birikkan holda rux qon hosil bo'lishi, ko'payishi, o'sishi va rivojlanishi, uglevod, oqsil va yog'lar almashinuvida, oksidlash jarayonlarida qatnashishi aniqlangan[53].

Odam organizmida rux yetishmasa anemiya va paknalik kelib chiqishi, hamda, jinsiy rivojlanishning susayishi mumkinligi kuzatilgan[54].

Rux organ va to'qimalarda aminokislotalar, nuklein kislotalar, purin asoslari va oqsillar bilan oson birikadi. Rux tutuvchi oqsillarning ko'pchiligini fermentlar tashkil qiladi. Ruxning organizmdagi umumiy miqdori 1,4-1,4 gr atrofida bo'ladi[55].

Mis ioni tutuvchi sitoxrom-s-oksida, lizin-monooksida kabi metallofermentlar va metalloproteinlar nafas olish fermentlari zanjirida, terining pigmentatsiyasida, temirning o'zlashtirilishida o'ziga xos ahamiyatga ega[56]. Shuningdek, mis askorbin kislotasini oksidlovchi askorbinoksida fermenti tarkibida mavjudligi va uning A, PP va E vitaminlari bilan bog'liqligi aniqlangan[53].

Kobalt ham muhim mikroelementlardan biri bo'lib, ma'lumki qon hosil bo'lishi jarayonida qatnashadi. Ushbu element B₁₂ vitamini tarkibiga kiradi va bu vitamin esa o'z navbatida gemoglobin sintezida ishtirok etadi. Bundan tashqari kobalt fermentlar, gormonlar va boshqa biologik faol birikmalar tarkibiga ham kiradi. Uning oqsil, yog' va uglevod almashinishiga, organizmning ko'payishi va rivojlanishiga ta'sir ko'rsatishi kuzatilgan[53]. Shuningdek, kobalt B₁₂ vitamini va uning hosilalari tarkibida metionin sintezi, biologik faol moddalarning izomerlanishi va ribonukleotid-uchfosfatdagi CHOH-guruhlarining CH₂gacha qaytarilish reaksiyalarini katalizida ishtirok etadi[56]. Organizmda kobaltning umumiy miqdori 1,1 grni tashkil qiladi[58]. Uning miqdori bunchalik kam bo'lishiga qaramasdan, yuqorida ko'rib o'tganimizdek, biokimyoviy jarayonlardagi ahamiyati beqiyosdir.

Temir elementi organizmda eng ko'p tarqalgan biogen metallardan biridir. U kislarodni to'qimalarga tashilishida bevosita ishtirok etadi, qon hosil qiluvchi organlarning faoliyatini kuchaytiradi. Bundan tashqari temir ko'plab fermentlarning tarkibiy qismi hisoblanadi. Organizmda temir hujayra ichida, fermentlar, gemoproteinlar tarkibida va hujayra tashqarisida, hujayralararo suyuqlikda bo'ladigan temir biriktiruvchi oqsillar tarkibida mavjud bo'ladi[43]. Temirning odam organizmdagi miqdori 5 grga yetadi. Shunday asosiy qismi gemoglobinda va bir qismi muskullarda mioglobinlarda tarqalgan. Hammasi bo'lib temirning 70 ta ferment tarkibida uchrashi aniqlangan[59].

Muhim biogen metallardan yana biri marganes bo'lib, uning 6 ta oksidlangan shakli mavjud. Biologik jarayonlarda Mn(II) va (III) ishtirok etadi[59]. Marganes piruvatkarboksilaza, arginaza kabi bir qator fermentlar

tarkibiga kiradi. Kofaktor sifatida peptidaza fermenti faoliyatiga ta'sir ko'rsatadi. Shuningdek, limon va olma kislotalarining degidrogenazalari, pirouzum kislotasining dekar boksilaza fermentlarining faolligini oshiradi[59]. Bundan tashqari marganes glikozaminlar sintezida, eritrotsitlar va gemoglobin hosil bo'lishi jarayonlarida katta ahamiyatga ega. Odam organizmida 20 mgga yaqin marganes borligi aniqlangan. Shundan asosiy qismi organ va to'qimalarda, bir qismi skeletda anorganik tuzlar shaklida uchraydi [59].

Kalsiy elementi organizm uchun zarur bo'lgan metallardan biri bo'lib, organ va to'qimalarda eng ko'p uchraydian metallidir. Uning asosiy qismi (60%) suyak to'qimalari tarkibida bo'ladi. Kalsiy ionlari muskul qisqarishiga, hujayra membranalarining o'tkazuvchanligiga, nerv qo'zg'alishlarining o'tkazilishiga ta'sir ko'rsatadi. Shuningdek, qonning ivish jarayonida aktomiozin-ATFaza, lesintinaza, suksinatdegidrogenaza fermentlarining faollashuvida ishtirok etadi [61]. Kalsiy ionlari amilaza fermentining tarkibiy qismi hisoblanadi.

Ko'plab fermentativ jarayonlarni faollashuvida magniy bevosita ishtirok etadi. Hujayra mitaxondriyalarida magniy ionlari oksidlovchi fosforillash reaksiyalarini faollashtiradi. Uning ta'sirida pirouzum kislotasining pirouvatkarboksilaza, oksidaza fermentlari va ishqoriy fosfataza faollanadi. O'simlik barglariga yashil rang beruvchi xlorofill tarkibida magniy porfirin halqasiga bog'langan holatda fotosintez jarayonida bevosita ishtirok etadi. Organizmdagi magniyning asosiy qismi qonda, bir qismi lipidlarva nukleotidlar bilan kompleks birikmalar shaklida uchraydi. Shuningdek, magniy suyak to'qimalarining, biologik suyuqliklarning o'zgarma tarkibiy qismi hisoblanadi [61].

Biz biologik faol metallarning organizmdagi faoliyatining ayrim jihatlarini ko'rib o'tdik xolos. Ularni tirik tabiat uchun ahamiyati juda kattan ekanligi o'z-o'zidan ko'rinib turibdi. Shuning uchun biz GKning aynan mana shu metallar bilan birikmalarini olishga harakat qildik. Chunki, yuqorida ko'rib o'tganimizdek, metall ionlari ligandning turiga qarab turlicha xossalarni nomoyon qilishi mumkin. O'z navbatida ligandning har xil metall ionlari ta'siridan biologik va kimyoviy

jihatdan o'zgarishi ehtimoldan holi emas. Bilamizki, yuqorida ko'rib o'tilgan Co, Cu, Fe kabi biogen metallar va ularning anorganik tuzlari zaharli ta'sirga ega. Lekin organik ligand bilan bog'langan mrtall ionining bunday xususiyati sezilarli darjada kamayishi aniqlangan.

GKning antidot [62], ya'ni zaharli moddalarga qarshi faollikka ega ekanligi hisobga olsak, uning yuqoridagi metallar bilan birikmalarida metall ionlarining zaharli ta'siri kamayishini kutish mumkin.

Mana shu fikr-mulohazalardan kelib chiqib biz GKning Mn(II), Fe(II), Co(II), Zn(II), Mg(II), Ca(II) va Pb(II) metallari tutuvchi diglitsirrizinatlarini olishga qaror qildik.

III.3.1. Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn va Pb diglitsirrizinatlari sintezi.

Adabiyotlarda GKning biogen metallar bilan olingan birikmalari haqida ma'lumot uchratmadik. Shuning uchun biz o'z tajribalarimizda yuqorida ko'rsatib o'tilgan metallarning diglitsirrizinatlari sintezida amalga oshirdik.

Birikmalarni dastlab olingan GKning birkaliyli tuzi va metallarning xlorid tuzlari bilan o'zaro ta'sir ettirib oldik. Qo'rg'oshinli birikma sintezi uchun esa qo'rg'oshin asetatdan foydalandik. Reaksiyalarni neytiral sharoitda, suv-spirt muhitida, reagentlar nisbati 2:1 holatda qizdirish bilan olib bordik. Reaksiya mahsulotlari reaksiya aralashmaning sovushi jarayonida cho'kmaga tushdi [63]. Olingan diglitsirrizinatlari ichida eng yuqori unum kobaltli hosilada kuzatildi (1-jadval).

Diglitsirrizinatlarning UB- va IQ-spektrlari olindi. UB-spektrlarda daslabki tuzlardagi kabi 11-en-12-on sistemaning yutilish maksimumi 250-260 nm da aniqlandi. IQ-spektrlarda 1700 cm^{-1} dagi qismda COOH guruhlarining 1650-1550 cm^{-1} dagi qismda esa $\text{C}^{11}=\text{O}$ va COO^- guruhlarining yutilish chiziqlarini ko'rish mumkin. Bundan ko'rinadiki, bir kaliyli tuzning tizilishi asosan saqlanib qolgan.

