

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН
ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 14.07.2016.К.01.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ХАЙТБАЕВ АЛИШЕР ХАМИДОВИЧ

**ГОССИПОЛ ЯНГИ ҲОСИЛАЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.03 – Органик кимё
02.00.10 – Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Хаитбаев Алишер Хамидович Госсипол янги ҳосилаларининг синтези, тузилиши ва биологик фаоллиги.....	3
Хаитбаев Алишер Хамидович Синтез, строение и биологическая активность новых производных госсипола.....	29
Khaitbaev Alisher Synthesis, structure and biological activity of novel derivatives of gossypol.....	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	79

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН
ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 14.07.2016.К.01.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

Хаитбаев Алишер Хамидович

**ГОССИПОЛ ЯНГИ ҲОСИЛАЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ,
ТУЗИЛИШИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.03–Органик кимё
02.00.10–Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/В2014.5.К60 рақам билан рўйхатга олинган

Докторлик диссертацияси Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифсининг www.ik-kimyo.nuuz.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали www.ziyounet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Далимов Давронбек Нигманович
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдуғофуров Ибрагимжан Азизович
кимё фанлари доктори, профессор

Ташмухамедова Айниса Каримовна
кимё фанлари доктори, профессор

Мавлянов Саидмухтар Максудович
кимё фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги 14.07.2016.К.01.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2016 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида ўтади. (Манзил 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел:(99871)227-12-24, факс(99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru). Ўзбекистон Миллий университети маъмурий биносининг 2-қават 1-хонасида ўтказилади).

Докторлик диссертацияси билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871)227-12-24.)

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2016 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А. С. Рафиков

Фан доктори илмий даражасини берувчи бир марталик илмий кенгаш раиси к.ф.д., профессор

Д. А. Гафурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи бир марталик илмий кенгаш котиби к.ф.д.

А. К. Абдушукуров

Фан доктори илмий даражасини берувчи бир марталик илмий кенгаш хузуридаги бир марталик илмий семинар раиси к.ф.д., профессор

Кириш (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда жаҳонда ўсимликлар таркибидан доривор моддаларни ажратиб олиш ва улар асосида янги доривор бирикмалар олиш 50-60% ташкил қилади. Пахта ўсимлигидан ажратиб олинган госсипол шундай доривор моддалар жумласига киради, интерферон индукторлари вирусли касалликлар (ЎРВИ, грипп, герпесвирусли инфекциялар, гепатитлар, ОИТС ва ҳ.к.) га нисбатан қўлланилганда юқори самарадорликни намоён қилади.

Республикамиз мустақилликка эришгандан буён маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва миллий фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди. Бу борада вирусли касалликларни даволашда маҳаллий хомашёдан олинган госсипол асосида ишлаб чиқарилган дори воситаларини (мегосин, рагосин, кагоцел, гозалидон ва ҳ.к.) алоҳида таъкидлаш мумкин.

Бугунги кунда жаҳонда госсиполнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, биологик фаолликларини аниқлаш ва улар асосида иммунитет ҳасталикларига қарши дори воситаларини яратиш долзарб вазифалардан ҳисобланади. Госсипол асосида инфекция патологияларни профилактика қилиш ва даволаш дори воситаларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотларни амалга оширишда дори препаратларни яратиш учун алкалоидларнинг аминоҳосилаларини синтез қилиш, доривор моддаларни синтез қилишда юқори самара берадиган механизмларни ишлаб чиқиш ҳамда синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши, хоссалари ва хусусиятларини замонавий физик-кимёвий усулларида аниқлаш, госсипол моддасининг турли хил моддалар билан модификациялаш ёрдамида унинг заҳарлилигини камайтириб вирус ва замбуруғларга қарши фаоллигини ошириш ва госсипол ҳосилаларини хавfli шишларга қарши фаолликларини аниқлаш кабилар долзарб масалалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ-416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2010 йил 15 декабрдаги ПҚ-1442-сон «2011-2015 йилларда Ўзбекистон Республикаси саноатини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишлари билан боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Тиббиёт ва фармакология, VII. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. ¹Госсипол ҳосилаларини синтез қилиш ва биологик фаоллигини аниқлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of Leicester (Англия), Pennsylvania State University College of Medicine (АҚШ), Stanford-Burnham Medical Research Institute (АҚШ), The University of Texas (АҚШ), Virginia Commonwealth University (АҚШ), Institute of Molecular Medicine (АҚШ), University of South Florida, University of Michigan Medical School (АҚШ), NCAUR, ARS (АҚШ), Institut für Physiologie und Biotechnologie der Pflanzen (Германия), Incheon National University (Корея), Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия), Institute of Basic Medical Sciences (Хитой), Institute of Bioorganic Chemistry (Хитой), College of Life Science and Technology (Хитой), West China School of Pharmacy (Хитой), ИнФОРУ (Украина), Adam Mickiewicz University (Польша), University of Natural Sciences (Вьетнам), Roskilde University (Дания), University of Baghdad (Ироқ), Вирусология Институтлари (Россия), Биоорганик кимё ва Ўсимлик моддалар кимёси институтларида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Госсипол ҳосилаларини олиш, уларнинг биологик хусусиятларини аниқлаш ва амалиётга тадбиқ қилиш бўйича жаҳонда олиб борилган, тадқиқотлар натижасида қатор қуйидаги илмий натижалар олинган, жумладан: госсиполнинг янги ҳосилалари синтез қилинган ва уларнинг захарлик даражаси баҳоланган (School of Life Science and Technology, Япония); госсипол асосида безгакка қарши янги дори воситалари яратилган (Museum National d'Histoire Naturelle, Франция); госсиполнинг турли хил сувда эрувчан ҳосилалари синтез қилинган (Institute of Health Sciences, США); госсиполнинг янги ҳосилалари асосида яратилган моддаларни герпес вирусига қарши фаоллиги аниқланган (Yale University School of Medicine, США); госсипол ҳосилаларини ўсимтали раққа қарши фаоллиги аниқланган (University of New Mexico, США), компьютерда моделлаштириш йўли билан таутомер ўзгаришлар ва госсипол ҳосилаларининг физик-кимёвий хоссалари аниқланган (Iowa State University, США).

Дунёда табиий хомашё асосида янги препаратлар олиш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: экологик тоза дори препаратларнинг янги авлодини яратиш; доривор моддаларнинг ҳосил бўлишининг самарали механизмларини ишлаб чиқиш; полифункционал хусусиятларга эга бўлган, турли биологик фаолликларни намоён қилувчи табиий бирикмаларни кимёвий модификациялаш орқали, йўналтирилган хусусиятга эга бўлган биологик фаол бирикмаларни яратиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий манбаларда келтирилган маълумотларга кўра, госсипол ва госсиполсимон моддаларнинг тузилишини аниқлашга анчадан буён катта эътибор қаратилган. Хусусан, хорижлик олимлар James A. Kenar, R. Adams, R. C. Morris, Z. G. Wang,

¹ Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://www.works.doklad.ru>, <http://www.km.ru>, www.dissercat.com, <http://www.dari.kz>, <http://www.fundamental-research.ru> ва бошқа манбалар асосида ишлаб чиқилган.

J.D.Edwards, M.Gdaniec, N.N.Sharma, S.Y.Kang, J.W.Jaroszewski, B.Brzezinski, G.Schroeder, R.H.Zhou, C.H.Pominski, M.B.Abou-Donia, E.P.Clark, P.Przybylski, J.T.Cronin, M.M.Trant, G.V.Odell, A.Л.Маркман, В.П.Ржехин госсиполнинг турли ҳосилаларини синтез қилиш, физик-кимёвий ҳамда биологик хоссаларини ўрганиш билан шуғулланиб келишган. Ўзбек олимларидан А.С.Содиқов, А.И.Глушенкова, Д.Н.Далимов, А.И.Исмаилов, Б.Т.Ибрагимов, С.Талипов, Х.И.Зияев, Х.А.Асланов, С.А.Ауелбеков, Н.И.Барам, Е.Н.Мухамеджанова, Л.Биктимиров, С.М.Аликулов ва бошқалар ўзларининг илмий изланишлари билан госсипол ҳосилаларини синтез қилиш ва биологик фаоллигини аниқлаш муаммоларини ҳал этишга катта ҳисса қўшганлар.

Адабиётларда госсиполнинг азометинли ҳосилаларини, унинг баъзи бир аналогларини синтез қилиш ва уларнинг интерферон индукцияловчи фаоллиги бўйича маълумотлар келтирилган. Лекин бу манбаларда госсиполнинг металлкомплексларини систематик синтези ва уларнинг биологик фаоллиги тўғрисида етарли маълумотлар берилмаган. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда айтиш мумкинки, янги самарали биологик фаол бирикмаларни яратиш учун госсиполнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш ва ўрганиш мақсадга мувофиқдир. Улардан фойдаланиш инфекция касалликлар билан курашишнинг долзарб муаммоларининг ечимига олиб келади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг Ф-3-10 «Қуйи молекуляр табиий бирикмаларнинг эритмаларини кўп компонентли гидрогелларнинг фундаментал асослари» (2004-2007 йй.); Ф-6-05 «Антибиотиклар таъсирга резистент бўлган патоген бактерияларнинг бир қанчасига полифенолларнинг ва тритерпеноидларнинг янги ҳосилаларини антибактериал таъсир механизмини аниқлаш» (2013-2017 йй.); ИТД-11-04 «Госсипол ҳосилаларини супрамолекуляр комплекслари асосида антигерпетик препаратларни яратиш ва ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.) лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади госсипол молекуласи асосида структуравий аналогларини белгиланган параметрлар асосида модификациялаш, биологик фаоллиги ва физик-кимёвий хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

турли шароитларда пахтада эркин радикалларнинг ҳосил бўлишини тадқиқ қилиш ва баъзи бир алкалоидларнинг аминоҳосилаларини синтез қилиш;

алкалоидларнинг аминоҳосилалари ва бир қатор азот тутган гетероцикллар асосида госсиполнинг янги иминоҳосилаларини ҳамда уларнинг структуравий аналогларини (масалан, оксибензальдегид, нафтальдегид ва пиридоксаль) синтез қилиш;

синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши, хоссалари ва хусусиятларини УВ-, ИҚ-, ПМР-спектроскопия ва масс-спектрометрия

усулларида тадқиқ қилиш;

синтез қилинган бирикмаларнинг кимёвий тузилишини уларнинг антибактериал, замбуруғга қарши, интерферон индуцирловчи фаоллигига, ҳамда цитотоксиклигига таъсирини аниқлаш;

натрий [1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-2,2'-бинафтил]-8,8'-диметинимино-β,β'-этилсульфат (*мегосин*) ва натрий [1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-2,2'-бинафтил]-8,8'-диметин-имино-β,β'-этилсульфит (*тагосин*)нинг глицир-ризин кислотасининг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) билан супрамолекуляр комплексини турли моляр нисбатларда (1:1, 1:2 ва 1:4) синтез қилиш;

госсипол азометин ҳосилаларининг металлкомплексларини синтез қилиш ҳамда бирикмаларнинг индивидуаллигини, тузилишини аниқлаш ва квант-кимёвий ҳисоблаш усуллари ёрдамида уларнинг электрон тузилиши, молекуляр-динамик ҳарактеристикаларини баҳолаш;

аминофенолларнинг азометинли бирикмаларини ҳосил бўлиш механизмини таклиф этиш;

мегаферон субстанциясини олишнинг лаборатория регламенти лойиҳаларини ишлаб чиқиш, шунингдек, янги маҳаллий антигерпес препарати «Мегаферон»нинг субстанцияси ва дори шаклига вақтинчалик фармакопея мақоласи (ВФМ) лойиҳасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти турли табиатга эга бўлган аминобирикмалар, бир қатор алкалоидлар ва гетероциклик бирикмалар асосидаги синтонлар, госсипол, госсипол ҳосилаларининг ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари, оралик металллар тузлари, органик реагентлар киради.

Тадқиқотнинг предмети кимёвий ўзгаришлар, таутомерия, компьютерда моделлаштириш, супрамолекуляр комплекслар ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида замонавий назарий ва экспериментал усуллар, масалан, ИҚ-, УБ-, ЭПР-, ПМР- спектроскопия, дифференциал термик анализ, рентгенструктуравий анализ, хроматография тадқиқот усуллари, компьютер кимёсининг ҳисоблаш усуллари, биологик ва микробиологик тадқиқот усуллари ва б.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор пахтада эркин радикалларнинг ҳосил бўлиши аниқланган ҳамда госсиполнинг 2-оксибензальдегид, 2-оксинафтадьдегид ва пиридоксалнинг 100 дан ортиқ янги азометинли ҳосилалари, гидразинга ўхшаш фармакофор гуруҳга эга бўлган бирикмалар (эфедрин, сальсолин, карбазол ва дифениламин) синтез қилинган;

госсиполнинг янги ҳосилаларини везикуляр стоматит вирусига ва триптофан бирикмаларини вирусга қарши фаоллиги кўрсатилган, шунингдек, *E.coli*, *St.aureus*, *X.malvasearum*, *B.subtilis* каби бактерияларга қарши юқори биологик фаолликни намоеън қилувчи янги доривор моддалар синтез қилинган;

госсиполнинг Шифф асосларининг супрамолекуляр ва металлкомплекслари (Cu^{2+} , Ni^{2+} ва бошқа металл ионлари) олинган;

диаминогоссипол икки хил усулда олинган ва унинг асосида турли табиатга эга бўлган альдегидлар ёрдамида Шифф асослари синтез қилиниб, квант-кимёвий ҳисоблаш усуллари ёрдамида молекуляр-динамик кўрсаткичлари, электрон тузилиши аниқланган;

ГКМАТни мегосин ва тагосин билан супрамолекуляр комплексларини интерферониндуцирловчи фаоллиги госсипол, мегосин ва тагосинларга нисбатан устунлиги исботланган;

мегаферон таркибидаги мегосин ва ГКМАТ миқдорини идентификация қилиш, аниқлаш ва ажратиш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилган ва мегафероннинг супрамолекуляр комплекси таркибини ҳамда моддаларнинг кристалланиш даражалари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

натрий [1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-2,2'-бинафтил]-8,8'-диметинимино-β,β'-этилсульфатнинг (мегосин) ва 2-оксинафталидениминолупинин бирикмаси антибактериал хусусиятга эга эканлиги аниқланган ҳамда вирусга қарши препарат яратиш мақсадида фармакологик тадқиқотлар олиб бориш учун тавсия қилинган;

глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузининг (ГКМАТ) мегосин билан супрамолекуляр комплекси герпес вирусига қарши янги препарат яратиш мақсадида чуқур фармакологик тадқиқотлар учун тавсия қилинган ва бу комплекс учун субстанция ва дори шаклига МФМ лойиҳалари ишлаб чиқилган;

ГКМАТни тагосин билан супрамолекуляр комплекси янги герпетик препарат яратиш мақсадида чуқур фармакологик тадқиқотлар учун тавсия қилинган.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги шу билан асосланадики, бир усулда олинган экспериментал натижалар бошқа замонавий тадқиқот усуллари, масалан ИҚ-, УБ-, ПМР-спектроскопия, рентгенструктуравий анализ, дифференциал термик анализ, хроматография тадқиқот усуллари, компьютер кимёсининг ҳисоблаш усуллари, биологик ва микробиологик тадқиқот усуллари ва б. Диссертация ишининг хулосалари математик статистика усулларида қайта ишланган экспериментал натижаларга асосланиб қилинди. Мегаферон субстанцияси ЮССХ усулида (валидация) текширилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЭПР усулида госсиполнинг гидроксил гуруҳларини оксидланиши вақтида эркин-радикал структуралар ҳосил бўлиши ҳамда, прооксидант хоссага эга бўлган госсиполнинг диоксоангидриди кўринишидаги барқарор бирадикал ҳосил қилиши билан исботланди. Госсиполнинг имино- ва металлҳосилаларининг синтезида уларни тузилиши билан биологик фаолликлари ўртасидаги қонуниятларни аниқлаш ҳамда сувнинг гидролитик таъсирига чидамли бўлган супрамолекуляр комплексларида фаолроқ бўлган бирикмалар эрувчанлигининг бошқарилишида, шунингдек, супрамолекуляр комплекслар

тузилишининг квант-кимёвий ҳисобларида ва уларнинг биологик фаолликларини аниқлаш билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *E.coli*, *St.aureus*, *X.malvasearum*, *B.subtilis* ва бошқа бактерияларга нисбатан юқори биологик фаолликни намоён қиладиган самарадор ҳосилалар олиш; мегаферон ва тауфероннинг биологик фаоллигини ўрганиш натижасида бу препаратлар чуқур фармакологик тадқиқотларга тавсия этиш; глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузини мегосин ва тагосин билан супрамолекуляр комплексининг перитониал суяқликда паренхиматоз аъзолар ва макрофагларнинг хужайралари сонини аниқлаш; мегаферонда мегосин ва ГКМАТ ни ажратиш ва миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усулини ишлаб чиқиш; госсипол асосида экологик ҳавфсиз маҳаллий препаратлар яратишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Маҳаллий хомашё асосида олинадиган доривор препаратларнинг янги авлодини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

синтез қилинган янги антигерпетик препарати Universidad De Malaga томонидан «Thermophilic and halophilic extremophiles in Eurasian Environments» илмий лойиҳасида фойдаланилган (Universidad De Malaga (Испания)нинг 2016 йил 23 октябрдаги маълумотномаси). Илмий тадқиқотлар натижаси янги антигерпетик доривор препаратларни ажратиш, сифат ва миқдорий таркибини аниқлаш ҳамда айрим вирусларга қарши фаоллигидан фойдаланиш имконини берган;

супрамолекуляр комплексларни синтез қилиш услублари «Фарғонаазот» АЖ фаолиятига жорий этилган («Фарғонаазот» АЖ нинг 2016 йил 24 октябрдаги 10/5078-сон маълумотномаси). Илмий тадқиқотлар натижаси дори воситаларининг янги авлодини яратиш имконини берган;

глицирризин кислотасининг моноаммоний тузи билан мегосиннинг супрамолекуляр комплексини олиш бўйича олинган натижалар Ф-6-05 «Полифенол ва тритерпеноидларнинг янги ҳосилаларининг антибиотиклар таъсирига резистент бўлган патоген бактерияларга қарши фаоллик таъсир механизмини ўрганиш» илмий лойиҳасида (ЎЗМУ, 2012-2016 йй.) герпесга қарши янги дори воситаси яратишда фойдаланилган (Фан ва технологияларни ривожлантиришни мувофиқлаштириш қўмитасининг 2016 йил 12-октябрдаги ФТК-03-13/685-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг қўлланилиши янги дори воситаси «Мегаферон»ни синтез қилишга хизмат қилган;

тагосиннинг супрамолекуляр комплексини олиш бўйича олинган натижалар А-11-10 «Митохондриял касалликларга қарши дори препарати яратиш ва ишлаб чиқиш» илмий лойиҳасида (ЎЗМУ, 2014-2016 йй.) антибактериал хоссали дори воситаларини олишда фойдаланилган (Фан ва технологияларни ривожлантиришни мувофиқлаштириш қўмитасининг 2016 йил 12-октябрдаги ФТК-03-13/685-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг қўлланилиши антибактериал хоссага эга бўлган янги доривор препарат яратишга хизмат қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ишнинг натижалари I-Халқаро илмий конгрессда (Москва, 1994), «Ўсимлик моддалари кимёси» I-Халқаро симпозиумида (Тошкент, 1994), «Табиий бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари» Халқаро илмий анжуманида (Тошкент, 2010), VIII Халқаро «Кимё ва тиббиёт» Бутунроссия анжуманида (Уфа, 2010), «Биоорганик кимё ривожланишининг долзарб муаммолари» илмий анжуманида (Тошкент, 2010), «Қорақалпоғистон Республикасида кимё фанини, технологиясини ва таълимни ривожланишининг долзарб муаммолари» анжуманида, (Нукус, 2011), акад. С.Ю.Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар анжуманида (Тошкент, 2011), XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (Madrid, 2011) халқаро конгрессида, Қозоғистон Республикасининг мустақиллигига бағишланган «Инновацион ва инфорацион технологияларни ташкил этишда ривожланиш – мутахассисларни тайёрлаш сифатининг асосидир» Халқаро илмий-амалий анжуманида (Чимкент, 2012), «Кимёвий физика ютуқлари» халқаро анжуманида (Черноголовка, 2013), Modern chelenges of higher education and science in the field of chemistry and chemical engineering Халқаро анжуманида (Astana, 2013), «Фенол бирикмалар» IX Халқаро симпозиумида, «Кимёвий анализ ва тиббиёт» I-Бутунроссия анжуманида (Москва, 2015), шунингдек, Республика ва халқаро илмий амалий конференцияларда маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола республика ва 2 та мақола хорижий нашрларда чоп этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, еттига боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазибалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Госсипол ва унинг ҳосилаларининг синтези ва биологик фаоллиги» деб номланган биринчи бобида госсиполни биосинтези бўйича адабиётлардан олинган маълумотлар танқидий таҳлилига, госсипол ҳосилаларини олишнинг физик-кимёвий хусусиятларини ва биологик фаоллигини тадқиқ қилишга бағишланган.