Birikmalardagi metallarning mavjudligining o'ziga xos sifat reaksiyalari orqali, ularning miqdorini esa birikmalarni termik parchalash yo'li bilan aniqladik. Diglitsirrizinatlar tarkibida Cl ionlari mavjud emasligini Beylshteyn probasi yordamida tekshirdik.

1-jadval

Ayrim biogen metallarning diglitsirrizinatlarining fizik-kimyoviy

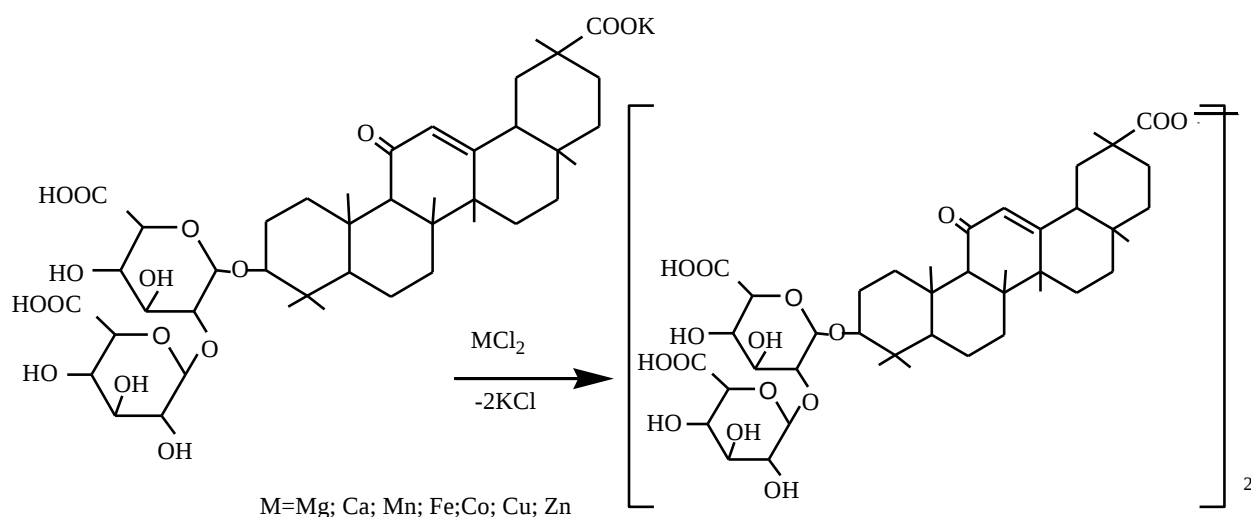
ko'rsatkichlari $(C_{42}H_{61}O_{16})_2M$

M	Unumi%	T _c °C	R _f (sistema)	IQ-spektr sm ⁻¹	Topildi%		Xisoblandi %	
				C=O	C	H	C	H
Mg	87,0	>300	-	1590-1550 1700-1670	59,80	7,42	60,40	7,20
Ca	81,0	280-285	-	1600-1590 1700-1680	59,05	7,35	59,80	7,12
Mn	68,0	170-175	0.10 (C)	1600-1560 1690-1650	59,22	7,05	59,40	7,19
Fe	56,0	125-130	0.57 (A)	1580-1550 1690-1650	59,64	7,55	59,20	7,18
Co	81,5	135-140	0.52 (B)	1600-1580 1700-1680	59,05	6,96	59,19	7,17
Cu	66,0	182-185	0.12 (C)	1590-1550 1690-1650	58,70	7,52	59,09	7,14
Zn	48,5	220-225	0.44 (C)	1580-1550 1700-1680	58,78	7,47	59,05	7,13
Pb	75,0	>300	-	1590-1550 1700-1660	54,10	6,85	54,43	6,59

Sistema: $C_2H_5OH-5nHCl$ 5:1(A), $CHCl_3-C_2H_5OH-HCl$ 8:1:1(B), $n-C_4H_9OH-C_2H_5OH-CH_3COOH-H_2O$ 6:1:1:2(C)

Ko'rib chiqilgan ma'lumotlar asosida aytishimiz mumkinki, reaksiya jarayonida K^+ ionlari ikki valentli metall ioniga almashingan va reaksiya quyidagi sxema bo'yicha ketgan.

Olingan diglitsirrizinlar suvda va boshqa erituvchilarda deyarli erimaydi. Bu xususiyat saponin kislotalarining ikki yoki uch valentli metallar tuzlariga xosdir [61]. Ishqor eritmalarida yaxshi eriydi. Karbonat tuzlar eritmalarida esa gaz ajralib chiqishi bilan eriydi.



Fikrimizcha, ularning suvda erimasligini metall bilan uglevod qismidagi karboksil guruhlari orasida ikki koordinatsion bog'lanish, xelatvujudga kelish bilan tushuntirish mumkin.

Xulosa qilib aytganda biz birinchi marta GKning Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Pb tutuvchi diglitsirrizinlarini sintez qilishga muvoffiq bo'ldik. IQ-spektr ma'lumotlarini vakumiy tahlil natijalarini asosida ularning mumkin bo'lgan tuzilish formulalarini taklif qildik.

III.3.2. Diglitsirrizinatlarining etilendiamin va ammiak tutgan birikmali sintezi.

Ishimizning avvalgi qismida bayon qilingan diglitsirrizinatlar aytib o'tkanimizdek, eruvchanligi juda kam bo'lgan birikmalar bo'lib chiqdi. Ularni bu xususiyatlarini yaxshilash va fiziologik xossalarini o'rganish maqsadida ammiak va etilendiamin bilan birikmalarini sintez qilishga kirishdik. Adabiyotlarni tahlil qilganimizda shunga o'xshash ayrim tajribalar haqida ma'lumotlarga duch keldik. Masalan, M.Azizov va boshqalar [63] p-(di)-aminobenzoatruhnning etilendiamin bilan kompleks birikmasining olishga erishganlar. p-(di)-aminobenzonat ruxning o'zi suvda erimaydigan birikma bo'lgani uchun mualliflar unga etilendiamin ta'sir ettirib eruvchan holatga o'tkazishgan.

Bir qator gruziyalik olimlar [64] nikelning aminokislotali xosilalariga etilendiamin ta'sir ettirib ularning kompleks birikmalarini olganlar. Birikmalarning tuzilishi IQ-spektr ma'lumotlari asosida aniqlangan. Ushbu birikmalardan aspargin-valin hosilasining etilendiaminli kompleksi virusga qarshi faollikni namoyon qilishi aniqlangan.

Biz ham aminokomplekslarning tuzilishini IQ-spektrlar orqali aniqlashga harakat qildik. Buning uchun ularning spektrlarini dastlabki diglitsirrizinatlar spektrlaribilan taqqosladik. Diglitsirrizinatlardagi 1700 sm^{-1} dagi COOH guruhlarining yutilish chiziqlari aminokomplekslarda ko'rinmaydi. Shuningdek, aminokomplekslarning $1600\text{-}1550\text{ sm}^{-1}$ dagi qismlarida yutilishchiziqlarining biroz kengayganini aniqladik. Bu chiziqlarni bog'langan aminoguruhlarga xos yutilish chiziqlarini ko'rishimiz mumkin.

Yuqoridagi ma'lumotlarga tayanib shunday xulosa qilish mumkin: aminlar dastlab COOH guruhlariga birikib tagishli amino tuzlar hosil qiladi, buni spektrdagi COO⁻ guruhiga tegishli chiziqning kengayishidan bilishimiz mumkin.

So`ngra metall bilan koordinatsion bog`lanadi. $3220-3180\text{ sm}^{-1}$ dagi yutilish chizig`ini ana shu bog`ning hosil bo`lishidan kelib chiqqan deb hisoblaymiz [65].

Aminokomplekslar suvda qiyin eriydi. Etilendiamin tutuvchi komplekslar niabatan yaxshi eriydi. Ularning ayrim fizik-kimyoviy ko`rsatkichlari 2-jadvalda berilgan. Komplekslarning eruvchanligiga qarab shunday xulosaga kelish mumkin, karboksil guruhga birikkan aminlar bilan metall o`rtasida tortishish natijasida molekulaning hajmi kichrayadi va buning oqibatida erituvchi bilan birikma o`rtasida o`zaro ta`sirlashish kamayadi.

Diglitsirrizinatlarining etilendiamin va ammiak bilan kompleks
birikmalarining ko'rsatkichlari

Birikma	Unu mi%	T°C	UB-spektr $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$	IQ- spektr ν, cm^{-1} NH	Topi ldi% N	Xisob landi % N
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2\text{Mg}(\text{En})$	63,0	300	258(4.11)	3150	5.65	5.87
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2\text{Mg}(\text{NH}_3)$	75,0	>300	255(4.22)	3200	5.75	6.22
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Ca}(\text{En})$	58,0	190- 192	260(4.30)	3150	5.35	5.82
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2\text{Ca}(\text{NH}_3)$	77,0	240- 245	256(4.15)	3210	5.80	6.19
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Mn}(\text{En})$	55,0	250- 255	258(4.21)	3180	5.60	5.78
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2\text{Mn}(\text{NH}_3)$	69,0	300	255(4.16)	3220	5.75	6.10
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Fe}(\text{En})$	52,0	300	256(4.39)	3190	5.90	5.77
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2\text{Fe}(\text{NH}_3)$	75,0	>300	255(3.80)	3210	5.22	6.10
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Co}(\text{En})$	66,0	>300	257(4.21)	3180	5.50	5.76
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2\text{Co}(\text{NH}_3)$	70,0	230	255(4.20)	3220	6.00	6.09
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Cu}(\text{En})$	72,0	190- 192	257(4.29)	3200	6.08	5.75
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Cu}(\text{NH}_3)$	94,0	215- 200	257(4.29)	3200	6.25	6.08
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Zn}(\text{En})$	85,0	300	256(4.24)	3180	5.85	5.75
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{C}_{16})_2 \text{Zn}(\text{NH}_3)$	58,0	300	258(4.25)	3220	5.80	6.08

Olib borilgan tajribalar natijasida birinchi marta biogen metallar diglitsirrizinatlarining ammiak va etilendiamin bilan kompleks birikmalari sintezi amalga oshirildi. UB-, IQ-spektral va elementanaliz natijalariga asosan ularning mumkin bo'lgan tuzilish formulalari taklif qilindi. Shu bilan birga GKning biogen metallar va aminlar bilan kompleks birikmalar hosil qilishi ko'rsatib berildi.

III.4. Glitsirrizin kislotasining bir ammoniyli tuzining gossipol, megosin, analgin, salsolidon va ayrim sulfanilamid preparatlar bilan molekulyar komplekslari.

Ma'lumki, iste'mol qilinayotga dorivor preparatlarning 90%gacha miqdori organizmda kerakli joyga yetib bormaydi[26]. Buning natijasida preparatning iste'mol miqdori yuqori bo'ladi. Shuning uchun ularning ta'sir miqdorini kamaytirish dolzarb vazifalardan biri bo'lib turibdi.

Yangi dori shakllarini ishlab chiqishda monomolekulyar kapsullash usuli keyingi paytda katta qiziqish uyg'otib kelmoqda. Ko'plab dori preparatlarini ta'sir vaqtini uzaytirish, zararli asoratlarni va ta'sir qilish miqdorini kamaytirish maqsadida ularni SDlar va PVPlar bilan molekulyar komplekslari olingan.

Olingan komplekslar ko'plab ijobiy xossalarga ega. Masalan, suvda kam eriydigan preparatlarning eruvchanligi sezilarli darajada ortgan, ta'sir vaqti ancha uzaygan va zararli asoratlar deyarli yo'qolgan.

Lekin avval ta'kidlab o'tkanimidek, SDlar va PVP bir qator kamchiliklarga ega. Misol uchun ularning organizmda turli asoratlar qoldirishi aniqlangan. Ushbu moddalarning o'lchamlari ko'pchilik dori preparatlari bilan kompleks hosil qilish uchun yetarli emas[39]. Bundan tashqari SD va PVP o'zimizda ishlab chiqarilmaydi.

GK ma'lumki gidrofob triterpen va gidrofil glyukuron kislota qoldiqlaridan iborat bo'lib, tarkibida 3ta gidroksil va 5ta karboksil guruhlar tutadi. Bunday tuzilish kislotaga bir qator fiziologik faol xossalarni, masalan o'rovchi, yallig'lanishga qarshi va boshqa ta'sirlarga ega bo'lish imkoniyatini beradi.

Eritmalarda pH ko'rsatgichiga qarab GK molekula ichidagi va molekulalararo vodorod bog'lar hisobiga mitselyar holatda halqa shaklida mavjud bo'lishi aniqlangan[66].

Mana shu ma'lumotlarga asoslanib biz GKning bir ammoniyli tuzi-GSning gossipol, megosin, analgin va bir qator sulfanilamid preparatlari, alkaloidlardan salsolidin bilan molekulyar komplekslarini sintez qilib olishga kirishdik.

Komplekslarni suv-spirt yoki suv-aseton aralashmasida komponentlarni 1:1 va 2:1 molyar nisbatda (GS-preparat) ta'sir ettirib oldik. Organik erituvchini vakuumda haydab olganimizdan so'ng, suvda eriydigan mahsulotlarni liofil quritish uskunasi ajratib oldik. Olingan birikmalarni tuzilishini IQ va UB-spektrlar yordamida tavsifladik.

Komplekslarni IQ-spektrida OH va karboksil guruhlardagi C=O larning yutilish chiziqlarini 20-30 sm^{-1} past chastotali qismlarga surilishini ko'rish mumkin.

UB-spektrlarda esa 12-en-11-on sistema va preparatlardagi karbonil guruhlar uchun xos bo'lgan yutilish maksimumi 250-255 nmni tashkil qiladi. Shuningdek gossipol va megosin tutuvchi hosilalarda 375-376 nm da naftalin sistemasiga tegishli yutilish maksimumi mavjud (3-jadval).

Glitsiramning gossipol, megosin, analgin va salsolidin bilan molekulyar komplekslarining ba'zi ko'rsatkichlari $C_{42}H_{61}O_{16}NH_4 \cdot R$

R	Nisbat	Unum %	T.c.°C	UB-spektr nm $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$	IQ-spektr OH, NH, C=O
[2-2-di(1,6,7-trioksi-3metil-5-izopropil-8-aldegidonaftil)] (gossipol)	1:1	98.6	190-196	255(3.83) 375(4.09)	3400,1670, 1570
	2:1	96.5	204-208	255(3.74) 375(4.15)	3400,1680, 1600
2,2-dinaftalin-6,6-tetraoksi-5,5-diizopropil-3,3-dimetil-7,7-diokso-8,8-dimetiniminoetansulfo kislotaning dinatriyli tuzi (megosin)	1:1	96	200(P)	250(4.71) 375(3.85)	3380,1680
	2:1	97	130-132	253(4.59) 375(3.94)	3380,1600
1-fenil-2,3-dimetil-4-metilaminopirrazolon-5-N-metansulfatning natriyli tuzi (analgina)	1:1	98	146-150	256(4.27) 212(4.09)	3380,1700, 1630-1600
	2:1	98	210-215	256(4.03) 212(4.23)	3370,1700
salsolidin	1:1	95	200-204	257(4.33)	3370-3250, 1720-3340,
	2:1	97	166-170	256(4.13)	3260-3200, 1700-1680

Sulfanilamid preparatlarining molekulyar komplekslarida aromatik sistemaga to'g'ri keladigan maksimumlarni 211-213 nm da ko'rish mumkin. Komplekslarni tavsiflashda yuqoridagi olingan natijalar adabiyotlarda berilgan

shu kabi kompleks birikmalar uchun olingan natijalar bilan mos keladi [22,40] (4-jadval).

4-jadval

Glitsiramning ayrim sulfanilamid preparatlar bilan molekulyar komplekslarining ba'zi ko'rsatkichlari $C_{42}H_{61}O_{16}NH_4 \cdot R$

R	Nisbat	Unum %	UB-spektr nm $\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$	IQ-spektr OH, NH, C=O
2-(p-ftalilaminobenzolsulfamido)-iazol (ftalazol)	1:1	97	256(4.29) 211(4.26)	3380-3300, 3250 3130,1700,
	2:1	91	257(4.24) 211(4.14)	3380,1700
P-aminobenzol-sulfoguanidin (sulgin)	1:1	98	257(4.33) 211(4.23)	3350,3220-3170, 1700
	2:1	98	255(4.28) 213(4.15)	3370,3260-3180
2-(p-aminobenzolsulfamido)-4,6-dimetilpirimidin (sulfalen)	1:1	97	257(4.18)	3370,3200, 17003360,3200,1700
	2:1	96	255(4.30)	
2-(p-aminobenzolsulfamido)-3-metoksipirazin (sulfadimezin)	1:1	93	260(4.24)	3370,3260, 3180- 1700
	2:1	94	255(4.14)	3370,3200-3170. 1700

Akademik G.Tolstikovning fikricha, komplekslarda preparat molekulalarining orasiga GKning molekulasi joylashib ularni bir-biri bilan ta'sirinikamaytiradi. Buning natijasida molekulalarning qutbliligi ortib suvda eruvchanligi yaxshilanadi. Bizningcha, GKning gidrafob qismi preparatning

gidrofob qismi bilan, gidrofil qismi esa preparatning qutbli tomoni bilan bogʻlanadi va oʻziga xos mitsella hosil qiladi. Suvda eritilganda gidrofob qismlar mitsella ichida qoladi.