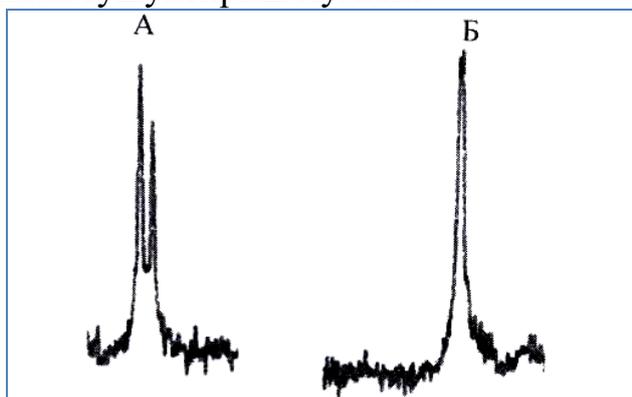
Таҳлилларнинг кўрсатишича, госсиполнинг кўпгина ҳосилалари вирусларга, бактерияларга ва бошқа микроорганизмларга қарши биологик фаолликка эга. Супрамолекуляр комплекслар олиш вақтида фаол модданинг дозаси камаяди, бунда биологик фаоллик бир неча мартага ортади.

Табиий полифенол-госсиполни турли табиатга эга бўлган аминобирикмалар билан модификациялаш ёрдамида турли касалликларга сабаб бўладиган микроорганизмларга қарши юқори биологик фаолликни намоён қиладиган моддалар олинган.

Госсипол ҳосилаларини биологик фаоллигини ўрганиш ва модификациялаш бўйича хорижий ва маҳаллий тадқиқотчиларнинг берган маълумотлари келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «Госсипол янги ҳосилаларининг синтези ва уларнинг тузилишининг ўзига хос хусусиятлари» деб номланган иккинчи бобида турли табиатга эга бўлган аминобирикмалар билан госсипол ва унинг структуравий элементларини (оксисбензальдегид, нафтальдегид) кимёвий модификациялашнинг физик-кимёвий хусусиятлари бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Кислороднинг супероксид анионини ўсимликларда электрон кўчиши натижасида пайдо бўлиши махсус ферментни СОД (супероксиддисмутаза) ишга тушишига сигнал бўлиб хизмат қилади. Натижада сувли муҳит-хужайраолди липидлари фазалари чегарасида госсиполнинг ҳамда фаол бўлмаган триплет ҳолатдаги O_2 нинг локал ошган концентрацияси вужудга келади. Ўрганилаётган намуналарнинг ЭСР спектрларида $35^{\circ}C$ дан ортиқ ҳароратда тор чизиқли сигналлар қайд этилади. Чизиқларнинг кенгайишини, молекуляр кислороднинг жуфтлашмаган электронларини асосий триплет ҳолатдаги таъсири билан тушунтириш мумкин.



1-расм. Триацилгидразидларнинг олеин фрагментининг тўйинмаган углерод ^{13}C атомлари ядроларининг сигналлари, 120 м.д. углеро тўртхлорид муҳитида (а), тоза триацилглицеринларда (б).

Келтириб ўтилган тажриба натижалари, қисқа муддатли стрессларнинг кетма-кет келиши ва хўжайин-паразит системаси учун нормал шароитларнинг бўлиши хужайраолди липидларни молекуляр кислород билан тўйинишига ёрдам беришини кўрсатади.

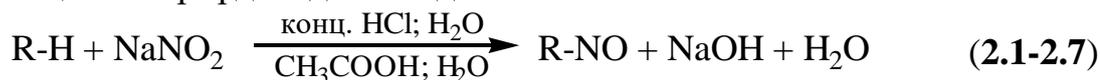
Госсиполнинг редокс-цикли пахтада асосий антиоксидант сифатида унинг ферментатив оксидланишини ва қайтарилишини таъминлаб беради. Редокс-циклдаги фермент (полифенол оксидаза) фақат қайтар кимёвий

реакцияларни тезлаштириб беради. Диангидридогоссиполнинг ноферментатив оксидланишининг охирги маҳсулоти диоксидиангидридогоссипол барқарор бирадикали бўлиб, унда бирадикалнинг жуфтлашмаган электронлари исталган реагент, айниқса, фермент билан контактда бўлишнинг олдини оладиган стерик тўсиқлар билан ҳимояланган.

Жуфтлашмаган электрон тутган кислород атомидаги бирадикал фрагментнинг σ -боғлари, бу электронни туташ кўшбоғлардан ароматик система бўйлаб делокаллашишига тўсқинлик қилади. Шундай бўлса-да, бу ароматик системани жуфтлашмаган электронлар таъсирида қутбланиши, натижада четдаги ютилиш чизиғи 501 нм гача каттагина интенсивлик билан силжийди. Бу натижа диангидридогоссиполнинг феноксил бирадикалининг триплет ҳолатига тегишли. Бу системанинг синглет ҳолати учун σ -боғлар кўринишидаги потенциал тўсиқни енгиб ўтиш зарур. Муҳитнинг ўзгариши бу потенциал тўсиқнинг баландлигига таъсир кўрсатади. Ацетонли экстрактга хлорофрм кўшиш натижасида эритма қизаради ва ютилиш чизиғи 565 нм пайдо бўлади, у диангидридогоссипол бирадикалининг марказлашган шакли улерида айнан диоксидиангидридогоссипол учун хосдир.

Шундай қилиб, диоксидиангидридогоссипол оксигенирланган липидларда O_2 учун комплекс ҳосил қилувчи ҳисобланади. Пахта вегетацияси даврида ҳароратнинг сутка давомида ўзгариши $15^{\circ}C$ дан $35^{\circ}C$ гача ораликда бўлади. Интервалнинг куйи кўрсаткичида бирадикалнинг O_2 билан комплекслари йиғилади, юқорисида - кучли фунгицид бўлган синглет кислород 1O_2 йиғилади. Бу ораликдан ўтиш тезлиги ҳосил бўладиган фунгициднинг концентрациясини аниқлаб беради. Шунинг учун таъкидлаш мумкинки, госсиполнинг прооксидантли таъсири, унинг комплексларини диоксидиангидридогоссипол билан комплексларини термик парчаланиши вақтида фаоллашадиган молекуляр кислород таъсирида сустлашиши мумкин.

Кейинчалик, госсиполнинг янги иминоҳосилаларини олиш учун, биз синтонлар сифатида бир қатор алкалоидларни (улар бизнинг ҳудудда осон топиладиган ҳисобланади), ҳамда карбазол ва N,N-дифениламин гетероциклларни танлаб олдик. Бу моддалар таркибида фаол аминогурӯх бўлмаганлиги учун, тегишли реакциялар ёрдамида аввал N-нитрозобирикмалар олинади, сўнг уларни тегишли N-аминларгача қайтарилади. N-аминоанабазин, N-аминоэфедрин, N-аминосальсолин, N-аминоцитизин, N-аминокарбазол ва N,N-дифенил-N-аминлар тегишли нитрозоҳосилалар ёрдамида олинади:

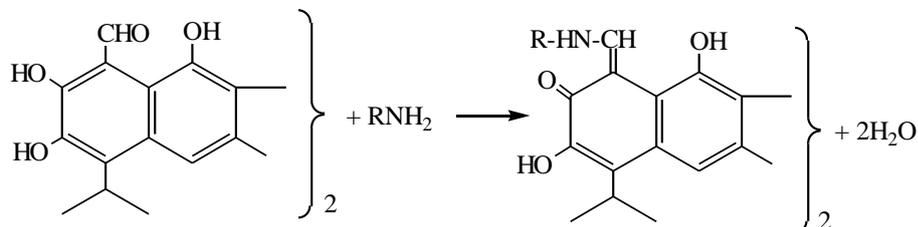


N-нитрозобирикмаларни қайтариш натижасида бу моддаларнинг N-аминларни олиш мумкин:



Биринчидан, госсиполнинг вирусга қарши юқори фаоллигини, иккинчидан, антибиотик фаоллиги катта бўлган препаратларнинг йўқлигини инобатга олиб, таркибида гетероциклик, алифатик ва ароматик ўриндошлар тутган госсипол ҳосилалари синтез қилинди.

Госсиполнинг янги азометинли ҳосилалари қуйидаги схема бўйича олинди:



Бу ерда R-радикаллар сифатида алифатик (2.15-2.21), ароматик (2.22-2.36), гетероциклик (2.37-2.52) ва алкалоид (2.53-2.57) бирикмалар олинди.

Биологик фаолликни госсиполнинг структуравий фрагментларига боғлиқлигини ўрганиш мақсадида, бир қатор 2-оксибензальдегиднинг (салицил альдегиди), 2-оксинафтадьдегид ва пиридоксалнинг ҳосилалари синтез қилинди.

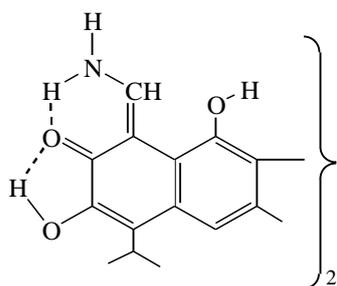
Госсиполнинг барча синтез қилинган ҳосилалари сариқдан тўқ қўнғир рангли моддалар бўлиб, суяқланиш ҳарорати юқори, кўпинча органик эритувчиларда кам эрийди.

Госсиполнинг азометинларини бензоид-хиноид таутомериясининг тузилишини тасдиқлаш ва хоссаларини ўрганиш мақсадида, уларнинг УБ-, ИҚ-спектрлари, масс-спектрлари ва ПМР-спектрлари турли эритувчиларда ўрганилди.

Госсипол иминоҳосилаларининг мавжуд шаклини аниқлаш учун аввал олинган бирикмаларнинг турли эритувчиларда УБ-спектрлари таҳлил қилинди. Ўрганилган моддалар учун энг ҳарактерлиси 365-391 ва 440-480 нм соҳадаги ютилиш чизиқларидир. Максимумнинг ютилиши ва интенсивлиги эритувчининг кутблилигига боғлиқ эмас.

Госсиполнинг иминоҳосилалари электрон спектрларида зарядни бошқа соҳага ўтиши билан борадиган силжишга жавоб берадиган ютилиш чизиғининг асосий максимумининг силжишини: а) -НО...НО- ва б) -С=О...HN- ҳисобига ВВС ҳосил бўлиши билан тушунтириш мумкин. (а) ва (б) ВВС беш-, олти аъзоли циклар кўринишида намоён бўлади [3]. Масалан:

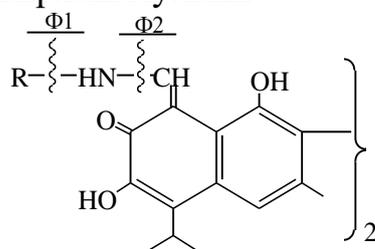
Бу тахмин маълум даражада заряд кўчиш чизиғининг силжиши билан тасдиқланади (кутбсиз эритувчидан CCl_4 кутбли C_2H_5OH ва ДМСО ўтганда), бунга ОН-гурух ҳисобига молекулалараро водород боғларнинг ҳосил бўлиши сабабдир.



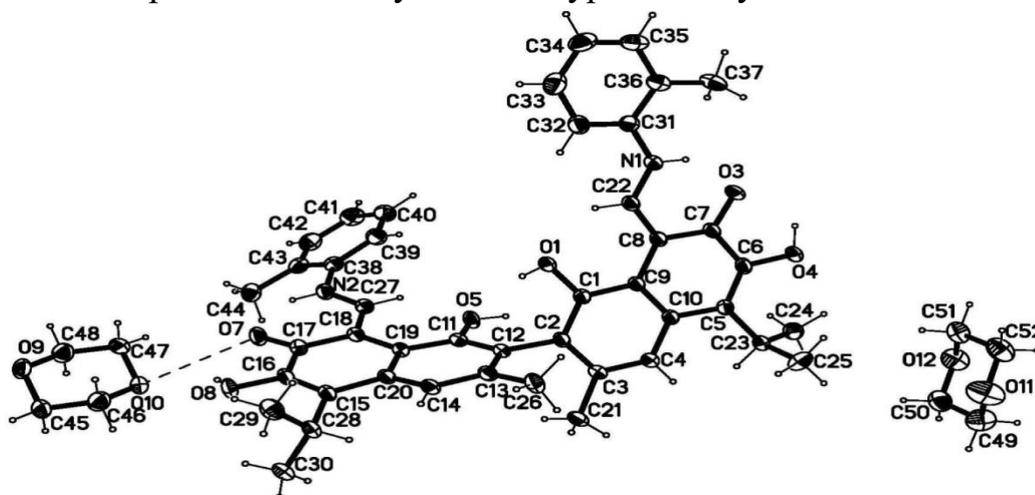
Агар госсипол ва унинг иминобирикмаларини ИҚ-спектрларини солиштирсак, у ҳолда - 2140-2040, 1630-1605 ва 1460-1430 cm^{-1} соҳада умумий ва характеристик ютилиш чизиқларини кўриш мумкин. Бу соҳада ўрганилаётган моддалардаги ароматик

ядролар сигнал беради. Агар (2.47) бирикмадаги ароматик ядро учун характерли бўлган ютилиш чизиғи 1560 ва 1500 см^{-1} қийматга эга бўлса, у ҳолда (2.56) бирикма учун бу қиймат 1555 см^{-1} ни ташкил қилади. Барча ўрганилган моддаларда изопропил гуруҳ учун C_5 ҳолатда ютилиш чизиғи қиймати 1180-1170 см^{-1} га тенг. CH_3 гуруҳнинг валент тебранишлари барча моддаларда 2970-2860 см^{-1} соҳада, деформацион тебранишлар эса 1430-1380 см^{-1} соҳада сигнал беради.

Масс-спектроскопия усулида синтез қилинган баъзи бир моддаларнинг молекуляр оғирликлари аниқланди. Ўрганилган барча иминобирикмаларда масс-спектрлардаги молекуляр ионларнинг чўққилари минимал қийматга эга. Барча иминобирикмаларда m/e : 439, 457, 467, 482, 485 ва 500 га тенг ион чўққилари учрайди, улар - $(\text{M}-\text{Ф}-\text{CH}_2\text{O}_2-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O})^+$; $(\text{M}-\text{Ф}-2\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3)^+$; $(\text{M}-\text{Ф}-2\text{H}_2\text{O})^+$; $(\text{M}-\text{Ф}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3)^+$ и $(\text{M}-\text{Ф}-\text{H}_2\text{O})^+$ элиминирланиши туфайли ҳосил бўлади. Ундан ташқари, госсиполнинг иминобирикмаларининг парчаланиши натижасида ҳосил бўладиган ионларнинг характеристик чўққилари ҳам мавжуд, уларни куйидаги схема бўйича тасвирлаш мумкин:



Госсипол ва санаб ўтилган аминлар ўртасида борадиган реакциялар боришининг спектрал мезони сифатида госсипол молекуласининг C_{15} ҳолатидаги протони кимёвий силжишининг ўзгариши танлаб олинди. Альдегид гуруҳи (CHO) протонининг сигналини намоён бўлиш соҳаси госсипол молекуласида 11 м.д. ва 11,3 м.д. чегарасида ётади, унинг ҳосилаларини азометин гуруҳининг протони учун ($\text{CH}=\text{N}$) 9,40 дан 10,40 м.д. соҳасида ётади. Шундай қилиб, C_{15} протонининг бошланғич госсиполдаги қийматиға нисбатан кимёвий силжишининг ўзгаришиға қараб, госсиполнинг иминоҳосилаларининг ҳосил бўлишини кўрсатиш мумкин.



2-расм. Бис-(о)-толуидингоссипол ва 1,4-диоксан молекулалари атомларининг бис-(о)-толуидингоссиполни 1,4-диоксан билан клатратидаги конформацияси ва нумерацияси.

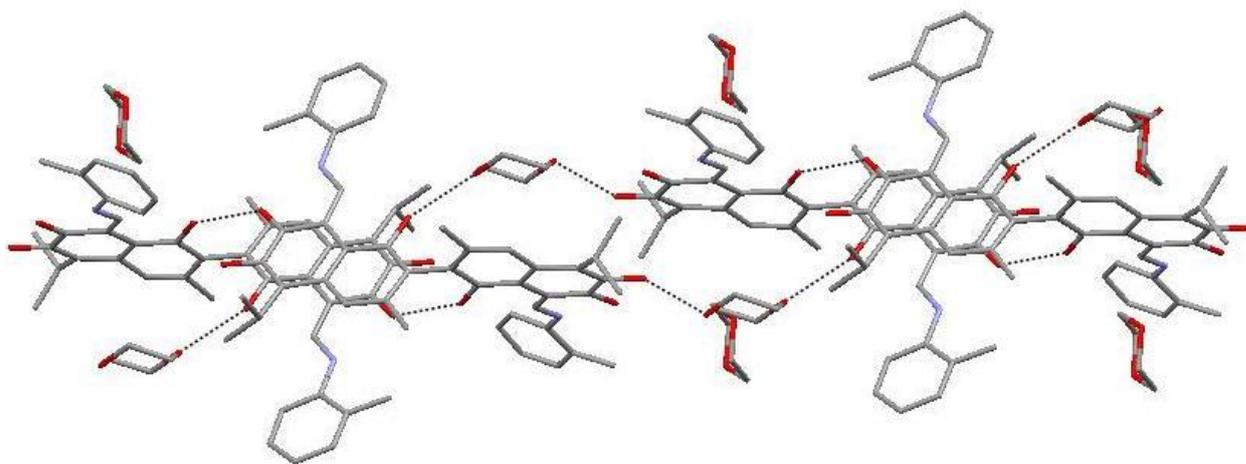
Бис-(о)-толуидингоссиполнинг 1,4-диоксан билан клатратининг кристалл ва молекуляр тузилиши ўрганилди.

Клатратдаги ди-(о)-толуидингоссипол молекулалари енамин таутомер шаклда эканлиги ва C(2)-C(12) оддий боғ билан боғланган иккита бир хил фрагментлардан ташкил топгани аниқланди. Шу боис молекула маълум конформацион ҳаракатчанликка эга (2-расм).

Ди-(о)-толуидингоссипол молекуласидаги валент бурчаклар ва атомлараро масофаларининг қийматлари стандарт катталиклардан кам фарк қилади. Молекула учун ичкимолекуляр Н-боғларнинг икки хил тури характерли - N(1)-Н...О(3), у олтиаъзоли циклни C(7)-C(8)-C(22)-N(1)-Н...О(3) ва Н-боғ О(4)-Н...О(3) беш аъзоли циклни C(6)-C(7)-O(3)...Н-О(4) ёпади.

Хўжайин молекулалар водород ёки бошқа боғлар ёрдамида ассоцирланмайдилар, лекин 1,4-диоксан (O8-Н...O10 ва O1-Н...O9) молекулалари билан Н-боғланишлари туфайли, йўналишлари бўйича тенг миқдорда бўлган ди-(о)-толуидингоссипол ва 1,4-диоксандан ташкил топган колонкалар ҳосил бўлади (3-расм).

Шундай қилиб, ди-(о)-толуидингоссипол 1,4-диоксан билан аралаш клатрат ҳосил қилади. 1,4-диоксаниннг молекулалари ярми хўжайин молекулалар билан Н-боғ орқали боғланган, натижада матрица ҳосил қилади, мезбон молекулаларнинг бошқа қисми бу матрицаниннг бўшлиқларида жойлашади.