Maʼlumki, GK aksariyat hollarda uning tuzlariga mineral kislotalar taʼsir ettirib olinadi. Reaksiya suvli muhitda borganligi uchun gel hosil boʻlib, sof holda kislotani ajratib olish ancha mushkul. Shuning uchun tajribalaramizda GSdan foydalanishga qaror qildik. Chunki GSning unumi boshqa tuzlarga nisbatan yuqori. shuningdek, GS dorivor vosita sifatida tabobatda ishlatiladigan preparat hisoblanadi. Uning eruvchanligi GKga nisbatan yaxshi.

Yuqoridagi fikr va mulohazalardan kelib chiqib GSdan molekulyar kompleks hosil qiluvchi vosita sifatida ishlatish maqsadga muvofiq deb bildik.

Shunday qilib biz birinchi marta rasmiy preparat-GS asosida bir qator dori preparatlarining molekulyar komplekslarini olishga erishdik. Olingan komplekslar tuzilishiga UB va IQ-spektrlar asosida tavsif berib, ularni biologik sinov uchun tavsiya etdik.

Shuningdek, GSni dorivor preparatlarini molekulyar komplekslarini olishda ishlatishni mumkin degan xulosaga keldik. GSning xom ashyosi – shirinmiya oʻsimligi mintaqamizda keng tarqalganligini hisobga olsak, kelajakda muhim dori shakliga ega boʻlishimiz mumkin.

III.4.1. Molekulyar komplekslarning iq-spektrlari asosida tahlili.

Olingan komplekslarni tahlil qilishda asosan IQ-spektr maʼlumotlaridan foydalaniladi. GSning IQ-spektri koʻrib chiqiladigan boʻlsa, 3400 sm^{-1} qismida yoyilgan chiziq yaqqol koʻrinadi. Bu chiziq uglevod qismidagi OH guruhlariga xos. $1710\text{--}1680\text{ sm}^{-1}$ yutilish chizigʻi esa erkin korboksil guruhlardagi $\text{C}=\text{O}$ taalluqli. $1630\text{--}1580\text{ sm}^{-1}$ dagi enli yutilish chizigʻi tuz holatidagi karboksilguruhdagi $\text{C}=\text{O}$ va $\text{C}^{11}=\text{O}$ ga tegishli degan xulosa keldik. $1200\text{--}1000\text{ sm}^{-1}$ sohada ham yutilish chiziqlarini alohida koʻrsatish mumkin. Bu chiziqlarni uglevod qismidagi C-O-C bogʻlarga tegishli ekanligi aniqlangan[67,68].

Komplekslarning IQ-spektrlarni GSning IQ-spektrlari bilan taqqoslanganda bir qator o'zgarishlarni ko'rishimiz mumkin.

Masalan, analgin bilan olingan kompleksning IQ-spektrida OH guruhlarining yutilish chiziqlarini 30 sm^{-1} past chastotali qismga surilgani bilinadi.

Demak aytish mumkinki, bog'lanish OH guruhlar orqali amalga oshgan. Salsolidin bilan olingan kompleks birikmaning IQ-spektrda ham shunga o'xshash hodisani ko'rish mumkin. Bundan tashqari, 1720 sm^{-1} da bitta uzun yutilish chizig' paydo bo'lgan. Bu chiziq fikrimizcha, karboksil guruhlardan biriga tegishli bo'lib, ikkinchisi alkaloid molekulasi bilan birikkan bo'lsa kerak.

Gossipol tutuvchi komplekslarning IQ-spektrlarini tahlili shuni ko'rsatadiki, NH_4 ga tegishli bo'lgan chiziqning intensivligi biroz kamaygan va karboksil guruhning yutilish chizig'i 1670 sm^{-1} da ko'rinadi. Demak, aytishimiz mumkinki, GS va gossipol orasidagi bog'lanish karboksil guruhlar va gossipoldagi aldegid guruhlar o'rtasida hosil bo'lgan. Hidroksil guruhlarining yutilish chastotalarining holati deyarli o'zgarmay qolgan.

Megodin tutuvchi komplekslarda ham karboksil guruhlarining yutilish chastotalari $25\text{-}30\text{ sm}^{-1}$ ga past chastotali qismga surilganini ko'rish mumkin. Bu yerda ham yuqoridagidek boglanish amalga oshgan degan xulosaga keldik.

Sulfanilamid preparatlari bilan olingan kompleks-birikmalar ham IQ-spektrlar natijalari bo'yicha tahlil qilindi.

Masalan, sulgin tutuvchi kompleksning IQ-spektrida GSning spektridan farqli o'laroq gidroksil guruhlarining yutilish chastotalari 3400 sm^{-1} dan 3350 sm^{-1} ga surilganini ko'rish mumkin. Demak aytishimiz mumkinki, GSning gidroksil guruhlar va sulginning aromatik yadrodag aminoguruhi o'rtasida vodorod bog' vujudga kelgan. Shuningdek sulgin molekulasidagi asosiligi nisbatan kuchli bo'lgan guanidin guruhi uglevod qismdagi karboksil guruhlaridan biri bilan birikkan bo'lsa kerak.

Deyarli shunday hodisa sulfalen va sulfadimezin bilan olingan komplekslarning IQ-spektrlarida ham ko'rish mumkin. Lekin ulardagi karboksil

guruhlarning yutilish chastotasining holatiga (1700 sm^{-1}) qarab birikish vodorod bog'lar orqali vujudga kelgan deyishimiz mumkin.

Ftalazol tutuvchi komplekslarning IQ- spektrlarida ham gidroksil guruhlariga xos yutilish chastotasi 3400 sm^{-1} dan 3370 sm^{-1} gacha surilganligini va $3300\text{--}3130\text{ sm}^{-1}$ li qismda enli chiziqni ko'rish mumkin. Karboksil guruhlariga xos yutilish chizig'i 1670 sm^{-1} da ko'rinadi. 1570 sm^{-1} da esa tuz holatidagi karboksil guruhga tegishli yutilish chizig'i ko'rinadi.

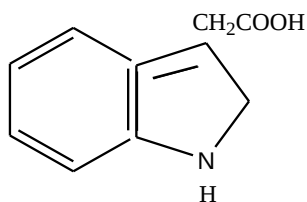
III.4.2. Glitsirrizin kislotasining metall tutuvchi birikmalarini chigitni unuvchanligiga ta'sirini o'rganish.

Avval ta'kidlab o'tkanimizdek, mikroelementlar tirik organizmlar hayot faoliyatida muhim o'rin tutadi. Ularning miqdori organizmda nisbatan kam bo'lishiga qaramasdan, ko'plab biokimyoviy jarayonlarda faol ishtirok etadilar. Mikroelementlarni o'simliklarning o'sishi va rivojlanishida tutgan o'rnini aniqlash maqsadida ularning turli biikmalarini o'simliklarda bevosita sanab ko'rish e'tiborni o'ziga jalb etadi. Chunki, o'simlik normal o'sishi, hosildorligi va boshqa jihatlari mikroelementlarning mavjudligiga va shu mikroelementlarni o'simlik tomonidan o'zlashtirilishiga bog'liq. Shuningdek, mikroelementlarning muayyan organik moddalar bilan birikmalarini o'simlikka ta'sirini har tomonlama o'rganish kelajakda o'simliklarning o'sish va rivojlanishga ijobiy ta'sir eta oaldigan yangi, yanada ta'sirchan o'stiruvchi moddalar ishlab chiqishda zarur omillardan biri hisoblanadi.

Ma'lumki, GK ham qator fiziologik faol xossalarga ega. Ushbu kislota shirinmiya o'simligi ildizida to'planadi. Bundan kelib chiqib, uning ma'lum jihatdan o'simlik hayot faoliyatida ahamiyatga ega deyishimiz mumkin. Bundan tashqari, organik ligand bilan birikkan metal ionining ta'sirchanligi ortishi va zaharliligi bir necha marta kamayishi tajribalarda aniqlangan.