3-расм. Бис-(о)-толуидингоссиполни 1,4-диоксан билан клатрати структурасида ҳосил бўлган бимолекуляр колонкалар

Кейинчалик госсиполнинг азометинли ҳосилаларининг сувли эритмалардаги гидролизини инобатга олган ҳолда госсиполнинг бирламчи азометинли ҳосиласи ўрганилди ва олинган ГКМАТ асосида 1:2 ва 1:4 нисбатда олинган супрамолекуляр комплексларнинг (мегаферон ва тауферон) гидролизи ўрганилди. Гидролиз даражасини ўрганиш учун олинган супрамолекуляр комплексларнинг СФ-26 спектрофотометрида 10 мин, 24 с., 48 с.да, рН-2,5 дан 11,0 гача бўлган физиологик эритмаларни моделловчи буфер эритмаларда УБ-спектрлари олинди.

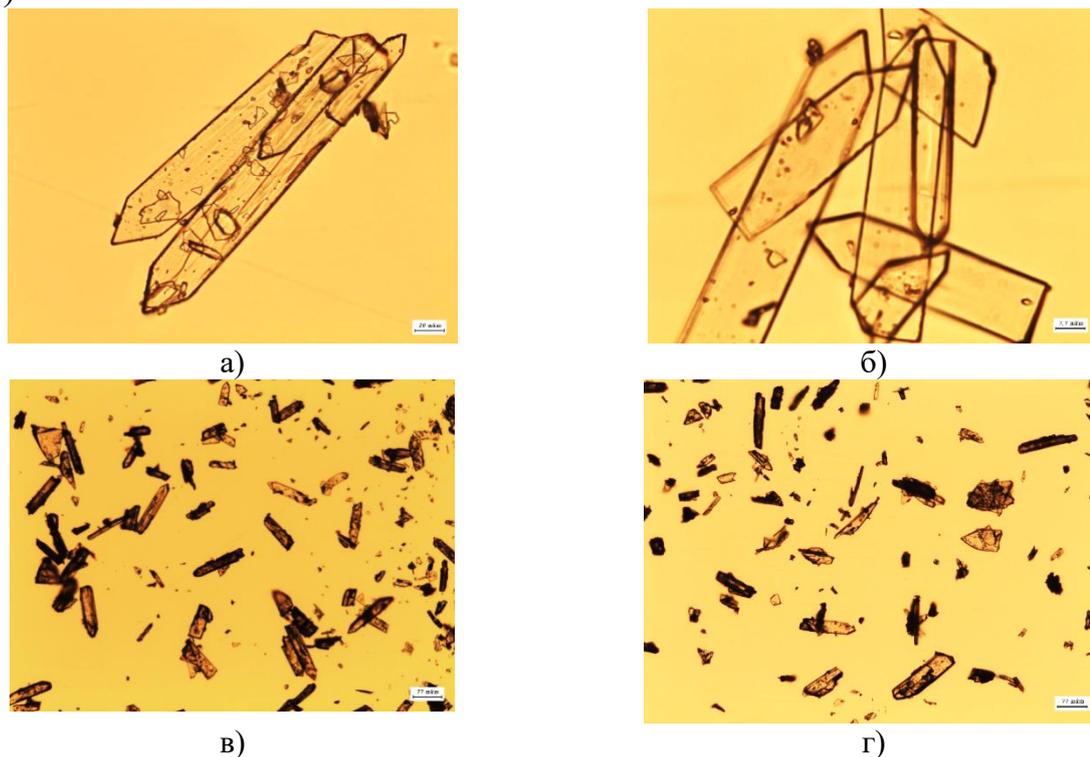
Мегосин ва мегаферон ҳамда тагосин ва тауфероннинг сувли эритмалари УБ-спектрларини таққосий ўрганиш шуни кўрсатадики, барча

спектрларда 252 дан 485нм гача бўлган соҳада интенсив ютилиш максимуми кузатилади. Эритмаларни сақлаш муддати ўтишига қараб бу интенсивлик аввал сусайгани, сўнг вақт ўтиши билан оптик зичликнинг интенсивлиги ортиб боргани кузатилади.

Шундай қилиб, госсиполнинг азометинли ҳосилалари супрамолекуляр комплекс бирикмаларининг сувли эритмалари (мегосин ва тагосин), 48 соат давомида қисман гидролизга учрайди. Супрамолекуляр комплексларнинг бу хоссаси дори препаратларни тайёрлашда асосий тўртки ҳисобланади. Дори препаратларни супрамолекуляр комплексларини олиш, бу препаратларга сувда эрувчан хоссани беради, бу эса препаратларни биетишувчанлигини оширади.

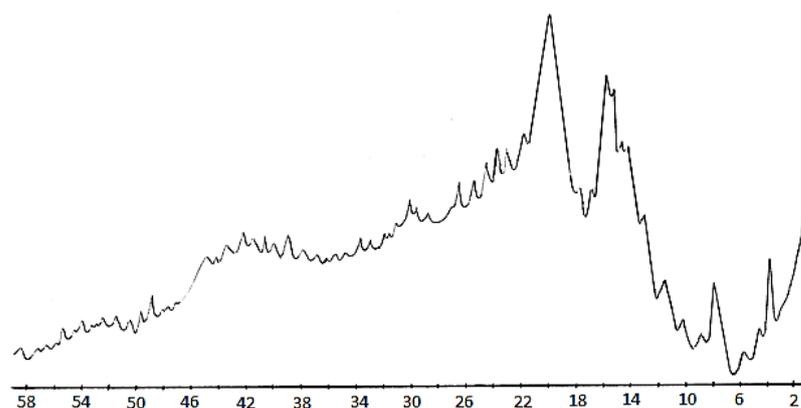
Мегаферон дори препаратини олиш учун бошланғич намуналарининг оптик тадқиқотлари ўтказилди. ГКМАТ бошланғич намунасининг тадқиқотлари (4-а,б,в,г расмлар), кристалл структурали кукуни кузатилади, кристаллар тўғрибурчакли шаклда бўлиб, ўлчамлари турлича (узунлиги 130 дан 230 мкм, эни - 33 мкм.дан 80 мкм.гача)дир.

Рентгенографик тадқиқотлар намунанинг кристалл структурасини тасдиқлаб беради. Дифрактограммада 16° ва 20° да чўққилар кузатилади (5-расм).



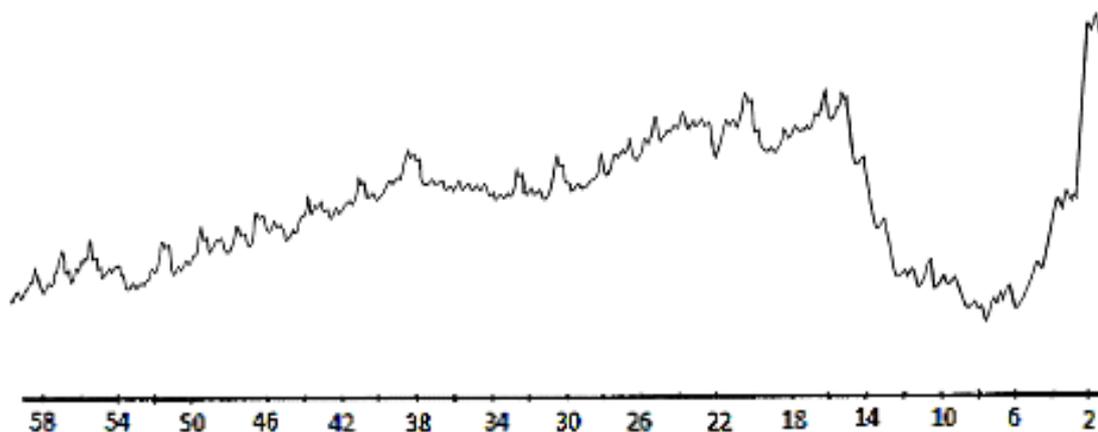
4-расм.ГКМАТ оптик тадқиқотлари
(глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи)

Мегосин намунасини оптик тадқиқотларидан қуйидаги структураларни кўришимиз мумкин: ўлчамлари - узунлиги 10 дан 80 мкм.гача ва эни 3,3 дан 7 мкм.гача бўлган майда кристаллар билан бирга жуда майда думалок фрагментлар ҳам бор.



5- расм. ГКМАТ рентгенографик тадқиқотлари (80%)

Бу рентгенографик маълумотлар билан ҳам тасдиқланади. Дифрактограммада ГКМАТга нисбатан $21,9^{\circ}$ ва $25,5^{\circ}$ да интенсивлиги кичик бўлган чўққилар кузатилади. Мегаферон намунасининг тадқиқотларидан, турли ўлчамдаги шаклсиз кукунни кўришимиз мумкин, яъни намунанинг аморфланиши содир бўлади. Бу тадқиқотлар рентгенографик маълумотлар билан тасдиқланади. Бунинг учун бу намуна учун аморф шакл яққол намоён бўлган дифрактограмма кузатилади (6-расм).



6- расм.Мегаферон 4:1 рентгенографик тадқиқотлари

Шундай қилиб, структуравий тадқиқотлар натижаларига кўра, иккита кристалл намуналарнинг кимёвий таъсирлашиши натижасида аморф структурага эга бўлган дори препарати ҳосил бўлади.

Диссертациянинг «Госсипол азометин ҳосилаларини металлкомплекслари синтези ва тузилиши» деб номланган учинчи бобида оралиқ металлларнинг госсипол синтез қилинган Шифф асослари билан олинган комплекс бирикмаларининг физик-кимёвий хоссалари ўрганилди.

Госсиполнинг баъзи бир Шифф асосларининг металлкомплекслари синтези қуйидаги реакциялар схемаларига кўра олинади (7- расм).

Олинган комплекс бирикмаларни тўлиқ ҳаётга кириш учун бу бирикмаларни спектрал параметрларининг таққосий анализи олиб борилди.

Синтез қилинган металлкомплекслар тузилишини УВ-спектроскопия ёрдамида ўрганилганда, қуйидаги хулосаларни қилиш мумкин:

- 260-300 нм соҳада ютилиш чизигини пайдо бўлиши моддалар таркибида азометинли боғларнинг ($\lambda_{C=N}=272$ нм) борлигидан далолат беради;

- 330-370 нм соҳада ютилиш чизиқларини пайдо бўлиши электронларни молекулада $\pi-\pi^*$ ва $n-\pi^*$ ўтишлари ҳақида маълумот беради;

- Азометинли боғларнинг ($C=N$) ютилиш максимумларини кучли ва кучсиз соҳага силжиши, янги Me-N координацион боғларни ҳосил бўлишини тушунтириб беради;

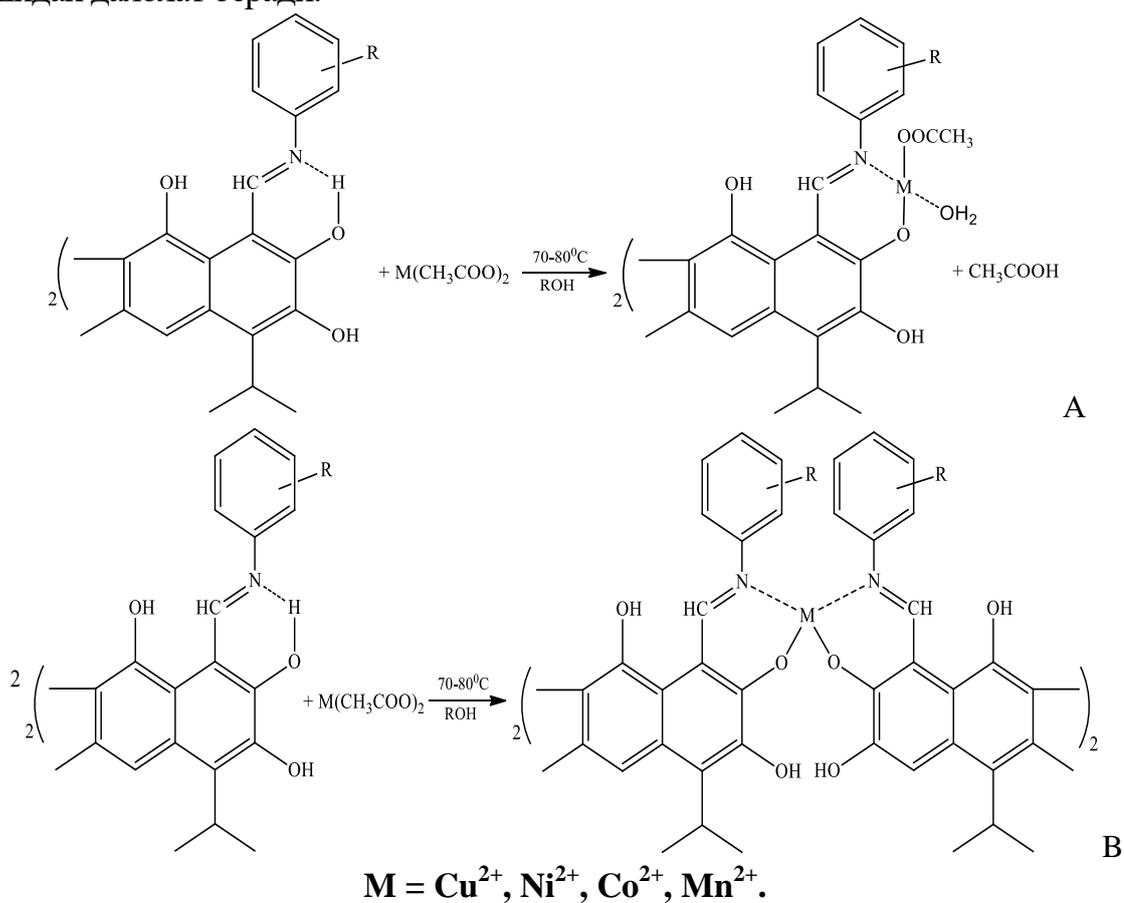
- Металл ионларини d-d электрон ўтишлари кучсиз интенсивлик билан 500 нмдан катта соҳада намоён бўлади;

ИҚ-спектроскопия тадқиқотларидан олинган маълумотларга қараб қуйидаги хулосаларни қилиш мумин:

- Олинган комплексларнинг спектрларида ОН гуруҳнинг валент тебранишларини чизиқлари йўқолгани (соҳа $2740-3300$ cm^{-1}) ва азометин боғларнинг тебраниш частоталарининг сусайгани (соҳа $1600-1627$ cm^{-1}) кузатилади;

- Me-O (соҳа $450-490$ cm^{-1}) чизиқларини пайдо бўлиши кузатилади;

- Гуруҳларга тегишли бўлган валент тебранишларнинг чизиқлари, ўзгаришсиз қолади, бу уларнинг металл иони билан координатлашувида иштирок этишидан далолат беради.



7- расм. Госсиполнинг баъзи бир Шифф асосларини металлкомплексларини синтез қилиш схемаси - M:L 1:1 (A) ва M:L 1:2 (B) нисбатларда

ПМР-спектроскопия маълумотлари УБ- ва ИҚ-спектроскопия маълумотларини тўлиқ тасдиқлайди. Лиганд ва улар асосида олинган

металлкомплексларини ПМР-спектрларини таққослаш натижаларига кўра, азометин боғларга (-CH=N-) ва ОН-гуруҳларга тегишли бўлган сигналлар тўлиқ ўзгариб кетади, бу бундай гуруҳлар металлкомплексларни ҳосил бўлишида иштирок этишини исботлаб беради.

Ҳосил бўлаётган координацион бирикмаларнинг аниқ фазовий тузилишини шу вақтгача ўрнатилган деб бўлмайди, чунки рентгеноструктуравий анализлар қилиш учун монокристаллар ҳали олинмаган.

Бензидин, госсиполиден-бензидин ва госсиполиден-бензидинни Cu^{2+} билан металлкомплексини таркиби ва тузилишини ўрганиш учун уларнинг термогравиграммалари олинди.

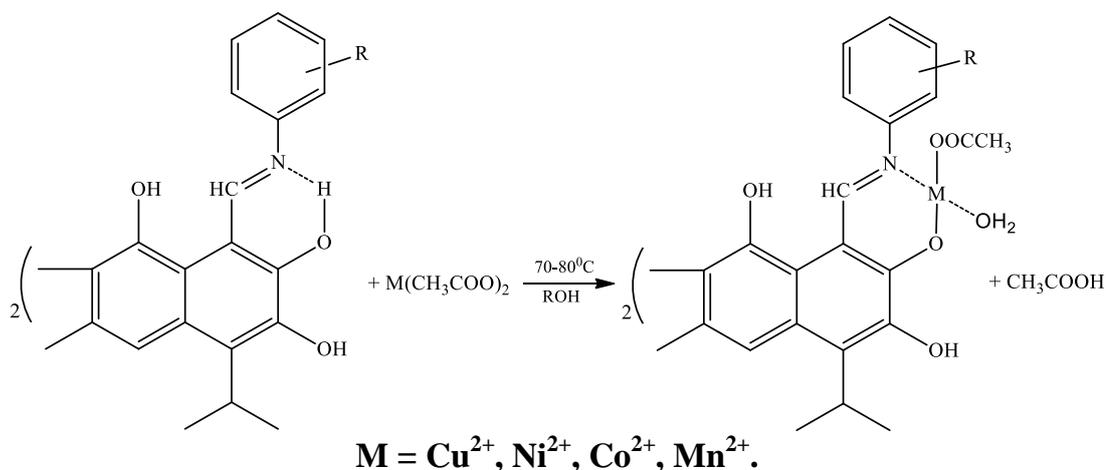
Бензидинни дериватограммаларини ўрганиш вақтида 3 та эндотермик (122, 271 ва 447°C) ва 6 та экзотермик (395, 498, 592, 620, 703 ва 816°C) эгрлари олинди. Биринчи эндотермик эффект $90-195^{\circ}\text{C}$ интервалда массанинг 14,14% га йўқолиши ва иккинчи эндотермик эффект $195-310^{\circ}\text{C}$ интервалда массанинг 18.48% га йўқолиши, учинчи эндотермик эффект $310-410^{\circ}\text{C}$ интервалда массанинг 32.07% йўқолиши билан кечади. Экзотермик эффект куйидаги механизм бўйича боради: 1- $410-480^{\circ}\text{C}$ да массани йўқолиши 9.78%; 2- 498°C да маҳсулотларнинг термолизи боради; 3 - $480-520^{\circ}\text{C}$ 2.72%; 4- $592-620^{\circ}\text{C}$ маҳсулотларнинг парчаланиши ва ёниши содир бўлади; 5- $520-698^{\circ}\text{C}$ 21.74% масса йўқолади. $90-900^{\circ}\text{C}$ интервалда умумий ҳолда 98.93% масса йўқолади.

Госсиполнинг азометинли ҳосиласини бензидин билан қиздирган вақтда 3 та эндотермик (122, 202 ва 221°C), 5 та экзотермик (349, 485, 522, 670 ва 818°C) эффектлар кузатилади. $90-270^{\circ}\text{C}$ интервалда масса йўқолиши 4.65%, $270-620^{\circ}\text{C}$ интервалда 95.35% ни ташкил қилади. $90-900^{\circ}\text{C}$ интервалда массанинг йўқолган улуши 100%ни ташкил қилди.

Госсиполиден бензидинни $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ билан металлкомплекси-нинг дериватограммаси ўрганилган вақтда 6 та экзотермик эффект (128, 259, 297, 321, 770 ва 863°C) кузатилади. Биринчи экзотермик эффект $40-170^{\circ}\text{C}$ да кузатилади, масса йўқолиши 10.01%. $170-320^{\circ}\text{C}$ интервалда эгри чизикларнинг иккита интенсив максимумлари кузатилади. Бу интервалда масса йўқолиши 80.03% ни ташкил қилади. $320-960^{\circ}\text{C}$ интервалда массанинг йўқолиши 9.82%., умумий ҳолда $40-910^{\circ}\text{C}$ интервалда масса йўқолиши 99.86% ни ташкил қилади. Термик анализ натижаларини умумлаштириш шуни кўрсатадики, бу комплексларнинг термик парчаланиши бир хил ва босқичма-босқич, тузни парчаланиши ва молекуланинг органик қисмини ёниши ва парчаланиш маҳсулотларини оксидланиши, металл оксидларини пайдо бўлиши билан кечади. Шундай қилиб, L^{1-3} билан комплексларнинг термик анализи, янги комплекслар ҳақидаги тасавурларимизни янада тўлдирди ва уларнинг тузилишларини таклиф қилиш имконини берди.

Шундай қилиб, олинган натижаларга кўра, физик-кимёвий анализ усулларидан фойдаланиб, масалан, рентгенофазали анализ, УБ-, ИҚ-, ПМР-

спектроскопия усуллари асосида синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг тузилиши қуйидагича эканлиги аниқланди:

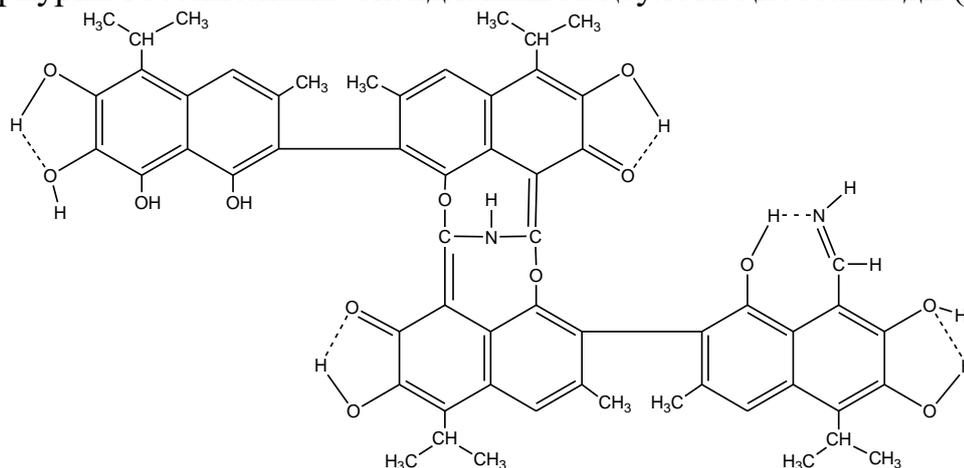


8-расм. Синтез қилинган металлокмлексларнинг тузилиши

Физик-кимёвий анализ натижалари квант-кимёвий ҳисоблашлар натижасида олинган хулосаларимизни ҳаққонийлигини тасдиқлаб берди. Комплекс ҳосил бўлиш реакцияларида синтез қилинган лигандлар металл ионлари билан госсипол молекуласидаги ОН гуруҳ ва азометин боғдаги азот атоми ҳисобига координатлашади.

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ва хоссаларини компьютерда моделлаштириш» деб номланган тўртинчи бобида молекулаларнинг турли хоссаларини уларнинг тузилишига қараб ўзгариш қонуниятларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар келтирилган.

Адабиётлар шарҳидан маълумки, пахтанинг уруғи ва илдизларида госсиполдан ташқари госсипурпурин деб аталадиган сариқ пигмент мавжуд. Госсипурпурин госсиполнинг оксидланиш маҳсулоти ҳисобланади (9- расм).

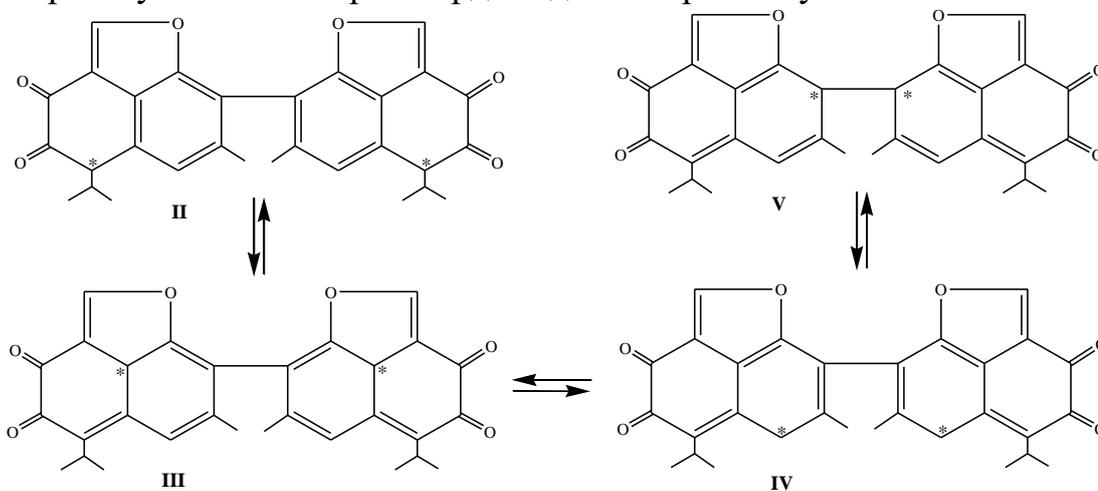


9- расм. Госсипурпурин молекуласининг тузилиши (I)

Госсипурпурин УБ-спектрини (I) олиш вақтида 320 ва 370 нм соҳада, 530 ва 565 нм кўриниш соҳасида ютилиш максимумлари пайдо бўлади. 530 ва 565 нм соҳада сигналларнинг пайдо бўлиши госсиполдан ва госсипурпуриннинг димер тузилишидан фарқ қилиб, молекуланинг бирадикал тузилиши ҳақида тахмин қилиш имконини беради.

Диангидрогоссипол учун ҳисоблашлар асосида олинган сигналлар 400-500 нм соҳада намоён бўлади.

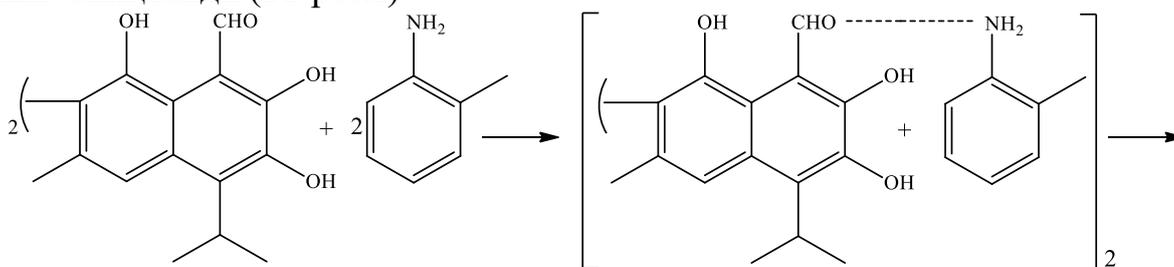
Диоксодиангидрогоссипол бирадикалнинг турли шакллари ҳосил қила олади. Диоксодиангидрогоссипол молекуласининг турли резонанс шакллари ўтишини 10-расм ёрдамида тасвирлаш мумкин:



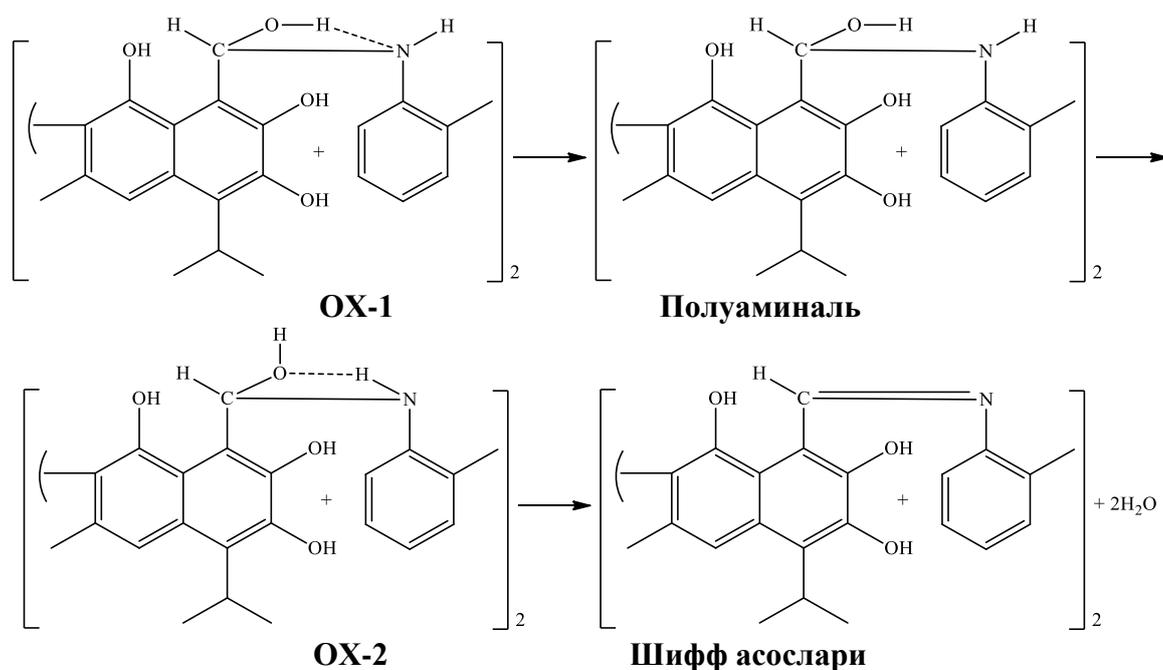
10-расм. Диоксодиангидрогоссипол молекуласининг резонанс шакллари ўтиш схемаси

Олинган ҳисоблаш натижалари III молекуласининг маълумотларига мос келади. Шундай қилиб, госсиполнинг димер ҳосиласини (госсипурпурин) ҳосил бўлиши, нафталин ядросидаги электрон тақсимотга деярли таъсир кўрсатмайди. Ҳаво кислороди таъсирида полифенолларнинг радикал шакллари ҳосил бўлиши мумкин, бу эса модда рангларини ўзгаришига сабаб бўлади. Ҳаво кислороди ва УБ-нурлар таъсирида госсиполнинг оксидланиши вақтида госсипурпурин (госсиполнинг димерли тузилиши) эмас, парамагнит хоссаларни намоён қиладиган диоксодиангидрогоссипол бирадикали ҳосил бўлади. Олиб борилган тажрибалар ва олинган натижалар бу фикрни тўлиқ исботлаб беради.

Госсиполиден-*o*-толуидин реакциясининг йўналиши ва оралик ҳолатлари RHF/6-31G** (HyperChem 7.05) усулида ўрганилди. Молекулалар ва молекуляр комплексларни ҳисоблаш вақтида геометрияси тўлиқ оптималлаштирилди. Олиб борилган ҳисоблашлар натижасида госсипол билан *o*-толуидин таъсирлашиш реакцияси иккита оралик ҳолат: OX₁ ва OX₂ орқали ўтиши ва азометинни сольватланадиган шаклда ҳосил бўлишига олиб келиши аниқланди (11-расм).



МК-1



11-расм. Госсиполни о-толуидин билан реакциясини бориш схемаси

OX₁ орқали ҳосил бўладиган полуаминалнинг барқарорлиги молекуляр комплексларига нисбатан катта. Ҳисоблашлар натижасида, карбонил гуруҳнинг кислород атомидаги бўлинмаган жуфтларнинг электростатик таъсирлашуви, аминогуруҳнинг водород атомларидан бири билан содир бўлиши мумкин, бунда азот атомининг бўлинмаган электрон жуфти карбонил гуруҳнинг водород атоми билан таъсирлашади. Бу эса МК-1 молекуляр комплекснинг минимал энергиясини таъминлаб беради. Молекуляр комплекснинг МК-1 бундай тузилишга эга эканлиги карбонил гуруҳининг кислород атоми билан аминогуруҳнинг водород атоми ўртасидаги масофаларнинг ҳар хил бўлишига сабаб бўлади. Биринчи $E_{акм1}$ ва иккинчи $E_{акм2}$ босқичларни активланиш энергиялари қийматлари ҳамда системанинг бошланғич ва охириги ҳолатларини энергиялари фарқи 1-жадвалда келтирилган.

1- жадвал

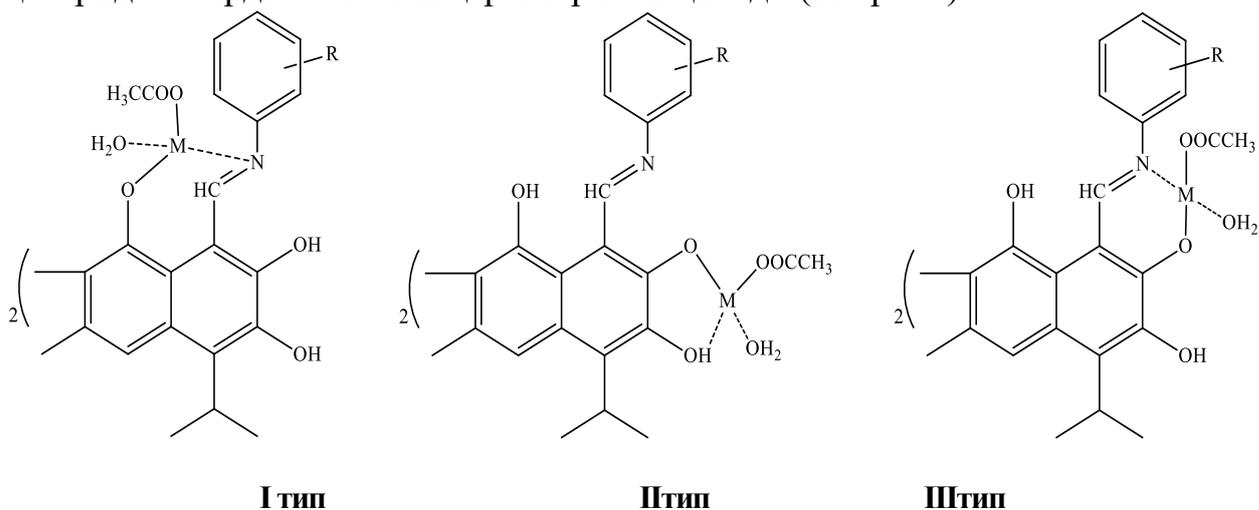
Стационар нуқталарнинг ва госсиполнинг о-толуидин билан реакциясини оралиқ ҳолатининг энергетик параметрлари

Бирикма	$E_{общ}$, ккал/моль	E_a , ккал/моль
ОНС-Гос-СНО+2NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃		
[CH ₃ C ₆ H ₄ NH ₂ *ОНС-Гос-СНО*NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃]	-586599,57	
OX₁	-776471,74	-189872,17
[CH ₃ C ₆ H ₄ NH- ₂ НОС-Гос-СОН ₂ -NHC ₆ H ₄ CH ₃]	-582849,14	
OX₂	-770023,50	-187174,36
[CH ₃ C ₆ H ₄ N=СН-Гос-СН=NC ₆ H ₄ CH ₃]+2H ₂ O	-760561,91	

Шундай қилиб, госсиполиден-о-толуидин ҳосил бўлиш реакцияси йўналишини таҳлил қилиб, оралиқ ҳолатлар аниқланди, энергетик тўсиқлар ҳисоблаб топилди.

Молекуляр комплекслар ва оралик ҳолатларнинг квант-кимёвий ҳисоблари газофазали яқинлашувда бажарилгани боис азометинлар ҳосил бўлишининг активланиш энергиясининг ҳисоблаб топилган қийматлари жуда юқори, демак реакция тезлиги жуда кичик бўлади.

Компьютерда моделлаштириш ёрдамида госсипол Шифф асослари металлкомплексларининг тузилиши ҳисоблаб топилди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, лиганднинг полидентантлиги сабаб, икки турдаги $M \rightarrow NH=$ ва $M \rightarrow NH_2-$ координацион боғлар, яъни уч турдаги (I, II ва III) комплекслар ҳосил бўлиши мумкин. Қайси боғ турининг ҳосил бўлиши ва Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ва Mn^{2+} металлларнинг аминометил ёки имин гуруҳ тутган модель бирикмалар каторида координатланиш характери аниқланди (12- расм).



12-расм. Амино- ва иминогуруҳлар координатланишининг уч тури ($M = Cu^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}$ ёки Mn^{2+})

Барча ҳолатларда металл иони имин гуруҳининг азот атомига координатлайди ва координацион сон 4 га тенг, кўриб чиқиладиган турнинг комплекслари тетраэдрик тузилишга эга (12 расм, III тур). Стерик қийинчиликлар туфайли $КС=6$ бўлган комплексларнинг ҳосил бўлиши кузатилмайди.

Олинган маълумотлардан қуйидагича хулоса қилиш мумкин:

- госсиполнинг Шифф асосларини металл ионлари билан таъсирлашиши натижасида $Me-O$ боғи (реакцияда госсипол молекуласидаги орто-ҳолатда турган OH гуруҳ иштирок этади) ва $Me \rightarrow N=$ (азометинли $CH=N$) боғ ҳосил бўлади;

- барча металлларнинг координацион сони 4, бунда тетраэдрик шаклдаги металлкомплекслар ҳосил бўлади;

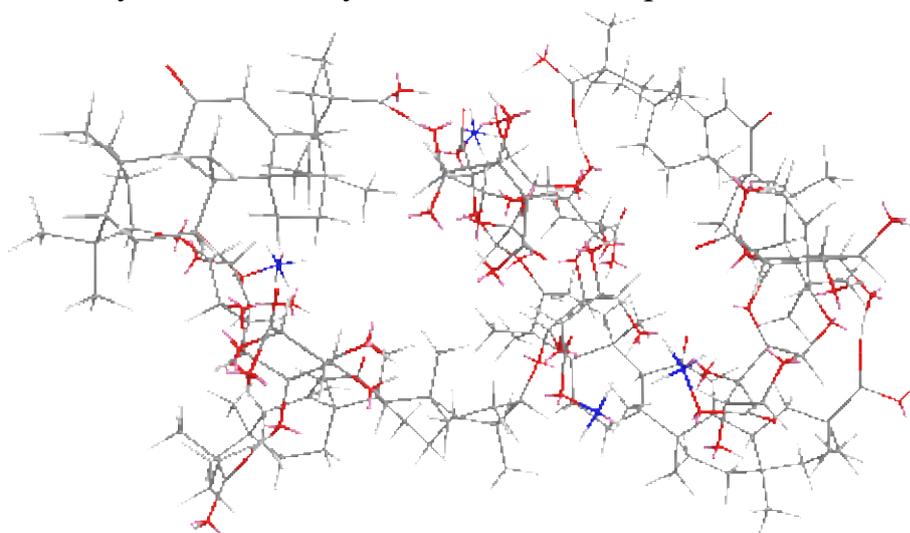
- азотнинг иминлардаги электрон зичлиги, аминометиндаги азотникига нисбатан катта, шунинг учун асосан $M - N=CH-$ боғ ҳосил бўлади;

- госсиполиден-бензидин молекуласида бензидин фрагменти молекуланинг донор қисмини, нафталин ядроси эса акцептор қисмини ташкил қилади.

Глицирризин кислотасининг автоассоциатларининг геометрияси ва хоссаларини олдиндан айтиб бериш учун квант-кимёвий ҳисоблар бажарилди

ва автоассоциатларнинг шаклланиши визуаллаштирилди. Олинган квант-кимёвий ҳисоблар глициррзин кислотасининг супрамолекуляр комплексларида «бошга-дум» туридаги структураларнинг барқарорлашишини тасдиқлаб беради (13-расм).

Ҳисобларга кўра системадаги ГК молекуласининг сони ортган вақтда комплекс ҳосил бўлиш энергиясининг ортиши чизикли бўлмаган ҳарактерга эга. Барқарор ассоциатлар «меҳмон» молекуласи кира оладиган бўшлиқларга эга. Системада сувнинг бўлиши ГК комплексларини барқарорлаштиради, системадаги молекулаларнинг яхшироқ боғланишини таъминлаб беради. Бу димер системалар учун гексамолекуляр кластерларнинг бўшлиқлари билан бир хил бўлган бўшлиққа эга бўлиш имконини беради.



$$\Delta E(\text{компл}) = 545,2 \text{ ккал/моль}$$

13-расм. Яримэмпирик РМЗ ҳисоблар натижаларига кўра тетрамолекуляр комплекснинг геометрик тузилиши

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги» деб номланган бешинчи бобда госсиполнинг янги ҳосилаларини биологик хоссалари тадқиқ қилинган.