Yuqorida ko'rsatib o'tilgan mulohazalardan kelib chiqib sintez qilib olingan digilitsirrizinatlar va natriy, kaliy, ammiak va etilendiamin tutuvchi hosilalarini

chigitning unuvchanligiga ta'siri o'rganildi. Amalda qo'llaniladigan o'stiruvchi moddalardan biri-ISK(indolilsirka kislota) hisoblanadi.



O'tkazilgan tajribalarda tekshirilgan birikmalarning faolligi ISKga nisbatan taqqoslandi. Sintez qilingan diglitsirrizinatlar va ularning hosilalari amalda unuvchanlikni kuchaytiruvchifaollikka ega ekanligi aniqlandi. Bu jihatdan ular ISKdan qolishmaydi, balki, ISKga nisbatan kam konsentratsiyalarda ham ta'sir qilish qobiliyatiga ega bo'lib chiqdi. Bunda ayniqsa, $ZnGK_2$ va $FeGK_2$ larni ta'sirini alohida ajratib ko'rsatish mumkin.

Adabiyotlarda ko'rsatilishicha, rux o'simliklarda muhim aminokislotalardan biri-triptofan sintezida katta mavqe'ga ega. Triptofan esa o'simlikda auksin biosintezi uchun zarur modda ekanligi aniqlangan[69]. Ushbu ma'lumotlar asosida ruh tutuvchi birikmaning yuqori darajadagi faolligi aynan hu jarayon bilan bog'liq bo'lsa kerak deb faraz qilishimiz mumkin. Shuningdek, temir, kobalt, mis, magniy va boshqa metallar ham o'simliklardagi modda almashinuvchi jarayonlarini amalga oshishida zarur moddalardan hisoblanadi. Birikmalarning kuchli o'stiruvchilik faolligi ham yuqoridagi elementlarning fiziologik faolligi bilan ko'p jihatdan bog'liq bo'lish ehtimoldan holi emas.

Bilamizki, GK va uning qator hosilalari o'ziga xos tuzilishga ega. Ular muhitning o'zgarishiga qarab mitsellyar holatda siklik (halqa) ko'rinishida bo'la oladilar, ya'ni, ichki molekulyar va molekulalararo vodorod bog'lar orqali birikish qobiliyatiga ega. Bunday holat ayniqsa, suvli eritmalarda ko'p kuzatiladi va natijada suv bilan quyuq gelsimon aralashma hosil qiladi. Bundan kelib chiqib, olingan birikmalar ham ma'lum darajada chigit uchun zarur bo'lgan namlikni mo'tadilmiqdorda bo'lishini ta'minlash xossasiga ega deyishimiz mumkin bo'ladi.

Yana bir mulohaza shuki, GK tabiiy o`simlik gormonlari (auksin, gibberillin va b.) kabi o`zining faol markazlari bilan hujayra devorlariga ta`sir etib ularning metal ionlari va boshqa biologik faol moddalarga nisbatan o`tkazuvchanligini orttirishi mumkin. Natijada hujayra ichida oqsillar va boshqa zarur moddalar biosintezi jadallashadi. Ayrim birikmalarning yuqori konsentratsiyalarda chigitning unuvchanligiga salbiy ta`sir ko`rsatishi ham yuqoridagi jarayon bilan bog`liq bo`lsa kerak. Bunday holatda membranalarning o`tkazuvchanligi juda ortib ketishi oqibatida modda almashinuvi izdan chiqadi va hujayraning normal faoliyati buziladi.

Yuqorida bayon qilingan fikr-mulohazalar dastlabki tajribalar natijalari asosida hosil bo`lgan. Ularni yanada chuqurroq o`rganish davomida yanada aniq xulosalar chiqarishimiz mumkin bo`ladi.

Oldimizga qo`yilgan navbatdagi maqsad digilitsirrizinatlar va ularning natriy, kaliy, ammiak va etilendiamin tutuvchi hosilalarini chigitning unib chiqishiga qanday ta`sir ko`rsatishini tajribada o`rganish edi. Buning uchun unuvchanligi past bo`lgan (65%) chigit dastlab suvli muhitda undirib olindi. So`ngra chigitlar tekshirilayotgan birikmalar va auksin eritmalarida ivitib olindi. Kuzatishlar doimiy namlikni va haroratni saqlagan holda olib borildi[70].

Temir tutuvchi birikmalarning undiruvchanlik faolligini ko`rib chiqadigan bo`lsak, shuni ko`ramizki, bu ko`rsatkish FeGK_2 va FeGK_2NH_4 larda bir biriga yaqin keladi. $\text{FeGK}_2(\text{NH}_3)_4$ ning faolligi esa nisbatan kam (5-jadval). Taqqoslash uchun olingan tabiiy o`stiruvchi modda-auksin bo`lsa, 10^{-4}M konsentratsiyada FeGK_2 va FeGK_2Na_4 bilan deyarli bir xil natija berdi. $\text{FeGK}_2(\text{NH}_3)_4$ birikmasi ushbu konsentratsiyada salbiy faollikni namoyon qildi. 10^{-5}M konsentratsiyada birikmalarning faolligi o`zgarmagan bo`lsada, auksinning bu ko`rsatkichi 75%ga tushib qoldi.  $10^{-7}\text{M}$  konsentratsiyada jadvaldan ko`rinib turibdiki, auksin o`z faolligini deyarli yo`qotadi. Konsentratsiyaning kamayishi bilan $\text{FeGK}_2(\text{NH}_3)_4$ ning faolligini ortib borishi ham diqqatga sazovordir. Temirning anorganik tuzlari 10^{-2}M konsentratsiyada unuvchanlikka ta`sir ko`rsata olishi shundan darak beradiki, metallga birikkan organik modda, ya`ni GK uning faolligini bir necha

FeGK₂, FeGK₂Na₄, FeGK₂(NH₃)₄larning chigitning unuvchanligiga
ta'siri(% hisobida)

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
FeGK ₂	90	90	80	70	60	-
FeGK ₂ Na ₄	85	90	90	65	65	-
FeGK ₂ (NH ₃) ₄	-	-	50	75	70	70
ISK	90	75	70	65	-	-

tartibga orttiradi. Bundan tashqari olingan birikmalarning faolligi ham amaldagi o'stiruvchi modda-ISKning faolligidan yuqori. FeGK₂ va uning hosilalari kichik konsentratsiyalarda ham chigitning unuvchanligiga ijobiy ta'sir etadi. FeGK₂(NH₃)₄ning faolligi 10⁻⁷, 10⁻⁸ va 10⁻⁹ M konsentratsiyalarda FeGK₂, FeGK₂Na₄ va ISKga nisbatan yuqori ko'rsatkichga ega.

Olingan ma'lumotlardan kelib chiqib xulosa qilishimiz mumkinki, FeGK₂(NH₃)₄ birikmasining faolligi o'zgaruvchan tabiatga ega. Yuqori konsentratsiyalarda ko'rilgan salbiy ta'sir konsentratsiya kamayishi bilan ijobiy tomonga o'zgaradi. Demak, olingan birikmalarning faolligi avvalo organik moddaga, so'ngra ularning konsentratsiyaga bog'liqdir. Sintez qilingan diglitsirrizinatlarining unuvchanlikka ta'sirini 6-jadvaldan ko'rish mumkin.

Ushbu birikmalar ISK bilan taqqoslaganda FeGK₂ va CoGK₂ning faolligi bilan deyarli bir xil ekanligi ko'rinadi. Konsentratsiya kamayishi bilan auksinning faolligi kamysa birikmalarning faolligin 10⁻⁶Mdan kamaya boshladi.

Diglitsirrizinatlarning chigitning unuvchanligiga ta'siri(% hisobida).

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}
$(C_{42}H_{61}O_{16})_2Ca$	-	20	80	80	70	65
$(C_{42}H_{61}O_{16})_2Zn$	50	70	90	85	70	65
$(C_{42}H_{61}O_{16})_2Cu$	65	85	85	75	65	65
$(C_{42}H_{61}O_{16})_2Co$	85	90	75	70	65	-
$(C_{42}H_{61}O_{16})_2Fe$	90	90	80	70	60	-
ISK	90	75	70	65	-	-

$CaGK_2$ va $ZnGK_2$ ning faolligini ko'rganda, avvalgi birikmalardan biroz boshqacha natija kuzatiladi. ISKning eng yuqori ta'sir etuvchi konsentratsiyasi ya'ni $10^{-4}M$ da ushbu birikmalar urug'ning unuvchanligiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Lekin konsentratsiya $10^{-6}M$ ga kamaytirilganda ularning faolligi eng yuqori, ya'ni 80-90%ni tashkil qildi. Bu ko'rsatkich $10^{-7}M$ konsentratsiyada ham deyarli saqlanib qoldi.