Синтез қилинган бирикмаларнинг цитотоксик таъсири иккита товук эмбрионлари фибробластларининг суткалик микроорганизмлари мисолида ўрганилди. Товук эмбрионларининг фибробластлари ҳужайралари микроорганизмларнинг моноқатлами билан контактда бўлганидан кейин 2.23, 2.26, 2.27, 2.29, 2.30, 2.33, 2.34 ва 2.41 бирикмаларнинг захарлилиги энг катта - 50-100 мкг/мл қийматга эга бўлган. 2.20, 2.31, 2.32, 2.36, 2.40, 2.45 ва 2.52 бирикмаларнинг захарлилиги кам, бу бирикмалар учун захарлилик қиймати 300-400 мкг/мл ни ташкил этди.

Госсипол азометинли ҳосилаларининг вирусга қарши фаоллиги бирикмаларнинг 75, 150 ва 300 мкг/мл концентрацияларида ўрганилди. Ҳужайра микроорганизмларига модда ва вирус билан бир зумда ишлов бериш вирус инфекцион фаоллигининг пасайишига олиб келади. 2.20, 2.36, 2.45 ва 2.52 бирикмалар вирусга қарши юқори даражали фаоллик намоён қилади, 50-75 мкг/мл дозада вируснинг инфекцион фаоллигини сусайтиради. Шундай қилиб таъкидлаш жоизки, ўрганилган молекулалар таркибида

гетероатомнинг пайдо бўлиши бирикманинг вирусга қарши таъсирини кучайтириши билан бир вақтда унинг цитотоксиклигини пасайтиради.

Моддаларнинг антибактериал ва замбуруғга қарши фаоллиги ЎЗР ФА Микробиология институтида аниқланди.

Синтез қилинган бирикмаларнинг антибиотиклик фаоллигини аниқлаш учун тест-микроорганизмлар сифатида - *E.coli*, *St.aureus*, *V.dahliae*, *F.oxysporum*, *R.solani*, *X.malvasearum*, *S.cerevisiae*, *C.scotti*, *C.albicans* ва *B.subtilis* ишлатилди. *St.aureus* вирусига қарши госсиполнинг кўпгина ҳосилалари фаоллик (ўрганилганлардан 78%)ка эга, антибиотик таъсирига энг турғун микроорганизм *F.oxysporum* бўлиб, унга қарши 2,7% препаратлар фаоллик намоён қилди.

Шундай қилиб, тадқиқотлар натижаларига кўра, синтез қилинган бирикмалар турли даражада тест-микроорганизмларга қарши антибиотиклик фаоллик намоён қиладилар, ўрганилган моддаларнинг антибиотиклик фаоллиги, препаратларнинг тузилиши, концентрацияси турли шароитларда олиб бориладиган тадқиқот усулларига боғлиқ.

Перитониал суюқликдаги макрофагларни ва паренхиматоз аъзоларнинг ҳужайралари сонига препаратларнинг фаоллигини текшириш ишлари биологик усулда, уларнинг *in vivo* ядро тутган ҳужайраларни сонини ошириш қобилятига қараб, интакт сичқонларнинг перитониал суюқликларидаги макрофагларида ўтказилди. Препаратлар бир марта перорал тарзда, 10 ва 25 мг/кг дозада юборилди. Ҳар бир нуктага 5 та сичқон олинди.

Олиб борилган тадқиқотлар қуйидагича хулосалар қилиш имконини берди:

1. Госсипол ва унинг ҳосилалари ўрганилаётган дозаларда организмнинг иммун тизимига жавоб берадиган ҳужайралар сонини стимуллаштиради;

2. Энг катта таъсирни госсипол носпецифик ва ҳужайравий иммунитетга кўрсатади;

3. Носпецифик иммунитетга ўрганилаётган дозаларда Тауферон 1:2 (ИС-7,2), Тагосин (ИС-6,7), Тауферон 1:4 (ИС-5,5) катта таъсир кўрсатади.

4. Ҳужайравий иммунитетга Мегаферон 1:4 (ИС-39), Тагосин (ИС-30), Госсипол (ИС-11), Тауферон 1:2 (ИС-5,2) катта таъсир кўрсатади.

5. Гуморал иммунитетга Тауферон 1:4 (ИС-19), Тагосин (ИС-9,0), Тауферон 1:2 (ИС-4,7), Мегаферон 1:4 (ИС-4,7), Тагосин (ИС-4,2), Госсипол (ИС-4,1) таъсир кўрсатади.

Мегосинни глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи билан супрамолекуляр комплексининг интерферониндуцирловчи фаоллиги ўрганилди. Мегаферон госсиполга нисбатан 10 марта, мегосинга нисбатан эса 3 марта кучлироқ интерферониндуцирловчи фаолликни намоён қилади. Моддаларни госсиполдан мегосинга, мегосиндан мегаферонга ўтиши вақтида уларнинг сувда эрувчанлиги ортишини ҳам таъкидлаш жоиз. Мегаферон 5мкг/мл дан 100мкг/мл концентрацияларда энг юқори интерферон индуцирловчи фаолликни намоён қилади. Интерферон индукциясининг

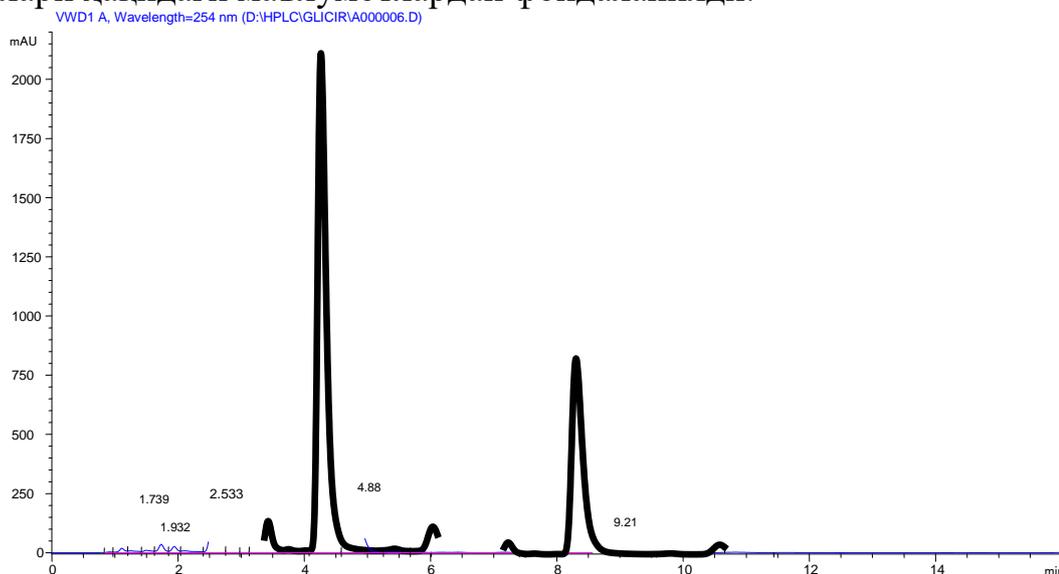
эффекти препаратни киритиш усулига ҳам боғлиқ бўлади. Барча ўрганилган дозаларда мегаферон мегосинга нисбатан фаол ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Мегаферон субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган олтинчи бобида мегафероннинг янги субстанциясини хроматоспектрофотометрия ва ЮССХ усуллари ёрдамида ўрганиш имкониятлари келтирилган. Олинган элюатларнинг оптик зичликлари мегосин учун 253 нм ва ГК учун 249 нм тўлқин узунлигида «Agilent 8453E» спектрофотометрида ўлчанди. Параллел тарзда мегосин ва ГК стандарт эритмаларининг оптик зичликлари ўлчанди.

Мегафероннинг миқдори қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$X\% = \frac{D_0 * C * V_p^1 * V_p^2 * 100}{D_{cm.} * a * V_{аж}^1}$$

Мегафероннинг миқдорини аниқлаш учун ЮССХ усулидан фойдаланилди. Субстанцияни хроматографиялаштириш шароитларини танлаш учун модда учун олдиндан олинган спектрал ва хроматографик хоссалари ҳақидаги маълумотлардан фойдаланилди.



14-расм. Метанол : сув : музли сирка кислотаси системаси - 55 : 44 : 1

ЮССХ усулида мегаферонни ажратиш ва аниқлаш шароитларини ишлаб чиқиш учун стандарт намуналарнинг ва ўрганиладиган модель аралашманинг эритмалари тегишли ҳаракатчан фазаларда тайёрланди. Ҳаракатчан фаза сифатида органик эритувчиларнинг турли нисбатларда олинган бир нечта системаси олинди, олинган чўққиларнинг симметриклиги ва майдонига қўра мегаферон сифатини назорат қилиш учун энг оптимал система бўлиб метанол : сув : музли сирка кислотаси хизмат қилади (14-расм).

Диссертациянинг еттинчи бобида тажриба қисми ёритилган бўлиб, унда ишлатилган реактивларнинг ҳарактеристикаси, кимёвий ўзгаришларни ўтказиш усули ва тадқиқот усуллари келтирилган.

ХУЛОСА

«Госсипол янги ҳосилаларининг синтези, тузилиши ва биологик фаоллиги» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида госсипол, 2-оксибензальдегид, 2-оксинафтальдегид ва пиридоксал асосида турли табиатли азометин ҳосилалар, диаминогоссипол ва унинг асосида янги Шифф асослари синтез қилиниб, истиқболда маҳаллий хомашё асосида янги доривор препаратлар ишлаб чиқаришга хизмат қилади.

2. Турли шароитларда пахта таркибида эркин радикалларнинг ҳосил бўлиши аниқланиб, эркин радикаллар 30⁰С дан юқори ҳароратда липидларда эриган O₂ комплекси парчаланиши ҳисобига ҳосил бўлиши исботланиб, келажакда қишлоқ хўжалигида муҳим аҳамиятга эга бўлган фунгицид хоссаларни намоён қилувчи препаратларнинг янги вакиллари яратишни янада такомиллаштиришга хизмат қилади.

3. Синтез қилинган бирикмаларнинг бактерия ва замбуруғларга (*E.coli*, *St.aureus*, *V.dahliae*, *F.oxysporum*, *R.solani*, *X.malvasearum*, *S.cerevisiae*, *C.scotti*, *C.albicans* ва *B.subtilis*) қарши фаолликлари тизимли таҳлил қилинди, олинган натижалар келажакда антибиотиклик хоссасини намоён қилувчи янги доривор препаратлар ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади.

4. ГКМАТнинг мегосин ва тагосин билан супрамолекуляр комплексларининг перитониал суюқликдаги макрофаглар ҳужайралари сонига нисбатан фаоллиги аниқланиб, мегаферон асосида юқори интерферониндуцирловчи фаолликни намоён қилувчи препарат яратишда муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

5. Госсипол асосида синтез қилинган айрим ҳосилаларнинг биологик фаолликлари PASS дастури ёрдамида аниқланди, бунда олинган натижалар тажриба усули ёрдамида олинган натижалар билан ўзаро мос келиши кўрсатилди, бу эса компьютер дастурлари ёрдамида турли ҳисоблашлар ўтказиш келажакда қимматбаҳо реагентларни иқтисод қилишга олиб келади.

6. Махсус компьютер дастурлари ёрдамида турли ҳисоблашлар ўтказиш орқали комплекс ҳосил бўлиш энергиясининг ўсиш динамикасидан келиб чиқиб, ГК (п) молекулалари сони ошган вақтда ҳамда йирик кластерларнинг ҳосил бўлиш эҳтимоллиги камлигини инобатга олиб, реал системаларда ГКнинг $n = 2-4$ ассоциатлари мавжуд бўлишини олдиндан тахмин қилинади.

7. Госсиполнинг о-толуидин ва п-ксилидинлар билан ҳосил қилган Шифф асосларининг клатратларнинг кристалл тузилиши, Шифф асосларини 1,4-диоксан молекулалари билан водород боғлар ҳисобига таъсирлашиши ўрганилди, олинган натижалар турли эритувчиларни қўллаш орқали турли клатратлар олишга ёрдам беради.

8. Биринчи мартаба мегаферон таркибидаги мегосин ва ГКМАТ миқдорини аниқлаш ва ажратиш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Миқдорий аниқлаш натижалари статистик қайта ишланди. Олинган натижалар келажакда супрамолекуляр таркибли доривор препаратларнинг миқдорий таркибини ўрганишда хизмат қилади.

**РАЗОВЫЙ УЧЕНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК НА ОСНОВЕ УЧЕНОГО
СОВЕТА 14.07.2016.К.01.02 ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ХАЙТБАЕВ АЛИШЕР ХАМИДОВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА**

**02.00.03–Органическая химия
02.00.10–Биоорганическая химия
(химические науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент - 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером 30.09.2014/B2014.5.K60

Докторская диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-странице Ученого совета по присуждению учёной степени доктора наук 14.07.2016.К.01.02 при Национальном университете Узбекистана по адресу: [www. ik-kimyo.nuuz.uz](http://www.ik-kimyo.nuuz.uz).

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу: www.ik-kimyo.nuuz.uz и информационно-образовательном портале Ziyonet по адресу: [www. ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz).

**Научный
консультант:**

Далимов Давронбек Нигманович
доктор химических наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Абдугафуров Ибрагимджан Азизович
доктор химических наук, профессор

Ташмухамедова Айниса Каримовна
доктор химических наук, профессор

Мавлянов Саидмухтар Максудович
доктор химических наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2016 г. В _____ часов на заседании разового Ученого совета на основе Ученого совета 16.07.2013.К.01.02 при Национальном университете Узбекистана им. Мирзо Улугбека.

(Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская 4.Тел.: (99871)227-12-24; факс: (99824)246-53-21, 246-02-24; e-mail: chem0102@mail.ru)

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №____, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100174, г. Ташкент, ВУЗ городок, Фундаментальная библиотека НУУз. Тел.: (99871)227-12-24.)

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2016 года.

(протокол рассылки № _____ от _____ 2016 г.).

А. С. Рафиков
Председатель разового Учёного совета по
присуждению учёной степени доктора наук
д.х.н., профессор

Д. А. Гафурова
Ученый секретарь разового Учёного совета по
присуждению учёной степени доктора наук
д.х.н.

А. К. Абдушукуров
Председатель научного семинара при разовом
Учёном совете по присуждению учёной
степени доктора наук, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день доля лекарственных веществ, извлекаемых из растений и получение на их основе новых лекарственных препаратов составляет 50-60%. Извлекаемый из хлопчатника госсипол относится к таким лекарственным препаратам, индукторы интерферонов которых при применении против вирусных заболеваний (ОРВИ, грипп, герпесвирусные инфекции, гепатиты, ВИЧ) показывают высокую эффективность.

С приобретением независимости Республики организация научно-исследовательских работ по получению лекарственных средств из местного сырья и проведенные расширенные мероприятия по обеспечению национального фармацевтического рынка качественными лекарственными средствами на высоком уровне привели к определенным результатам. При этом, особенно важно отметить лекарственные препараты получаемые из местного сырья госсипола (мегосин, рагосин, кагоцел, гозалидон и др.), используемые при лечении вирусных заболеваний.

На сегодняшний день во всем мире актуальной задачей является синтез новых производных госсипола, определение биологической активности и создание на их основе лекарственных средств против иммунитетных заболеваний. Для проведения исследовательских работ по созданию лекарственных средств для профилактики и лечения инфекционных патологий на основе госсипола, синтез аминсоединений алкалоида, разработка новых эффективных механизмов синтеза лекарственных препаратов, а также определение строения, свойств и особенностей синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов, снижение токсичности и при этом повышение активности против вирусов и грибков с помощью модификации госсипола, определение противоопухолевой активности производных госсипола актуальнейшая задача.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит разрешению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-416 от 14 июля 2006 года «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и ПП-1442 от 15 декабря 2010 года «О приоритетах развития промышленности Республики Узбекистан в 2011-2015 годах», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Связь исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. Медицина и фармакология, VII. Химическая технология и нанотехнологии.

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.¹ Научные исследования, направленные по синтезу и изучению биологической активности производных госсипола осуществляются в ведущих научных центрах и высших осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, University of Leicester (Англия), Pennsylvania State University College of Medicine (США), Stanford-Burnham Medical Research Institute (США), The University of Texas (США), Virginia Commonwealth University (США), Institute of Molecular Medicine (США), University of South Florida, University of Michigan Medical School (США), NCAUR, ARS (США), Institut für Physiologie und Biotechnologieder Pflanzen (Германия), Incheon National University (Корея), Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия), Institute of Basic Medical Sciences (Китай), Institute of Bioorganic Chemistry (Китай), College of Life Science and Technology (Китай), West China School of Pharmacy (Китай), ИнФОРУ (Украина), Adam Mickiewicz University (Польша), University of Natural Sciences (Вьетнам), Roskilde University (Дания), University of Baghdad (Ирак), Институт Вирусологии (Россия), Институт биоорганической химии (Узбекистан) и в Институте химии растительных веществ (Узбекистан).

В результате проведенных в мире исследований по синтезу производных госсипола получен ряд научных результатов, в том числе: синтезированы новые производные госсипола и оценена степень их токсичности (School of Life Science and Technology, Япония); на основе госсипола созданы новые лекарственные препараты, обладающие противомаларийной активностью (Museum National d'Histoire Naturelle, Франция); синтезированы различные водорастворимые производные госсипола (Institute of Health Sciences, США); определена активность полученных веществ против вирусов герпеса на основе новых производных госсипола (Yale University School of Medicine, США), определена противоопухолевая активность производных госсипола (University of New Mexico, США), определены таутомерные превращения и физико-химические свойства производных госсипола путем компьютерного моделирования (Iowa State University, США).

В мире проводятся исследования по получению новых препаратов из местного природного сырья по ряду приоритетных направлений, в том числе: создание экологически чистых лекарственных препаратов нового поколения; разработка новых эффективных механизмов получения лекарственных препаратов; создание веществ, обладающих целенаправленными особенностями биологической активности, синтез природных соединений, обладающих полифункциональными свойствами и различными биологическими активностями.

Степень изученности проблемы. Результаты анализа литературных данных показывают, что модификации госсипола давно уделялось большое

¹ Научно-исследовательские комментарии по теме диссертационной работы разработаны приведенным данным в источниках <http://www.works.doklad.ru>, <http://www.km.ru>, www.dissercat.com, <http://www.dari.kz>, <http://www.fundamental-research.ru> и др.

внимание. В частности, зарубежные ученые James A.Kenar, R.Adams, R.C.Morris, Z.G.Wang, J.D.Edwards, M.Gdaniec, N.N.Sharma, S.Y.Kang, J.W.Jaroszewski, B.Brzezinski, G.Schroeder, R.H.Zhou, C.H.Pominski, M.B.Abou-Donia, E.P.Clark, P.Przybylski, J.T.Cronin, M.M.Trant, G.V.Odell, А.Л.Маркман, В.П.Ржехин занимались синтезом и изучением физико-химических, а также биологических свойств различных производных госсипола. Узбекские ученые А.С.Садыков, А.И.Глушенкова, Д.Н.Далимов, А.И.Исмаилов, Х.И.Зияев, Х.А.Асланов, С.А.Ауелбеков, Н.И.Барам, Е.Н.Мухамеджанова, Л.Биктимиров, С.М.Аликулов и другие своими научными исследованиями внесли большой вклад в решение проблем синтеза и изучения биологической активности производных госсипола.

В литературе приводятся данные по синтезу различных азометиновых производных госсипола, его некоторых аналогов и их интерферониндуцирующая активность. Однако, в этих источниках мало приводится сведений о систематическом синтезе металлокомплексов госсипола и изучение их биологических свойств. Учитывая вышеизложенное, является целесообразным синтез и изучение производных госсипола, с целью создания новых эффективных биологически активных соединений, применение которых позволит решить актуальную проблему борьбы с инфекционными заболеваниями.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментальных проектов Национального университета Узбекистана Ф-3-10 «Фундаментальные основы изучения многокомпонентных гидрогелей растворов низкомолекулярных природных соединений» (2004-2007 гг.), Ф-6-05 «Изучение механизма антибактериального действия новых производных полифенолов и тритерпеноидов к ряду патогенных бактерий, резистентных к действию антибиотиков» (2013-2017 гг.), ИТД-11-04 «Создание и разработка антигерпетических препаратов на основе супрамолекулярных комплексов производных госсипола» (2012-2014 гг.).

Целью исследования является модификация структурных аналогов молекулы госсипола с назначенными параметрами, определение биологической активности и физико-химических особенностей.

Задачи исследования:

исследование образования свободных радикалов в хлопчатнике при различных условиях и синтеза аминокпроизводных некоторых алкалоидов;

синтез аминокпроизводных алкалоидов и новых иминоппроизводных госсипола и его структурных аналогов (например, оксибензальдегид, нафтальдегид и пиридоксаль) на основе ряда азотсодержащих гетероциклов;

исследование строения, свойств и особенностей синтезированных соединений с помощью УФ-, ИК-, ПМР- спектроскопических методов и масс-спектрометрии;

выявление влияния химического строения синтезированных соединений на их антибактериальную, противогрибковую, интерферон

индуцирующую активность и цитотоксичность;

синтез супрамолекулярного комплекса [1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-2,2'-бинафтил]-8,8'-диметин-имино- β,β' -этилсульфат натрия (*мегосин*) и супрамолекулярного комплекса [1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-2,2'-бинафтил]-8,8'-диметинимино- β,β' -этилсульфитнатрия (*тагосин*) с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты (МАСГК) в разных мольных соотношениях (1:1, 1:2 и 1:4);

синтез металлокомплексов азометиновых производных госсипола, определение индивидуальности и строения синтезированных соединений, оценка электронного строения и молекулярно-динамических характеристик синтезированных соединений с помощью квантово-химических расчетных методов;

предложение механизма образования азометиновых производных аминифенолов;

разработка проектов лабораторного регламента получения субстанции мегаферона, а также временной фармакопейной статьи (ВФС) на субстанцию и лекарственную форму нового отечественного антигерпетического препарата «Мегаферон».

Объектами исследования являются аминосоединения различной природы, синтоны на основе ряда алкалоидов и гетероциклических соединений, госсипол, супрамолекулярные комплексы производных госсипола с МАСГК, соли переходных металлов, органические реагенты.

Предмет исследований химические превращения, таутомерия, компьютерное моделирование, супрамолекулярные комплексы.

Методы исследования. В процессе исследования применены современные теоретические и экспериментальные методы, такие как ИК-, УФ-, ЭПР-, ПМР-спектроскопия, дифференциальный термический анализ, рентгеноструктурный анализ, хроматографические методы исследования, расчётные методы компьютерной химии, биологические и микробиологические методы исследования и т.д.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определено образование свободных радикалов в хлопчатнике, синтезировано более 100 новых азометиновых производных госсипола, 2-оксибензальдегида, 2-оксинафтаальдегида и пиридоксаля, а также соединений, содержащих гидразиноподобную фармакофорную группу (производные эфедрина, сольсолина, карбазола и дифениламина);

показана противовирусная активность новых производных госсипола против вируса везикулярного стоматита и высокая противовирусная активность для триптофановых соединений, а также синтезированы вещества, проявляющие высокую биологическую активность против бактерий - *E.coli*, *St.aureus*, *X.malvasearum*, *B.subtilis*;

получены супрамолекулярные и металлокомплексы (на основе солей, содержащих ионы металлов Cu^{2+} , Ni^{2+} и др.) оснований Шиффа госсипола;

двумя способами синтезирован диаминогоссипол, на его основе

получены основания Шиффа с альдегидами различной природы, с помощью квантово-химических расчетов определены молекулярно-динамические показатели и электронное строение;

доказана более высокая интерферониндуцирующая активность супрамолекулярных комплексов мегосина и тагосина с МАСГК относительно госсипола, мегосина и тагосина;

разработана методика ВЭЖХ для идентификации, определения и разделения количественного содержания мегосина и МАСГК в мегафероне, определен состав супрамолекулярного комплекса мегаферона, а также степень кристалличности веществ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлена антибактериальная активность [1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-2,2'-бинафтил]-8,8'-диметинимино- β,β' -этилсернокислого натрия (мегосин) и 2-оксинафталидениминолупинина, рекомендовано проведение дальнейших фармакологических исследований для создания противовирусного препарата;

полученный супрамолекулярный комплекс моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) с мегосином рекомендован для углубленных фармакологических исследований с целью создания нового препарата против герпеса вируса, для данного комплекса разработаны проекты ВФС на субстанцию и лекарственную форму;

супрамолекулярный комплекс МАСГК с тагосином рекомендован для углубленных фармакологических исследований с целью создания нового противогерпесного препарата..

Достоверность полученных результатов обосновывается тем, что экспериментальные результаты, полученные одним методом доказаны другими современными методами исследования, такими как ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, дифференциальный термический анализ, хроматографические методы исследования, расчётные методы компьютерной химии, биологические и микробиологические методы исследования и т.д. Выводы в работе сделаны на основе полученных экспериментальных результатов, обработанных методами математической статистики. Исследована субстанция мегаферона методом ВЭЖХ и проведена её валидация.

Научная и практическая значимость результатов. Научная значимость результатов доказана методом ЭПР, при этом исследовано образование свободно-радикальных структур при окислении гидроксильных групп госсипола, приводящих к стабильному бирадикалу в виде диоксоангидрогоссипола, обладающего прооксидантными свойствами; показано, что стабильным для диоксоангидагоссипола является его бирадикальная форма. Определена закономерность между структурой и биологической активностью имино- и металлопроизводных госсипола, в управляемой растворимости наиболее активных соединений в их супрамолекулярных комплексах, устойчивых к гидролитическому действию

воды, в квантово-химических расчетах структуры супрамолекулярных комплексов и определение их биологической активности.

Практическая значимость работы заключается в получении эффективных производных госсипола, проявляющие высокую биологическую активность против бактерий - *E.coli*, *St.aureus*, *X.malvasearum*, *B.subtilis* и др.; при изучении биологической активности мегаферона и тауферона рекомендовать эти препараты к глубоким фармакологическим исследованиям; изучении активности супрамолекулярных комплексов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) с мегосином и тагосином на количество клеток паренхиматозных органов и макрофагов в перитонеальной жидкости; разработка методики ВЭЖХ для идентификации, разделения и определения количественного содержания мегосина и МАСГК, что в мегафероне дает возможность получения на основе госсипола экологически чистых препаратов из местного сырья.

Внедрение результатов исследования. На основе предложений по получению нового поколения лекарственных препаратов из местного сырья:

синтезированный антигерпетический препарат был использован в научном проекте «Thermophilic and halophilic extremophiles in Eurasian Environments» (справка Universidad De Malaga (Испания) от 23 октября 2016 г.). В результате научно-исследовательских работ по выделению антигерпетических лекарственных препаратов определены качественный и количественный состав и противоактивность некоторых вирусов;

методы синтеза супрамолекулярных комплексов внедрены на деятельность АО «Ферганаазот» (справка АО «Ферганаазот» №10/5078 от 24 октября 2016 г.). Результаты научного исследования дали возможность создать новое поколение лекарственных веществ;

результаты исследования по получению соединений супрамолекулярного комплекса мегосина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты были использованы в научном проекте Ф-6-05 «Изучение механизма влияния на активность резистентных патогенных бактерий антибиотиков производных от полифенола и тритерпеноидов» (НУУз, 2012-2016 гг), для создания нового противогерпетического лекарственного препарата (справка №ФТК-03-13/685 от 12 октября 2016 года Комитета по координации развития науки и технологий). Применение научных результатов послужило основой для синтеза нового лекарственного препарата «Мегаферон»;

научные результаты по получению супрамолекулярного комплекса тагосина были использованы в научном проекте А-11-10 «Создание и разработка лекарственных препаратов против митохондриальных болезней» (НУУз, 2014-2016 гг.), для получения лекарственного препарата с антибактериальными свойствами (справка №ФТК-03-13/685 от 12 октября 2016 года Комитета по координации развития науки и технологий). Применение научных результатов послужило основой для создания нового поколения лекарственных средств, имеющих антибактериальное свойство.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 1-Международном научном конгрессе (Москва, 1994), на 1-Международном симпозиуме «Химия растительных веществ» (Ташкент, 1994), на научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2010), на VIII Всероссийской конференции с международным участием, «Химия и медицина» (Уфа, 2010), на конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии» (Ташкент, 2010), на конференции «Актуальные проблемы развития химической науки, технологии и образования в Республике Каракалпакстан» (Нукус, 2011), на конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова (Ташкент, 2011), на международном XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (Madrid, 2011), на международной научно-практической конференции «Развитие в образовании инновационных и информационных технологий - основа качества подготовки специалистов», посвященная независимости республики Казахстан (Чимкент, 2012), на Всесоюзной конференции, «Успехи химической физики» (Черноголовка, 2013), на международной конференции Modern chelenges of higher education and science in the field of chemistry and chemical engineering (Astana, 2013), на IX Международном симпозиуме «Фенольные соединения» (Москва, 2015), на I-Всероссийской конференции с международным участием «Химический анализ и медицина» (Москва, 2015) и др.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 12 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Синтез и биологическая активность госсипола и их производных**» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования покрывающему анализу литературных данных по биосинтезу госсипола, исследованию биологической активности и физико-химических особенностей получения производных госсипола.

Анализ показал, что многие производные госсипола проявляют биологические активности против вирусов, бактерий и других микроорганизмов. При получении супрамолекулярных комплексов снижается доза активного вещества при этом биологическая активность повышается в несколько раз.

Модификацией природного полифенола - госсипола с аминсоединениями различной природы получены вещества, проявляющие более высокие биологические активности против микроорганизмов вызывающие различные болезни.

Приведены результаты зарубежных и отечественных исследователей по модификации и исследованию биологических активностей производных госсипола.

Во второй главе диссертации «Синтез новых производных госсипола и особенности их строения» приведены результаты исследований по физико-химическим особенностям химической модификации как структурных фрагментов (таких как, оксибензальдегид и нафталальдегид) так и самого госсипола аминсоединениями различной природы.

Появление супероксид аниона кислорода в растении в результате переноса электрона является сигналом к запуску специализированного фермента СОД (супероксиддисмутаза). В результате на границах раздела фаз водная среда-внеклеточные липиды создается локально повышенная концентрация как госсипола, так и O_2 в неактивном триплетном состоянии. В спектрах ЭСР исследуемых образцов при температурах выше $35^{\circ}C$ регистрируются сигналы с более узкими линиями, чем при температурах ниже $35^{\circ}C$. Наблюдаемое уширение линий можно объяснить влиянием неспаренных электронов молекулярного кислорода в основном триплетном состоянии.

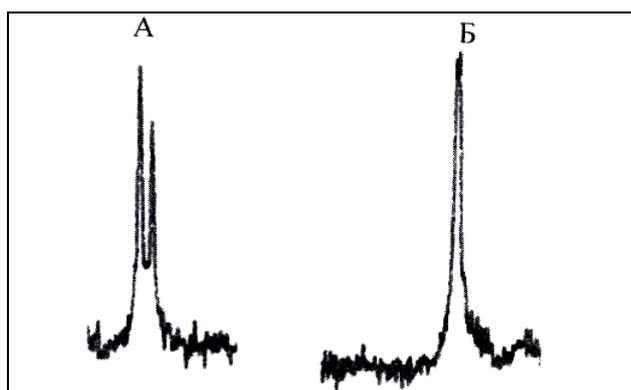


Рис.1. Сигналы ядер ненасыщенных атомов углерода ^{13}C олеинового фрагмента триацилглицеридов в области 120 м.д. в среде четыреххлористого углерода (а) и в чистых триацилглицеринах (б).

Приведенные экспериментальные факты позволяют утверждать, что чередование кратковременных стрессов и нормальных условий для системы хозяин-паразит способствует насыщению молекулярным кислородом внеклеточных липидных образований.

Редокс-цикл госсипола как основного антиоксиданта в хлопчатнике

обеспечивает его ферментативное окисление и восстановление. Фермент (полифенол оксидаза) в редокс-цикле ускоряет только обратимые химические реакции. Конечный продукт неферментативного окисления диангидрогоссипола представляет собой стабильный бирадикал диоксодиангидрогоссипол, в котором неспаренные электроны бирадикала защищены стерическими препятствиями от контактов с любым реагентом, тем более с ферментом.

Наличие σ -связей в фрагменте бирадикала с неспаренным электроном на атоме кислорода препятствует делокализации этого электрона по ароматической системе из сопряженных двойных связей. Тем не менее поляризация этой ароматической системы под действием неспаренного электрона обеспечивает сдвиг крайней полосы поглощения до положения при 501нм со значительной интенсивностью. Этот результат относится к триплетному состоянию феноксильного бирадикала диангидрогоссипола. Для синглетного состояния данной системы следует преодолеть потенциальный барьер в виде указанных σ -связей. Очевидно, изменение среды влияет на высоту указанного потенциального барьера. Добавление хлороформа к ацетоновому экстракту сопровождается покраснением и появлением в нем полосы поглощения при 565нм, характерным для углерод центрированной формы бирадикала диангидрогоссипола, а именно для диоксодиангидрогоссипола.

Таким образом, диоксодиангидрогоссипол в окисгенированных липидах является комплексообразователем для O_2 . Суточный ход температуры в период вегетации хлопчатника приходится на интервал от 15 до 35⁰С. В нижнем конце интервала будут накапливаться комплексы бирадикала с O_2 , а в верхнем - один из сильнейших фунгицидов синглетный кислород 1O_2 . Скорость прохождения этого интервала будет определять концентрацию образуемого фунгицида. Поэтому можно утверждать, что прооксидантное действие госсипола опосредовано активацией молекулярного кислорода при термической распаде его комплексов с диоксодиангидрогоссиполом.

В дальнейшем для получения новых иминопроизводных госсипола, мы в качестве синтонов выбрали ряд алкалоидов (которые являются доступными в нашем регионе) а также гетероциклы карбазол и N,N-дифениламин. Так как, эти вещества не содержали активную аминогруппу, то с помощью соответствующих реакций получали сначала N-нитрозосоединения этих веществ, а потом восстанавливали их до соответствующих N-аминов. Так N-аминоанабазин, N-аминоэфедрин, N-аминосальсолин, N-аминоцитизин, N-аминокарбазол и N,N-дифенил-N-амин были получены через соответствующие нитрозопроизводные:

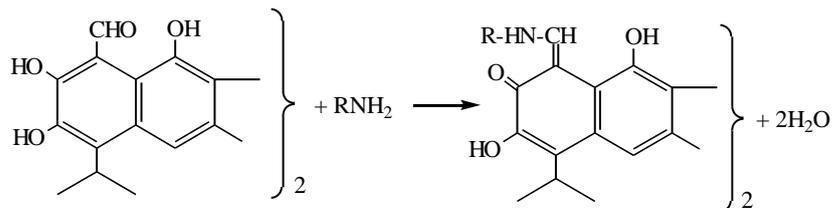


При восстановлении N-нитрозосоединений были получены N-амины этих веществ:



Учитывая, во первых, высокую противовирусную активность самого госсипола, во вторых, отсутствие препаратов, обладающих широким спектром антибиотической активности, нами был осуществлен синтез производных госсипола, содержащих - гетероциклические, алифатические и ароматические заместители.

Получение новых азометиновых производных госсипола осуществлялось по следующей схеме:



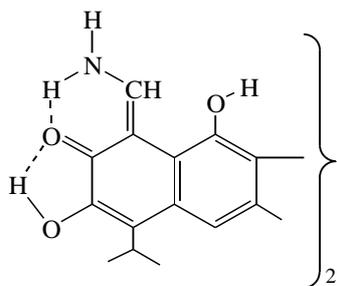
где радикалом-*R* служили – алифатические (2.15-2.21), ароматические (2.22-2.36), гетероциклические (2.37-2.52) и алкалоидные (2.53-2.57) соединения.

С целью изучения зависимости биологической активности от структурных фрагментов госсипола, нами был синтезирован ряд производных 2-оксибензальдегида (салицилового альдегида), 2-оксинафталяльдегида и пиридоксаля.

Все синтезированные производные госсипола являются окрашенными веществами от желтого до темно бордового цвета, с высокими температурами плавления, в большинстве случаев мало растворимы в органических растворителях.

С целью подтверждения строения и изучение бензоидно-хиноидной таутомерии азометинов госсипола, были сняты их УФ-, ИК-спектры, масс-спектры и спектры ПМР в различных растворителях.

Для решения вопроса о форме существования иминопроизводных госсипола, сначала был проведен анализ УФ-спектров полученных соединений в различных растворителях. Наиболее характерным для изученных веществ, является поглощение в областях 365-391 и 440-480 нм. Поглощение и интенсивность максимума, не зависят от полярности растворителя.



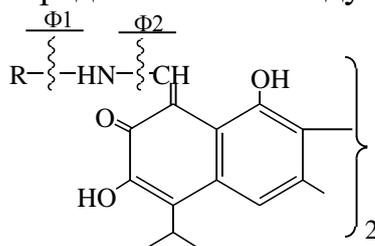
В электронных спектрах иминопроизводных госсипола смещение основного максимума полосы поглощения, ответственного за переход с переносом заряда в другую область, можно объяснить образованием ВВС за счет а) -НО...НО- и б) -С=О...HN-, причем ВВС (а) и (б) проявляются в виде пяти- и шестичленных циклов [3]. Например:

Это предположение в некоторой степени подтверждается смещением полосы переноса заряда (при переходе от неполярного ССl₄ растворителя к полярному С₂Н₅ОН и ДМСО), вызванным

образованием межмолекулярных водородных связей (МВС) за счет ОН-группы.

Если сопоставить ИК-спектры госсипола и некоторых его иминосоединений, то можно увидеть общие и характеристические полосы поглощения в области - 2140-2040, 1630-1605 и 1460-1430 см^{-1} . В этой области дают сигнал ароматические ядра во всех изученных веществах. Если характерная полоса поглощения для ароматического ядра в соединении (2.47) составляет величину 1560 и 1500 см^{-1} , то для соединения (2.56) эта величина составляет 1555 см^{-1} . Во всех изученных веществах полоса поглощения для изопропилной группы в C_5 положении составляет величину 1180-1170 см^{-1} . Валентные колебания CH_3 группы во всех веществах дают сигнал в области 2970-2860 см^{-1} , а деформационные колебания в области 1430-1380 см^{-1} .

Методом масс-спектропии, были установлены молекулярные веса некоторых синтезированных соединений. Во всех изученных иминосоединениях, пики молекулярных ионов в масс-спектрах минимальны. Во всех иминосоединениях встречаются пики ионов с m/e : 439, 457, 467, 482, 485 и 500, образующиеся элиминированием соответственно - $(\text{M}-\Phi-\text{CH}_2\text{O}_2-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O})^+$; $(\text{M}-\Phi-2\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3)^+$; $(\text{M}-\Phi-2\text{H}_2\text{O})^+$; $(\text{M}-\Phi-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3)^+$ и $(\text{M}-\Phi-\text{H}_2\text{O})^+$. Кроме этого, имеются характеристические пики ионов, образующихся при распаде иминосоединений госсипола, которую, можно представить по следующей схеме:



В качестве спектрального критерия прохождения реакции между госсиполом и перечисленными аминами, было выбрано изменение хим.сдвигов протона в положении C_{15} молекулы госсипола. Область проявления сигнала протона альдегидной группы (CHO), в молекуле госсипола лежит в пределах от 11 м.д. до 11,3 м.д., а для протона азометиновой группы ($\text{CH}=\text{N}$) в молекулах его производных в пределах от 9,40 до 10,40 м.д.

Таким образом, по изменению хим.сдвига указанного C_{15} протона относительно его величины в исходном госсиполе, можно делать заключение об образовании иминопроизводных госсипола.

Исследована молекулярное и кристаллическое строение клатрата бис-(о)-толуидингоссипола с 1,4-диоксаном. Было определена что молекулы ди-(о)-толуидингоссипола в клатрате находятся в енаминной таутомерной форме и состоят из двух одинаковых фрагментов, соединенных ординарной связью $\text{C}(2)-\text{C}(12)$. Благодаря этому, молекула обладает определенной конформационной подвижностью (рис.2).