$CuGK_2$ bo'lsa $CaGK_2$ yoki $ZnGK_2$ dan farqli o'laroq yuqori konsentratsiyalarda unuvchanlikka salbiy ta'sir ko'rsatmadi. Biz ko'rib o'tgan barcha konsentratsiyalarda oz faolligini saqlab qoldi. Bu holat jadvaldan ko'rinib turibdiki, ISKda mavjud emas. Demak, MGK_2 ko'rinishdagi olingan birikmalar auksin kabi faollikka ega. Ularning faolligi ISKdan bir necha barobar ustun turadi $CaGK_2$ va $ZnGK_2$, ayniqsa $CaGK_2$ yuqori konsentratsiyalarda ($10^{-4}, 10^{-5}M$) unuvchanlikni kamaytiradi. $CuGK_2$ ning ko'rsatkichlarida boshqa birikmalardagi kabi keskin sakrashlar kuzatilmaydi. $ZnGK_2$ va uning ammiakli birikmasini faolligi ko'rilganda $ZnGK_2(NH_3)_4$ $ZnGK_2$ dan farqli ravishda salbi ta'sirotda ega emas(7-javal).

ZnGK₂ va uning ammiakli birikmasini chigitning unuvchanligiga ta'siri(% hisobida).

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆)Zn	50	70	90	85	70	65
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ Zn(NH ₃)	85	80	70	65	65	-
ISK	90	75	70	65	-	-

Fikirimizcha, molekuladagi o`rinbosar hambirikmaning faolligiga o`z ta'sirini o`tkazadi. MgGK<sub>2</sub> va uning hosilalarini ZnGK<sub>2</sub> bilan taqqoslash mumkin. Bundan ko`rinadiki, ularning ko`rsatkichlari bir-biriga juda yaqin keladi. CaGK<sub>2</sub> va CaGK<sub>2</sub>En<sub>4</sub> birikmalari olib qaralganda ham ZnGK<sub>2</sub> va uning ammiakli hosilasi kabi natijani ko`rish mumkin (8-jadval).

MgGK₂ natriy va etilendiamin tutuvchi hosilasini chigitning unuvchanligiga ta'siri(% hisobida).

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ MgNa ₄	50	70	90	80	70	65
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ MgEn ₄	55	70	85	65	70	65
ISK	90	75	70	65	-	-

Demak, ammiak va etilendiamin ZnGK₂, CaGK₂larning FeGK₂dan farqli ravishda salbiy ta'sirni yo`qolishga sabab bo`ldi (9-jadval).

CaGK₂ va uning etilendiamin tutuvchi hosilasini chigitning unuvchanligiga ta'siri(% hisobida).

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ Ca	-	20	80	80	70	65
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ CaEn ₄	70	85	85	75	70	65
ISK	90	75	70	65	-	-

Kobalt diglitsirrizinat va uning kaliy, natriyli birikmasi faolligi tahlil qilinganda ularning o'rtasida jiddiy farqni topish qiyin. Bu yerda kobaltning faolligiga kaliyning ta'siri bo'lmaganini ko'rish mumkin (10-jadval).

CoGK₂ va uning kaliy tutuvchi hosilasining chigitning unuvchanligiga ta'siri(% hisobida).

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ Co	85	90	75	70	65	-
(C ₄₂ H ₆₁ O ₁₆) ₂ CoK ₄	80	90	80	70	70	65
ISK	90	75	70	65	-	-

CuGK₂ birikmasining natriyli hosilasini faolligi auksin kabi 10⁻⁴, 10⁻⁵M konsentratsiyalarda namoyon bo'ldi. Konsentratsiya pasayishi bilan faollik ham kamayadi. CuGK₂ning o'zi 10⁻⁴M konsentratsiyada deyarli faollikka ega emas. 10⁻⁵, 10⁻⁶M konsentratsiyalarda esa ISKga nisbatan 10% yuqori ko'rsatkichga ega ekanligi 11-jadvaldan ko'rinib turibdi. Demak, birikma tarkibiga natriy ioni kiritilishi, uning faolligiga nisbatan salbiy ta'sir ko'rsatadi.

CuGK_2 va uning natriy tutuvchi hosilasini chigitning
unuvchanligiga ta'siri(% hisobida).

Birikma	Konsentratsiya, mol/l					
	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{16})_2\text{Cu}$	65	85	85	75	65	65
$(\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{16})_2\text{CuNa}_4$	80	80	75	70	65	-
ISK	90	75	70	65	-	-

Tekshirilgan MGK_2 shaklidagi birikmalarda yuqorida ko'rsatib o'tganimizdek, turli metalln ionlari mavjud bo'lib, ulardan magniy va kalsiy ishqoriy-yer metallariga mansub, qolgan metallar d-oila elementlari hisoblanadi. Fikrimizcha, metal ionining tabiatiga ham alohida ahamiyatga ega. Ma'lumki, s- va d-qator elementlar fizik-kimyoviy jihatdan bir-biridan farq qiladi. MGK_2 larning chigitning unuvchanligiga ta'sirini 9-jadvaldagi natijalardan ko'rishimiz mumkin.

CaGK_2 yuqori konsentratsiyalarda unuvchanlikka salbiy ta'sir ko'rsatadi. 10^{-6}M konsentratsiyada bu ko'rsatkich keskin ijobiy tomonga o'zgardi. Jadvaldan ko'rinib turibdiki, ZnGK_2 ham CaGK_2 ga yaqin faollikka ega. Bu natijani kalsiy va rux metallarining kimyoviy jihatdan bir-biriga o'xshashligi bilan izohlash mumkin. CoGK_2 va FeGK_2 ning olingan natijalari ham o'zaro yaqin keladi. Bunday natija bizningcha, ularning elektron tuzilishlarini bir-biriga yaqinligi, ya'ni kimyoviy xossalarning o'xshashligiga bog'liq.

Yuqorida ko'rib o'tilgan elementlar orasida mis alohida mavqe'ga ega. Misning elektron tuzilishi uning bir va ikki valentli holatda bo'lishi imkoniyatini beradi. Ushbu elementning kimyoviy xossalari ham mana shu omildan kelib chiqadi.

CuGK_2 ning chigitni unuvchanligiga ta'sirini boshqa birikmalar bilan taqqoslanganda uning faolligi o'rtacha harakterga ega ekanligi ko'rinadi. Demak,

metallning ishqoriy xossalari ortib brogan sari diglitsirrizinatlarning unuvchanlikka ta'sir doirasi kengayib boradi. Kobalt, temir, marganes kabi tugallanmagan d-orbitalli metal tutuvchi birikmalar mo''tadil ta'sirga ega ekanligi va ularning yuqori konsentratsiyalarda salbiy natijaga olib kelmasligi aniqlandi.

Shunday qilib, olingan natijalarning ko'rsatishicha, GK bilan birikkan metall chigitning unuvchanligini kuchaytirish qobilyatiga ega. Olingan birikmalar amaldagi o'stiruvchi modda-auksin bir necha yuz barobar kuchli bo'lib chiqdi. Ularning faolligi tarkibidagi metal ioni tabiatiga qarab keng doirada namoyon bo'lishi aniqlandi. Shunga qaramasdan ushbu birikmalarning barchasi chigitning unuvchanligiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, GK metall ionlarining o'stiruvchanlik qobilyatini kuchaytira oladi deyishimiz mumkin.

Yuqorida bayon etilgan ma'lumotlar va fikr-mulohazalar asosida temir, rux, kobalt diglitsirrizinatlar kuchli, kamharj va har tomonlama qulay o'stiruvchi moddalar olish uchun manbaa bo'lib xizmat qiladi deb o'ylaymiz.

XULOSALAR.

Texnik glitsirrizin kislotasini shirinmiya ildizi ekstraktidan ajratib olishning texnologik jarayoni takomillashtirildi va 1%li sulfat kislotadan foydalanish maqsadga muvofiq ekanligi ko'rsatildi.

Tajribalar natijasida GK ning Mg(II), Ca(II), Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II), Zn(II) va Pb(II) bilan diglitsirrizinatlarning natriyli, kaliyli, ammiak va etilendiamin tutuvchi suvda eruvchan tuzlari sintez qilindi. IQ spektr ma'lumotlari asosida olingan birikmalarning mumkin bo'lgan tuzilishi taklif etadi.

Tajribada olingan GK ning bir ammoniyli tuzi (GS) asosida gossipol, megosin, analgin, salsolidin va qator sulfanilamid preparatlar tutuvchi molekulyar komplekslarini olish usullari ishlab chiqildi va IQ-spektral ma'lumotlar yordamida ularning tuzilishi tahlil qilindi.