Значения валентных углов и межатомных расстояний в молекуле ди-(о)-толуидингоссипола мало отличаются от стандартных величин. Для молекулы характерны два типа внутримолекулярных Н-связей – $\text{N}(1)-\text{H}\dots\text{O}(3)$, которая замыкает шестичленный цикл $\text{C}(7)-\text{C}(8)-\text{C}(22)-\text{N}(1)-$

H...O(3) и H-связь O(4)-H...O(3) замыкающая пятичленный цикл C(6)-C(7)-O(3)...H-O(4).

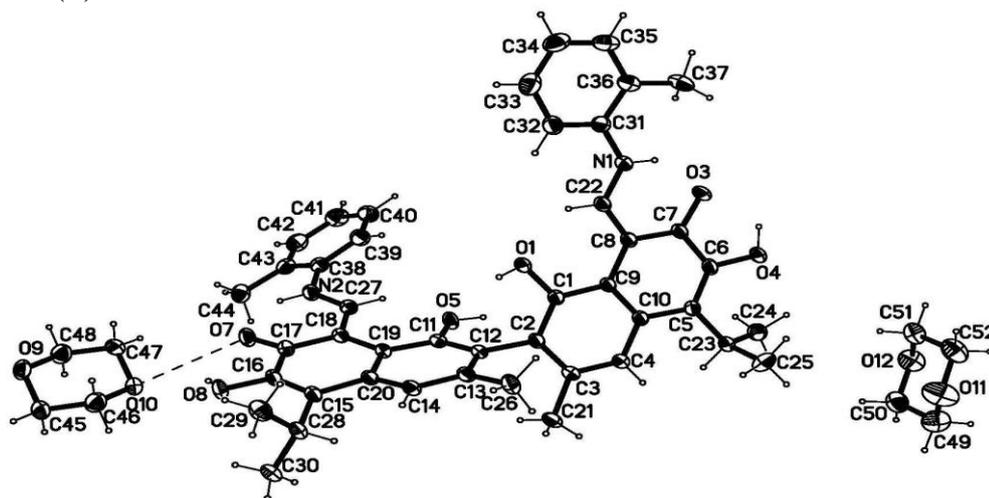


Рис.2. Конформация, и нумерация атомов молекул бис-(о)-толуидингоссипода и 1,4-диоксана в структуре клатрата бис-(о)-толуидингоссипода с 1,4-диоксаном.

Хозяйские молекулы не ассоциируются другими водородными или иными связями между собой, но благодаря H-связыванию с молекулами 1,4-диоксана (O8-H...O10 и O1-H...O9), образуются колонки состоящих из равных количеств ди-(о)-толуидингоссипода и 1,4-диоксана по направлению (рис.3).

Таким образом, ди-(о)-толуидингоссипол образует смешанный клатрат с 1,4-диоксаном. Половина молекул 1,4-диоксана H-связана с хозяйскими молекулами, образуя тем самым матрицу, другая часть гостевых молекул размещаются в полостях этой матрицы.

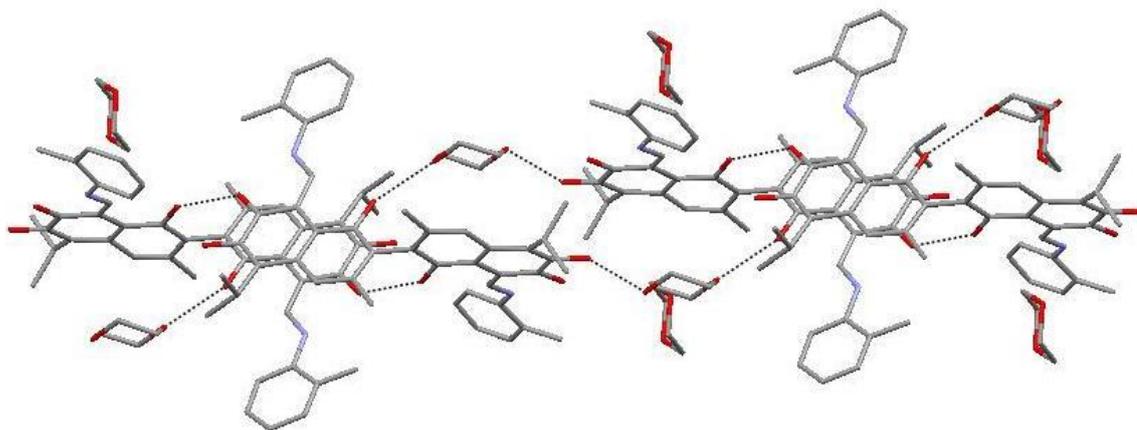


Рис.3. Бимолекулярные колонки, образованные в структуре клатрата бис-(о)-толуидингоссипода с 1,4-диоксаном.

В последующем учитывая гидролиз азометиновых производных госсипода в водных растворах изучили гидролиз как первоначального азометинового производного госсипода, так и исследовали гидролиз соответствующих супрамолекулярных комплексов, полученных на основе МАСГК (моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты) в соотношениях 1:2 и 1:4 (*мегоферон* и *тауферон*). Для изучения степени гидролиза снимали УФ-спектры полученных супрамолекулярных комплексов в

спектрофотометре СФ-26 при 10 мин., 24 ч. и 48 ч. в буферных растворах, моделирующих физиологические жидкости в интервале рН от 2,5 до 11,0.

Сравнительное рассмотрение УФ-спектров водных растворов мегосина и мегоферона, а также, тагосина и тауферона, показывает, что во всех спектрах наблюдается интенсивный максимум поглощения в области от 252 до 485 нм. По мере хранения растворов наблюдается сначала некоторое уменьшение, а потом со временем увеличение интенсивности оптической плотности при сохранении общей картины спектра.

Таким образом, водные растворы супрамолекулярных комплексных соединений азометиновых производных госсипола (в частности мегосина и тагосина), в течение 48 часов частично подвергаются гидролизу. А это свойство супрамолекулярных комплексных соединений является толчком при создании лекарственных препаратов. Получение супрамолекулярных комплексных соединений лекарственных препаратов также придает этим препаратам водорастворимые свойства, а это увеличивает биодоступность препаратов.

Проведены оптические исследования исходных образцов для получения лекарственного препарата мегферона. Так исследование исходного образца МАСГ (рис. 4 а,б,в,г) показало, что наблюдается порошок кристаллической структуры, причем кристаллы неправильной прямоугольной формы и разные по размерам. Наблюдаются кристаллы размерами от 130 до 230 мкм по длине и от 33 мкм до 80 мкм по ширине.

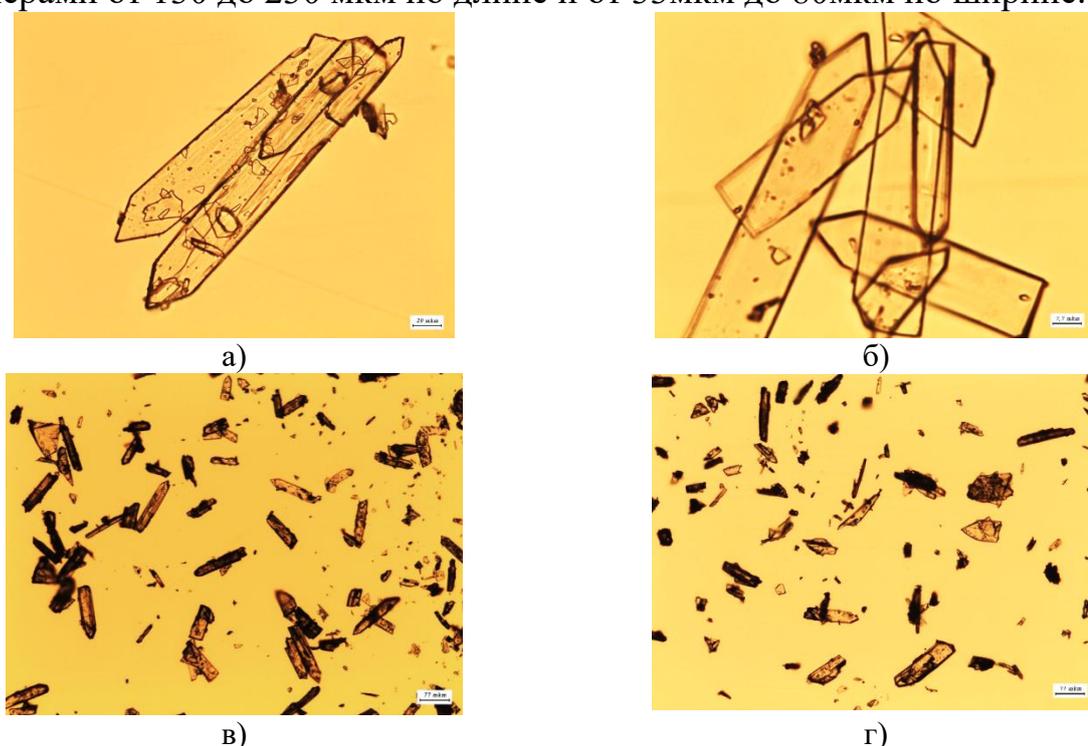


Рис.4. Оптические исследования МАСГК
(моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты)

Рентгенографические исследования подтверждают кристаллическую структуру образца. На дифрактограмме наблюдаются пики при 16° и при 20° . (рис.5).

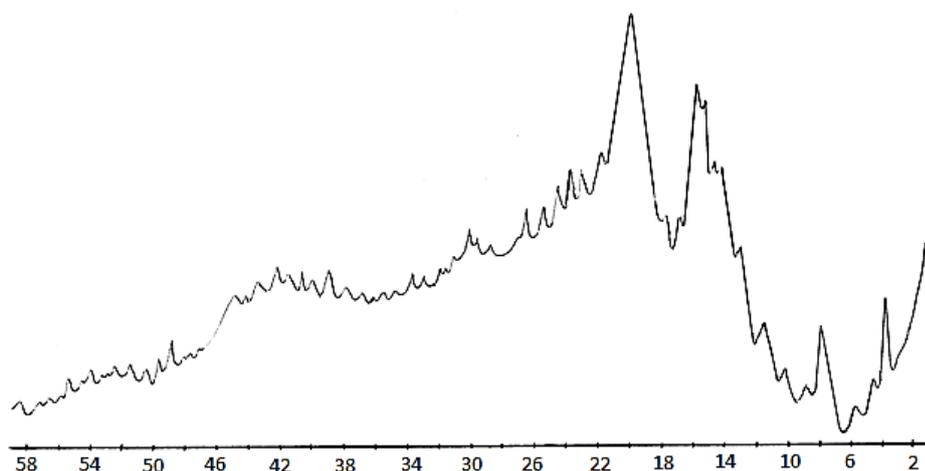


Рис.5. Рентгенографические исследования МАСГК (80%)

Оптические исследования образца мегосина показали, что наблюдается следующая структура: наряду с мелкими кристаллами размерами от 10 до 80 мкм по длине и от 3,3 мкм до 7 мкм ширине, наблюдаются очень мелкие округлые фрагменты.

Это подтверждается и рентгенографическими данными. На дифрактограмме наблюдаются пики меньшей интенсивности, по сравнению с МАСГ при $21,9^\circ$ и $25,5^\circ$. Исследования образца мегаферона (рис. 6) показало, что наблюдается бесформенный порошок разных размеров, т.е. происходит аморфизация образца.

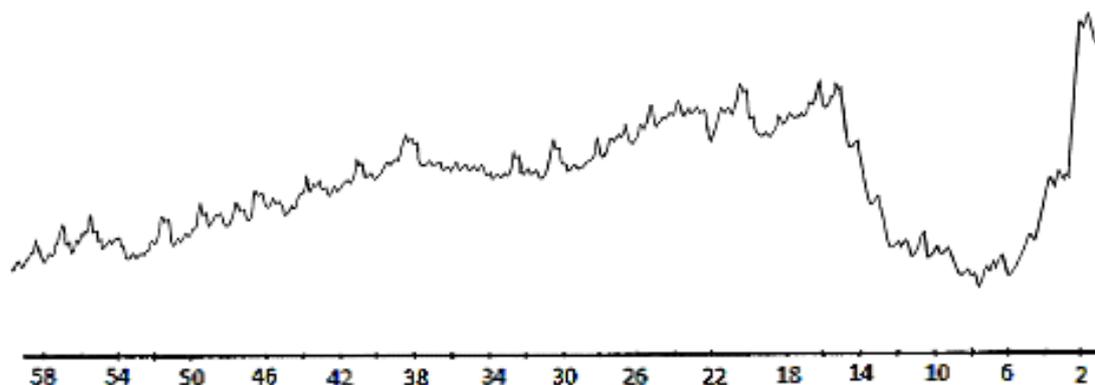


Рис.6. Рентгенографические исследования мегаферон 4:1

Таким образом, структурными исследованиями было установлено, что при химической взаимодействии двух кристаллических образцов образуется лекарственный препарат, имеющая аморфную структуру.

В третьей главе **«Синтез и строение металлокомплексов азометиновых производных госсипола»** исследованы физико-химические свойства полученных комплексных соединений переходных металлов с синтезированными основаниями Шиффа госсипола.

Синтез металлокомплексов некоторых оснований Шиффа госсипола осуществлялся по следующим схемам реакций (рис.7).

Для полной характеристики полученных комплексных соединений проведен сравнительный анализ спектральных параметров этих соединений.

По полученным данным исследования строения синтезированных металлокомплексов госсипола с помощью УФ-спектроскопии можно сделать следующее заключение:

- проявлении поглощения в области 260-300 нм дает информацию о наличии в составе веществ азометиновых ($\lambda_{C=N}=272$ нм) связей;
- проявление поглощения в области 330-370 нм информирует о переходе $\pi-\pi^*$ и $n-\pi^*$ электронов в молекуле;
- сдвиг максимумов поглощения соответствующие азометиновым связям (C=N) в сильную или слабую область объясняет об образовании новых Me-N координационных связях;
- d-d электронные переходы ионов металлов проявляются в области более 500 нм в слабых интенсивностях.

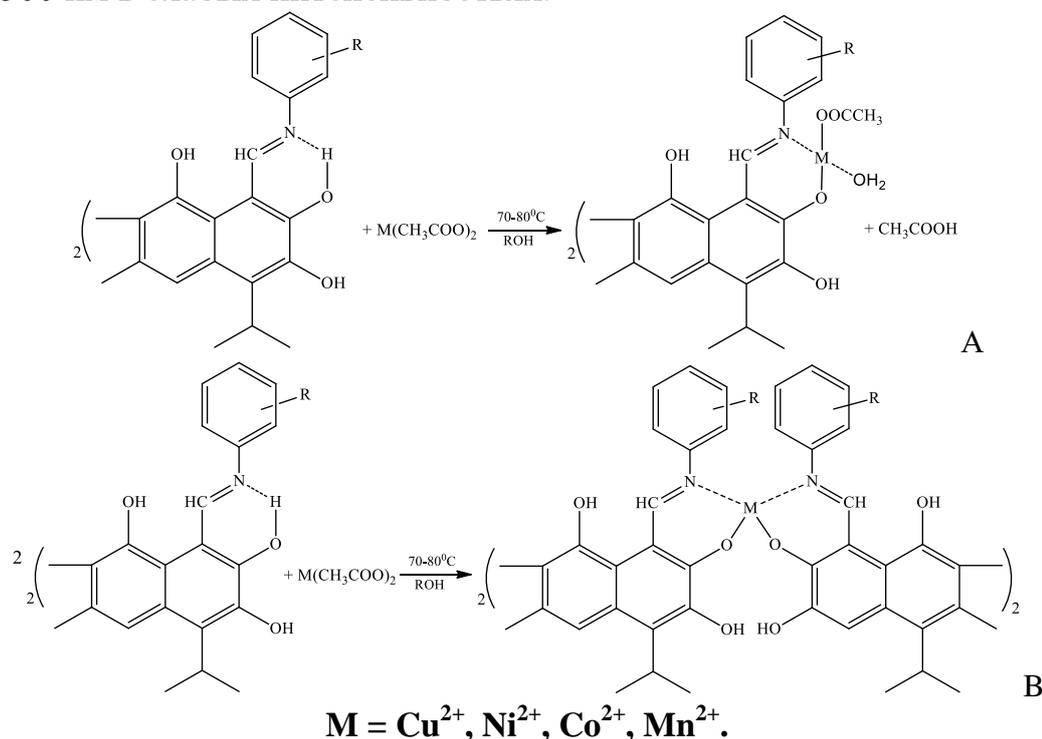


Рис.7. Схема синтеза металлокомплексов некоторых оснований Шиффа госсипола при M:L 1:1 (A) и M:L 1:2 (B) соотношениях

По полученным данным исследования ИК-спектроскопии можно сделать следующее заключение:

- в спектрах полученных комплексов наблюдается исчезновение полосы валентных колебаний OH группы (область $2740-3300$ cm^{-1}) и понижение частоты колебаний азометиновой связи (область $1600-1627$ cm^{-1}), что свидетельствует о внутрикомплексном характере образовавшихся соединений;
- отмечено появление полос Me-O (область $450-490$ cm^{-1});
- полосы валентных колебаний, соответствующие группам, остаются без изменений, что свидетельствует о том, что они не участвуют в координации с ионом металла.

Полученные данные ПМР-спектроскопии полностью подтверждают данные УФ- и ИК-спектроскопии. При сравнении ПМР-спектров лиганда и полученных на их основе металлокомплексов показывает что сигналы соответствующие азометиновым (-CH=N-) связям и OH-группам полностью

притерпивают изменения, а это доказывает что эти группы участвуют при образовании металлокомплексов.

Точное пространственное строение образующихся координационных соединений, однако, до сих пор еще нельзя считать твердо установленным, поскольку для них пока не удалось получить пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа(РСА) монокристаллы.

Изучение состава и строения бензидина, госсиполиден-бензидина и металлокомплекса госсиполиден-бензидина с Cu^{2+} было дополнено снятием их термограмм.

При изучении деривотограммы (ДТА) бензидина проявляется 3 эндотермических (при 122, 271 и 447⁰С) и 6 экзотермических (при 395, 498, 592, 620, 703 и 816⁰С) кривых. Первый эндотермический эффект проходит в интервале 90-195⁰С потерей массы на 14,14%, второй эндотермический эффект протекает в интервале 195-310⁰С потерей массы на 18.48% и третий эндотермический эффект протекает в интервале 310-410⁰С потерей массы на 32.07% соответственно. Экзотермический эффект протекает по следующему механизму: 1-при 410-480⁰С потеря массы составляет 9.78%; 2-при 498⁰С происходит термолиз продуктов; 3-при 480-520⁰С 2.72%; 4-при 592-620⁰С происходит как разложение так и горение продуктов одновременно; 5-при 520-698⁰С 21.74% соответственно. В интервале 90-900⁰С потеря массы в общей сложности составил 98.93%.

При нагревании азометинового производного госсипола с бензидином проявляется 3 эндотермических (при 122, 202 и 221⁰С) а также, 5 экзотермических (при 349, 485, 522, 670 и 818⁰С) эффектов. В интервале 90-270⁰С потеря массы составляет 4.65%. В интервале 270-620⁰С потеря массы составил 95.35%. В общей сложности в интервале 90-900⁰С потеря массы составил 100%.

При изучении деривотограммы металлокомплекса госсиполиден бензидина с $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ проявляются 6 экзотермических (при 128, 259, 297, 321, 770 и 863⁰С) эффектов. Первый экзотермический эффект проявляется в интервале 40-170⁰С при этом потеря массы составляет 10.01%. В интервале 170-320⁰С образуются две интенсивные максимумы кривых. В этом интервале потеря массы составляет 80.03%. В интервале 320-960⁰С потеря массы составил 9.82%. В общей сложности в интервале 40-910⁰С потеря массы составляет 99.86%. Обобщение результатов термического анализа показывает, что термическое разложение данных комплексов протекает однотипно и ступенчато в несколько стадий с разложением соли с одновременным выгоранием органической части молекулы и окислением продуктов разложения и формированием оксидов металлов. Таким образом, результаты термического анализа комплексов с L^{1-3} дополнили наше представление о новых комплексах и позволили предложить им приведенные выше строения.