Olingan molekulyar komplekslarning interferon induksiyalash faolligi o'rganildi. Olib borilgan tajribalar natijasida GS ning megosin bilan 2:1 nisbatdagi, sulgin bilan 1:1 nisbatdagi, sulfadimezin bilan 2:1 nisbatdagi va analgin, salsolidin bilan 2:1 nisbatdagi olingan molekulyar komplekslari birlamchi moddalarga nisbatan yuqori interferon induksiya qilish qobiliyatiga ega ekanligi ko'rsatildi.

Tajribalarnatijasida rux diglitsirrizinat, uning natriyli va ammiakli hosilalari interferon induksiya qilish faolligi natriyli va ammiakli hosilalardan kuchliroq namoyon bo'lishi ko'rsatildi.

Diglitsirrizinatlar va ularning hosilalari chigitning unuvchanligiga amaliyotda ishlatiladigan o'stiruvchi modda-ISKdan 10-1000 barobar kam konsentratsiyada kuchli ta'sir ko'rsata olishi aniqlandi.

ADABIYOTLAR RO`YHATI

1. Karimov I.A. "O'zbekiston XXI asr bo'sag'asida xavfsizlikka tahdid barqarorlik shartlari va taraqqiyot kafolatlari". Toshkent: O'zbekiston. 2003 y.
2. Абубакиров Н.К., Яцын В.К. "Получение глицирризиновой кислоты". Мед. пром. СССР. 1960. №5. С.30-31.
3. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., и др. "Тризамещенные соли β -глицирризиновой кислоты, обладающие противовоспалительной и противоязвенной активностью". Хим-фарм. Журнал. 1991. №3. С.45-48.
4. Балтина А.А., Давыдова В.А., Муринов Ю.Т., Толстикова Т.Г., Чикаева И.Г., Муринова М.Ю., Толстиков Д.Н., Лазерева Д.Н. "Мононатриевая соли 18- β -глицирризиновой кислоты обладающая противоязвенным действием и стимулирующая репаративную регенерацию кожи". А.С.1536785. СССР. МКИ С07J 63/00, А61К 31/705. опубл. 07.05.91. Бюл. №17. 1991.
5. Балтина Л.А., Шарипова Ф.В., Давыдова В.А., Муринов Ю.Т., Толстикова Т.Г., Муринова М.Ю., Толстиков Г.А. "Трикислоты, проявляющие противовоспалительную и противоязвенную активность". А.С.1513880. СССР. МКИ С07J 63/00, А61К 31/705. опубл. 07.05.91. Бюл. №17. 1991.
6. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., и др. "Новые амиды пентаацетилглицирризиновой кислоты и их противовоспалительная активность". Хим-фарм. Журнал. 1989. №6. С.1067-1070.
7. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Муринов Ю.Т., Толстикова Т.Г., Лазерева Д.Н., Шарипова Ф.В., Муринова М.Ю., Толстиков Г.А. "Триамиды пентаацетилглицирризиновой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность". А.С.1499902. СССР. МКИ С07J 63/00, А61К 31/705. Опубл. 07.05.91. Бюл. №17. 1991.

8. Толстиков А.Г., Толстикова О.В., Хлебникова Т.Б., Толстиков Г.А. “Амиды некоторых биологически активностей кислот, (2S, 3S)-2-амино-3-О-ацетил-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-Д-глюкопиранозил)-октадекан-1,3-диола, моделирующего строение природных лизоцереброзидов”. Биоорг. химия. 1997. №3. С.221-227.
9. Балтина Л.А., Сердюк Н.Т., Толстиков Г.А. “Синтез гомопроизводных пента-О-ацетилглицирризиновой кислоты”. Ж. общ. химии. 1993. Т.64. В.9. С.2087-2089.
10. Юханова А.Ш., Джамилев У.М., Толстиков Г.А. “Синтез производных дигидразида глицирризиновой кислоты”. Ж. общ. химии. 1973. Т.44. В.9. С.2087-2089.
11. Толстиков Г.А., Джамилев У.М., Юханова А.Ш. “Синтез тритерпеновых аминогликозидов”. Ж. общ. химии. 1976. Т.46. В.4. С.917-923.
12. Овчинников Ю.А. “Биоорганическая химия”. М. Просвещение. 1987. С.508-509.
13. Плясунова О.А., Егорычева И.Н., Федюк Н.В. и др. “Изучение анти-ВИЧ активности β-глицирризиновой кислоты”. Вопросы вирусологии. 1992. №5-6. С.235-238.
14. Шварев И.Ф., Коновалова Н.К., Путилова Г.И. “Влияние тритерпеноидных соединений из солодки голой на экспериментальные опухоли”. В кн. Вопросы изучения и использования солодки в СССР. М.Л. Наука. 1966. С.167-170.
15. Толстиков Г.А., Джамилев У.М., Юханова А.Ш. “Тритерпеновые гликопептиды”. Ж. общ. химии. 1973. Т.43. В.3. С.687-688.
16. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Чикаева И.Г. и др. “Синтез и противовоспалительная активность защищенных гликопептидов глицирризиновой кислоты”. Хим-фарм. Журнал. 1988. №6. С.694-697.

17. Балтина Л.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.З. и др. “Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты и их иммуномодулирующие свойства”. Хим-фарм. Журнал. 1990. №2. С.114-121.
18. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Кондратенко Р.М. и др. “Синтез гликопептидов метилового эфира глицирризиновой кислоты, проявляющих противовоспалительное и иммуномодулирующее действие”. Биоорг. химия. 1989. Т.15. №3. С.392-398.
19. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Капина А.П., Толстиков Г.А. “Новый способ получение карбоксизащищенных гликопептидов”. Ж. общ. химии. 1993. Т.63. В.69. С.2140-2147.
20. Балтина Л.А., Шакирова А.М., Толстиков Г.А. “Способ получение гликопептидов глицирризиновой кислоты”. А.С.1225882. СССР. МКИ С07J 53/00, 63/00. Оpubл. 07.05.91. Бюл. №5. 1991.
21. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А. “Синтез тритерпеновых гликопептидов, содержащих алкиловые эфиры L-аминокислот. Хим. природн. соедин. 1994. №2. С.261-268.
22. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. и др. “Комплексы β -глицирризиновой кислоты с простагландинами новый класс утеротонически активных веществ”. Хим-фарм. Журнал. 1991. №3. С.42-44.
23. Чайка Л.А., Хаджай Я.И., Либина В.В. “Фармакологические аспекты применения циклодекстринов в качестве носителей лекарственных средств”. Хим-фарм. Журнал. 1990. №7. С.19-23.
24. Wang Maoyi, Zhang Hua'an, Feng Weiyi et al. Zhongguo Yaoxue Zazhi. 1997. 32(3)p. 147-150/ С.А. 1998. V. 128. №7. 79933z.
25. Koerbaecher K. С.А. 1986. №10. 60410u.
26. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. “Комплексы β -глицирризиновой кислоты с лекарственными веществами, как новые транспортные формы”. Хим-фарм. Журнал. 1990. №8. С.26-27.

27. “Лекарственных средства, применяемые в медицинской практике в СССР”. М. Медицина. 1989.
28. Нобору Ясуо. “Способ повышения растворимости труднорастворимых веществ”. Заявка 61-63614. Япония. МКИ. А61К 9/00, А61J 3/00. РЖХим. 1987. 6О309П.
29. Celebi N., Nagai T. “Улучшение растворимости примидоновой кислоты путем комплексообразования с диметил- β -циклодекстрином”. Drug Dev. and Ind. Pharm. 1988. P. 63-75. РЖХим. 1988. 18О295.
30. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А и др. “Химия углеводов”. М. Химия. 1967. С.425.
31. Fukushima Tao, Emoto Hayashi, Kagitani Yoshihiro, Yokoyama Kano, Nishida Masahiro, Suyama Tomosuke. “Способ получения водорастворимых комплексов лекарственных веществ”. Пат. 4687762. США. МКИ. А61К. 31/70 А61К 31/685, НКИ 514/34. РЖХим 1986. 10О211П.
32. Mazzi G., Vincenzi F.F., Forni F., Munnacci N., Gelly S. “Образование комплексов включения между β -циклодекстрином и нестероидным противовоспалительным препаратом - (RS)-2-(4-изобутил фенил) пропиогидроксомовой кислотой”. Acta pharm. technol. 1988. 1. 17-21. РЖХим. 1988. 15О369.
33. Кано Канэхито, Одихара Юки, Когиси Масахито, Тано Минору. “Комплекс кармофур-циклодекстрин”. Заявка 61-11475. Япония. МКИ. С07Д 239/54, А61К 31/505. РЖХим. 1986. С.110-161.
34. Bilfinger Jorg, Emschermann Bernhard, Klem Kurt. “Комплексы производных бензимидазола с циклодекстринами, получение и лекарственные средства”. Заявка 3427785. ФРГ. МКИ. С08В 37/16, А61К 31/415Ю С07Д. 401/12. РЖХим. 1986. 24О137П.

35. Уэно Масао, Исао Тайо. “Комплексные соединения преднизолонa”. Заявка 62-123196. Япония. МКИ. C07J 5/00, C08B 30/18. 1988. 240389П.
36. Sztitli Jozef, Tardyne Lengyel M., Boldsfoldine Rose E., Kenesse Belane. “Способ получения комплексавключения витамин К-β-циклодекстрином и содержащих его фармацевтических препаратов”. Пат. 181797. ВНР. МКИ. C07C. 50/12 C08L 5/16. РЖХим 1986. 12О177П.
37. “Лекарственных средства, применяемые в медицинской практике в СССР”. М. Медицина. 1986. С.38.
38. Сидельковская Ф.П. “Химия N-винилпирролидона и его полимеров”. М. Наука. 1970. С
39. Балтина Л.А., Шарипова Ф.В., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Бондарев А.Н. “Комплексное соединение 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-метансульфат натрия с глицирризиновой кислотой проявляющее противовоспалительную и анальгезирующую активность”. А. С. 1566699 СССР, МКИ C07J 63/00, A16K, 31/705., Бюл. №17. 1991.
40. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Муринов Ю.И. и др. “Комплексы β-глицирризиновой кислоты с нестероидными противовоспалительными средствами, как новые транспортные формы”. Хим-фарм. Журнал. 1991. №2. С.29-32.
41. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Бондарев А.Н. “Комплексное соединение натриевой соли 2-[(2,6)-дихлорфениламино]-фенилуксусной кислоты с глицирризиновой кислотой”. А. С. 1566699 СССР, МКИ C07J 63/00, A16K, 31/705., Опбул. 07.05.91. Бюл. №17. 1991.
42. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Бондарев А.Н. “Комплексное соединение 1-фенил-

- 2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-метансульфат натрия с глицирризиновой кислотой проявляющее противовоспалительную и анальгезирующую активность”. А.с. 1566699. СССР. МКИ C07J 63/00. А16К. 31/705. Бюл. №17. 1991.
- 43.Петров В.Н. “Физиология и патология железа”. Л. Наука. 1982. С.224.
- 44.Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. “Глицирризиновая кислота”.Биорг. Химия. 1997. Т.23. В.9. С.691-709.
- 45.Толстиков Г. А., Горяев М. И. “Глицирретовая кислота”. А-ата. Наука. 1966. С.70-71
- 46.Абубакиров Н.К., Яцын В.К. “Исследование среднеазиатских видов солодки на содержание глицирризиновой кислоты”. Узб. Хим. Журнал. 1959. №5. С.81-83.
47. Муравьев И.А., Пономарев В.Д.“О получении в чистом виде глицирризиновой кислоты и некоторых её солей”.Уч. Записки Пятигорского фарм. Института. Пятигорск.1959. МйЗ. С.169-174.
- 48.Маняк В.А., Муравьев И.А. “Использование ионитов в производстве глицирризиновой кислоты и её солей”.Фармация. 1984. №2. С.16-19.
49. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. “Применения УФ-, ИК- И ЯМР-спектроскопии в органической химии”. М. ВШ. 1971. С.247-258.
- 50.Диксон М. Узбб. Е.“Ферменты”. М. Мир. 1966. с.210.
- 51.Дюга Р., Пенни Дж. “Биоорганическая химия”. М. Мир. 1984. с. 75.
- 52.Бауман В. К. “Всасывание двухвалентных катионов”.В кн. Физиология всасывания. Наука. 1977,052-222.
- 53.Коломейцева М.Г., Габолич В.Д. “Микроэлементы в медицине”. М. Медицина. 1970. С.288.
- 54.Ноздрюхина А.Р. “Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека”. М. Наука. 1977.С.183.
55. Москалев Ю. И. “Минеральный обмен”. М. Медицина. 1985. С.58.

56. Кальницкий Б.Д. “Биологическая роль и метаболизм минеральных веществ у жвачных. В кн. Животноводство и ветеринария”. Итоги науки и техники. М. 1978. №11. С.79-115.
57. Дж Пратт. “Основы катализа металлоферментами”. В кн. “Методы и достижения бионеорганической химии”. М. Мир. 1978. С.246.
58. Москале Ю. И. “Минеральный обмен”. М. Медицина. 1965. С.241.
59. Кукушкин Ю.Н. “Соединения высшего порядка”. Л.Химия. 1991. С.86.
60. Москалев Ю.И. “Минеральный обмен”. М. Медицина. 1988. С.228.
61. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М. Медицина. 1985. С.45.
62. Shinada M., Azrnnn M., Kawai H., Sazaki K. et al. Proc. Soc Exp. Biol. Med. S.A. 1986. V. 106. №19. 161933n.
63. Хакимов Х.Х., Алимходжаева Н.Т., Ходжаева О.Ф., Ходжаева Х.Х. “О координационных соединениях $Mu(II)$, $Ni(II)$, $Mn(II)$, $Zn(II)$ и $Co(II)$ с некоторыми аминокислотами”. Коор. Химия. 1979. Т5. С.21-24.
64. Швелашивили А.Е., Бореко Е.Ц., Владыко Г.В., и др. “Смешанные соединения $Ni(II)$ с аминокислотами и этилендиамином и их противовирусная активность”. Хим. фарм. журнал. 1990. №8. с.38-40.
65. Исаев Ю.Т., Далимов Д.Н., Аскаров И.Р. “Синтез диглицтрризинатов некоторых микроэлементов”. Хим. природи. соедин. 1998. Спец. выпуск. С.71-72.
66. Мухаммадиев М.Г., Ауелбеков А.С., Шарипова З.Т. и др. “Полимерные комплексы госсипола и их противовирусная активность”. Хим. фарм. журнал. 1986. №4. С.450-452.
67. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. “Применения УФ-, ИК- И ЯМР-спектроскопии в органической химии”. М. ВШ. 1971. С.238.
68. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Морилл. “Индентификация органических соединений”. М. Мир. 1983. С.301-302.
69. Машковский М. Д. “Лекарственные средства”. 1995. т2. С.308.

70. Лихачев Б. С. “Рекомендации по определению силы роста семян”. В. сб. “Сельское хозяйство за рубежом”. М. Колос. 1984. С.19-24.
71. Рейтов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. “Органическая химия”. Учебник для студентов химических специальностей. Москва. МГУ. 1999. С.19-85.
72. Тонких А.К., Лукьянова С.В., Альченко В.Ю., Ибрагимов А.А., Сафаров К.С. “Экстракт из корня солодки – стимулятор развития растений”. Нац.Уни.Узб., Инс.биохим. АН.РУ., Хорезмская Академия Маъмуна.
73. Рыбальченко А.С., Голицын В.П., Комарова Л.Ф. “Исследование экстракции солодкового корня”. М. Химия растительного сырья. 2002. № 4. С.55-59.
74. Asqarov I.R., Isayev Y.T., Mahsumov A.g., Qirg`izov Sh.M. “Organik kimyo”. G`ofur G`ulom nomidagi nashriyot matbaa ijodiy uyi. Toshkent 2012.
75. Ahmedov Q.N., Aliyev N.A. “Geteroxalqali birikmalar kimyosi”. T., “Mirzo Ulug`bek nomidagi O`zbekiston Milliy Universiteti” bosmaxonasi. 2002.
76. Егоров М.В., Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Быков В.А. “Качественный и количественный анализ сырья и препаратов солодки”. Вестник РУ. Серия: Хим.Био.Фар. 2005. № 1. С.175-180.
77. Tojimuhammedov X.S., Shohidayatov X.Sh. “Organik birikmalarni tuzilishi va reaksiya qobiliyati”. Toshkent. Ibn Sino nashriyoti. 2001.
78. Shoymardonov R. “Organik kimyo”. T.: Yangi yo`l. 2008. 1,2-bo`lim.
79. Sobirov Z. “Organik kimyo”. T.: Aloqachi. 2005. B.395.
80. <http://www.mir-pubs.dol.ru>
81. <http://www.chemistry.ru>
82. <http://www.xumuk.ru>