Таким образом, на основании полученных данных, при применении методов физико-химического анализа, таких как рентгенофазовый анализ,

УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии синтезированным комплексным соединениям приписано следующее строение:

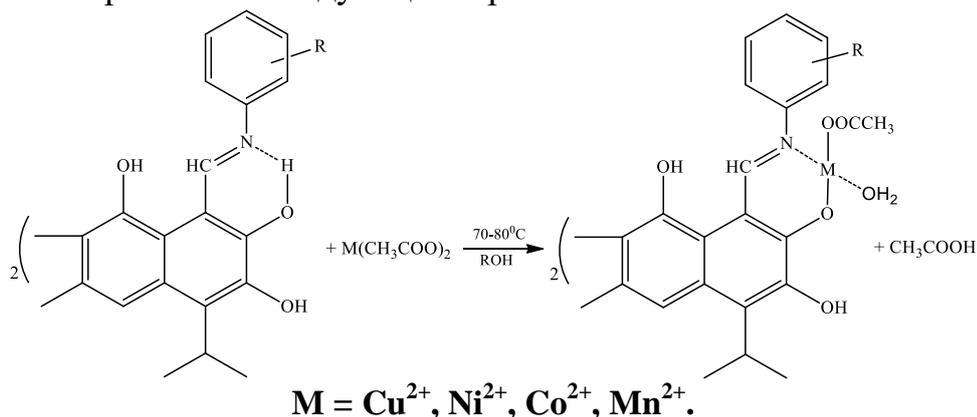


Рис. 8 Строение синтезированных металлкомплексов

Результаты физико-химического анализа однозначно подтвердили правомерность наших выводов, полученных при квантово-химическом расчете. Показано, что при реакциях комплексообразования синтезированные лиганды координируются с ионами металлов за счет ОН группы в молекуле госсипола и атомом азота в азометиновой связи.

В четвертой главе под названием «Компьютерное моделирование строения и свойств синтезированных соединений» приведены исследования по закономерностям изменения различных свойств молекул в зависимости от их строения относится к проблеме связи «структура-активность».

Из литературных обзоров известно что в семенах и корнях хлопчатника кроме госсипола также встречается желтый пигмент названный госсипурпурином. Госсипурпурин является продуктом окисления госсипола(Рис.9):

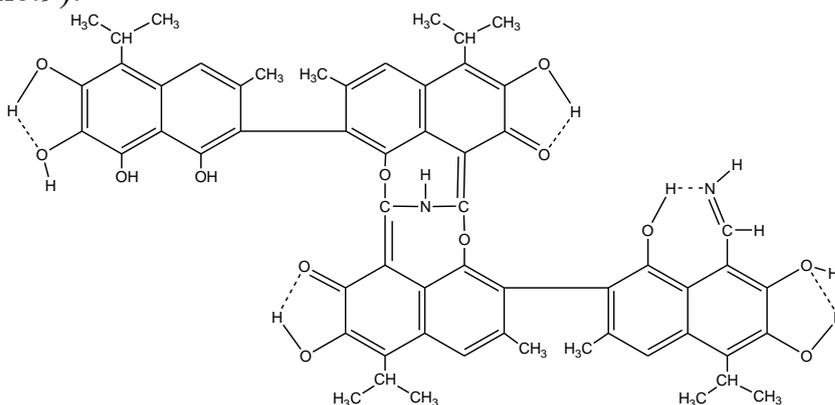


Рис.9. Строение молекулы госсипурпурина(I)

При снятии УФ-спектра госсипурпурина (I) проявляются максимумы поглощения в области 320 и 370 нм, а также в видимой области 530 и 565 нм. Проявление сигналов в области 530 и 565 нм в отличие от госсипола и димерного строения госсипурпурина, дает возможность предполагать о бирадикальном состоянии молекулы.

Сигналы полученные с помощью расчетов для диангидрогоссипола проявляются в области 400-500 нм.

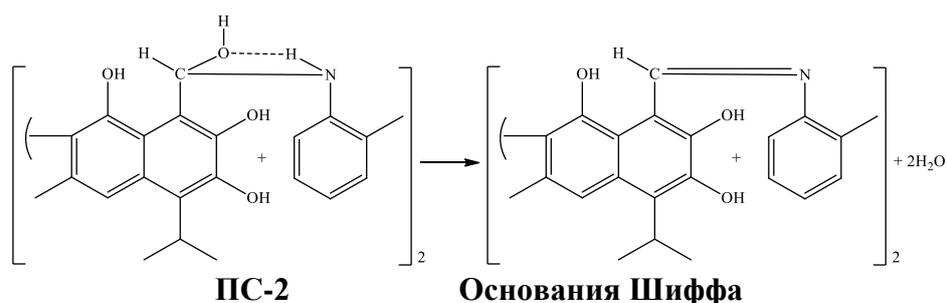


Рис.11. Схема протекания реакции госсипола с *o*-толуидином

Образующийся через $ПС_1$ полуамираль обладает большей стабильностью, чем молекулярный комплекс реагентов. По результатам расчетов можно отметить, электростатическое взаимодействие неподеленных пар на атоме кислорода карбонильной группы может происходить с одним из атомов водорода аминогруппы, при этом неподеленная электронная пара атома азота взаимодействует с атомом водорода карбонильной группы, что обеспечивает минимальную энергию молекулярного комплекса МК-1. Подобное строение молекулярного комплекса МК-1 обуславливает различия в расстояниях между атомом кислорода карбонильной группы и атомами водорода аминогруппы.

Значения энергии активации первой $E_{акт1}$, и второй $E_{акт2}$ стадии, а также разница энергий начального и конечного состояния системы приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Энергетические параметры стационарных точек и переходных состояний реакции госсипола с *o*-толуидином

Соединение	$E_{общ}$, ккал/моль	E_a , ккал/моль
$ОНС-Гос-СНО+2NH_2C_6H_4CH_3$		
$[CH_3C_6H_4NH_2*ОНС-Гос-СНО*NH_2C_6H_4CH_3]$	-586599,57	
$ПС_1$	-776471,74	-189872,17
$[CH_3C_6H_4NH-2НОС-Гос-СОН_2-NHC_6H_4CH_3]$	-582849,14	
$ПС_2$	-770023,50	-187174,36
$[CH_3C_6H_4N=CH-Гос-СН=NC_6H_4CH_3]+2H_2O$	-760561,91	

Таким образом, проанализировав маршрут реакции образования госсиполиден-*o*-толуидина, определили переходные состояния, рассчитали энергетические барьеры.

Поскольку квантово-химические расчеты молекулярных комплексов и переходных состояний были выполнены в газофазном приближении рассчитанные значения энергии активации образования азометинов очень высокие, и, следовательно, скорость реакции будет ничтожно мала.

С помощью компьютерного моделирования произведен расчет строения металлокомплексов оснований Шиффа госсипола. Полученные результаты показали что, полидентантность лиганда допускает образование координационных связей двух видов $M \rightarrow NH=$ и $M \rightarrow NH_2-$, следовательно, комплексов трех (I, II и III) типов. Нами определен преимущественно образующийся

тип связи и характер координации металла в ряду модельных соединений Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и Mn^{2+} содержащих аминотимильную или иминную группу (рис. 12).

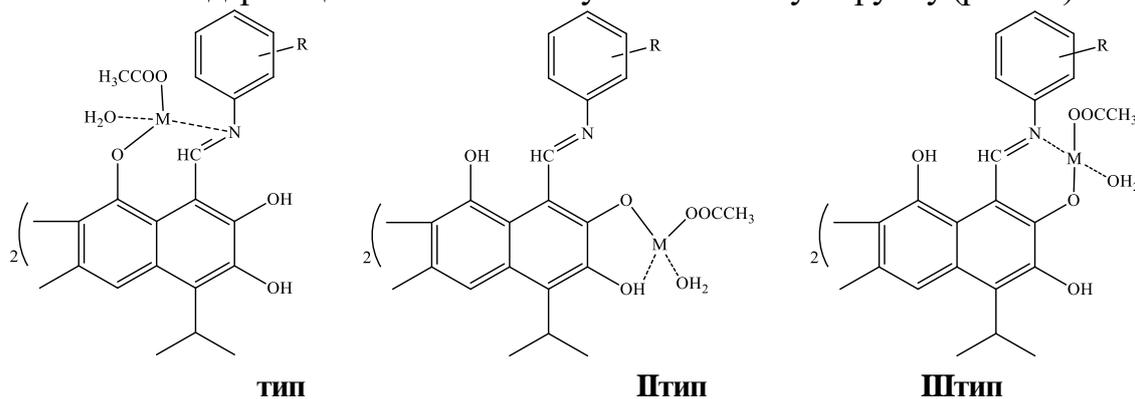


Рис. 12. Три типа координации амино- и иминогрупп
($\text{M} = \text{Cu}^{2+}$, Ni^{2+} , Co^{2+} или Mn^{2+})

Во всех случаях ион металла координирует атом азота иминной группы и координационное число (КЧ) равно 4, комплексы рассматриваемого типа имеют тетраэдрическое строение (Рис.12, III тип). Из-за стерических затруднений образование комплексов с КЧ=6 не наблюдается.

Из полученных данных можно сделать следующие выводы:

- при взаимодействии оснований Шиффа госсипола с ионами Me^{2+} (такими как, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и Mn^{2+}) образуется Me-O (в реакции участвует OH группа в орто положении в молекуле госсипола) связь и $\text{Me} \rightarrow \text{N} =$ (азометиновый $\text{CH}=\text{N}$) связь;

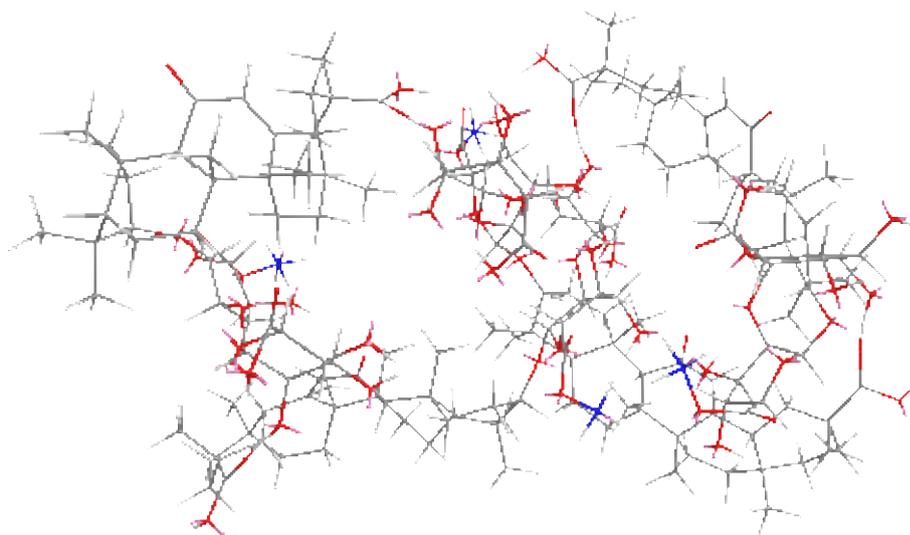
- координационные числа всех металлов равна 4, образуются металлокомплексы тетраэдрной формы;

- электронная плотность азота в имидах (в ВЗМО) имеет более высокое значение чем азот аминотиминах (в НСМО), поэтому в основном образуется связь типа $\text{M} - \text{N}=\text{CH}-$;

- в молекуле госсиполиден-бензидина, бензидиновый фрагмент составляет донорную часть молекулы, тогда как, нафталиновое ядро составляет акцепторную часть.

Проведен квантовохимические расчеты для предсказания геометрии и свойств автоассоциатов глицирризиновой кислоты и визуализация формирования автоассоциатов. Полученные квантовохимические расчеты подтверждают предположение о возможности образования супрамолекулярных самоассоциатов глицирризиновой кислоты с предпочтительной стабилизацией структур типа «голова-хвост» (рис.13).

Расчеты показали, что, увеличение энергии комплексообразования при росте числа молекул ГК в системе имеет нелинейный характер. Показано, что устойчивые ассоциаты имеют полости, достаточные для внедрения в них молекулы-«гостя». Установлено, что присутствие воды в системе значительно стабилизирует комплексы ГК, обеспечивая наилучшее связывание молекул в системе. Это позволяет уже для димерных систем иметь размеры полости, сопоставимые с полостями гексамолекулярных кластеров.



$$\Delta E(\text{компл}) = 545,2 \text{ ккал/моль}$$

Рис.13. Геометрическое строение тетрамолекулярного комплекса по данным полуэмпирических РМЗ расчетов.

В пятой главе диссертации «**Биологическая активность синтезированных соединений**» приведены биологические свойства новых производных госсипола.

Цитотоксическое действие синтезированных соединений изучали в 2-х суточной культуре фибробластов эмбрионов кур (ФЭК). Определена что, после контакта с монослоем культур клеток фибробластов эмбрионов кур (ФЭК), наибольшая токсичность наблюдается для соединений – 2.23, 2.26, 2.27, 2.29, 2.30, 2.33, 2.34 и 2.41, составляя величину 50-100 мкг/мл. Соединения – 2.20, 2.31, 2.32, 2.36, 2.40, 2.45 и 2.52 являются менее токсичными, для этих соединений токсичность составляет величину 300-400 мкг/мл соответственно.

Противовирусную активность азометиновых производных госсипола, исследовали при концентрациях 75, 150 и 300 мкг/мл соединений. Одновременная обработка культур клеток веществом и вирусом приводит к снижению инфекционной активности вируса и защиту клеток от их цитодеструктивного действия по отношению к контрольным клеткам, обработанные вирусом. Сравнительно высокую противовирусную активность проявляют соединения – 2.20, 2.36, 2.45 и 2.52, которые в дозе 50-75 мкг/мл подавляют инфекционную активность вируса. Таким образом следует отметить, что, появление гетероатома в молекуле госсипола несколько усиливает противовирусное действие соединения, одновременно снижается его цитотоксичность

Антибактериальную и противогрибковую активность определяли в Институте Микробиологии АН РУз. Для определения антибиотической активности синтезированных нами соединений, в качестве тест-культур использовали - *E.coli*, *St.aureus*, *V.dahliae*, *F.oxysporum*, *R.solani*, *X.malvasearum*, *S.cerevisiae*, *C.scotti*, *C.albicans* и *B.subtilis*. Активностью против *St.aureus*, обладали большинство производных госсипола (78% из изученных), а самым антибиотикоустойчивым микроорганизмом является

F.oxysporum, против которого только 2,7% препаратов обладали активностью.

Таким образом, результаты исследований показали, что синтезированные соединения в различной степени проявляют антибиотическую активность в отношении использованных тест-культур, и что антибиотическая активность исследованных веществ зависит от структуры, концентрации препаратов, а также от метода исследований проводимых в различных условиях.

Определение активности препаратов на количество клеток паренхиматозных органов и макрофагов в перитонеальной жидкости проводили биологическим методом по их способности *in vivo* увеличивать количество ядродержащих клеток (ЯСК) тимуса и селезенки, а также макрофагов в перитонеальной жидкости у интактных мышей. Препараты вводили однократно перорально в дозах 10 и 25 мг/кг. В каждую точку брали 5 мышей.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Госсипол и его производные стимулируют в изучаемых дозах количество клеток, отвечающих за иммунную систему организма.

2. Наибольшее действие госсипол оказывает на неспецифический и клеточный иммунитет.

3. Наиболее выраженное действие на неспецифический иммунитет в изучаемых дозах оказывали Тауферон 1:2 (ИС-7,2), Тагосин (ИС-6,7), Тауферон 1:4 (ИС-5,5).

4. Наибольшее действие на клеточный иммунитет оказывают Мегаферон 1:4 (ИС-39), Тагосин (ИС-30), Госсипол (ИС-11), Тауферон 1:2 (ИС-5,2).

5. Наибольшее действие на гуморальный иммунитет оказывают Тауферон 1:4 (ИС-19), Тагосин (ИС-9,0), Тауферон 1:2 (ИС-4,7), Мегаферон 1:4 (ИС-4,7), Тагосин (ИС-4,2), Госсипол (ИС-4,1).

Изучили интерферониндуцирующую активность супрамолекулярного комплекса мегосина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты. Было определено что мегоферон проявляет интерферониндуцирующую активность по сравнению с госсиполом в 10 раз, а с мегосином 3 раза сильнее. Также надо отметить о увеличении водорастворимости веществ при переходе от госсипола к мегосину, от мегосина к мегоферону. Следует особо отметить, что мегоферон, начиная с 5 мкг/мл до 100 мкг/мл, вызывает весьма высокую интерферониндуцирующую активность. Эффект индукции интерферона зависит от способа введения препарата. Но, несмотря на различные пути введения препарата, при всех исследуемых дозах мегоферон более активен, чем мегосин.

В шестой главе диссертации под названием «**Разработка технологии получения субстанции мегоферона**» приведены возможности методов ТСХ, хроматоспектрофотометрии и ВЭЖХ при анализе новой субстанции мегоферона. Оптическую плотность полученных элюатов измеряли на спектрофотометре «Agilent 8453E» при длине волны 253 нм для мегосина и

249 нм для МАСГК соответственно. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартных растворов мегосина и МАСГК.

Количественное содержание мегаферона рассчитывали по следующей формуле:

$$X\% = \frac{D_0 * C * V_p^1 * V_p^2 * 100}{D_{см.} * a * V_{алк}^1}$$

Для определения количественного содержания мегаферона, мы использовали метод ВЭЖХ. Выбор условий хроматографирования субстанции проводили на основании предварительно полученных данных о спектральных и хроматографических свойствах определяемого вещества.

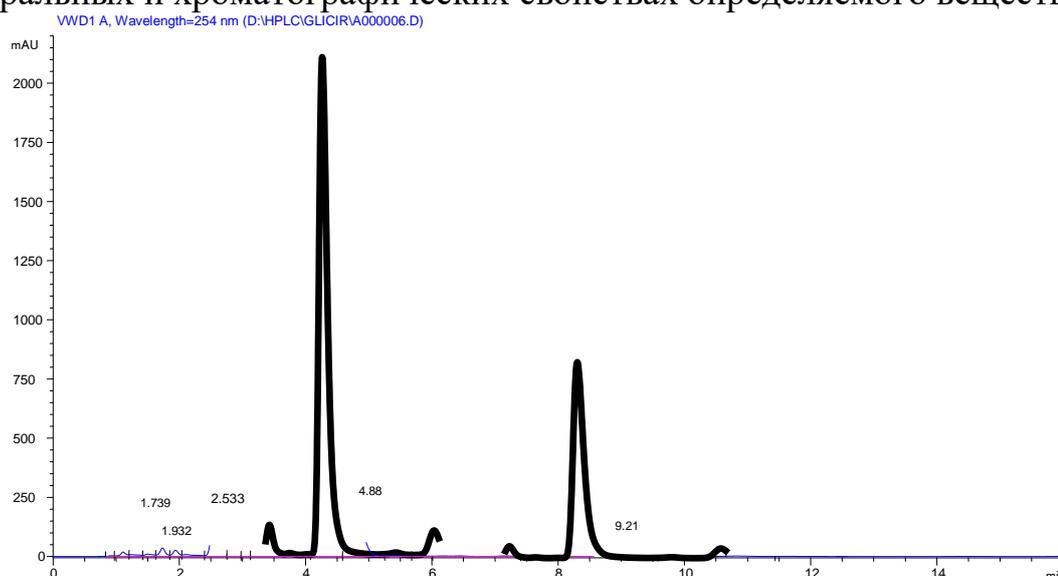


Рис.14. Система: Метанола: вода: ледяная уксусная кислота 55 : 44 : 1

Для разработки условий разделения и обнаружения мегаферона методом ВЭЖХ были приготовлены растворы стандартных образцов и исследуемой модельной смеси в соответствующих подвижных фазах. В качестве подвижной фазы применяли несколько систем органических растворителей в различных соотношениях. По симметричности и площади полученных пиков наиболее оптимальной системой для контроля качества мегаферона явилась система: метанол: вода: ледяная уксусная кислота (рис.14).

В седьмой главе диссертации приведена экспериментальная часть, в которой дана характеристика использованных реактивов, методика проведения химических превращений и методика исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведённых исследований по докторской диссертации на тему «Синтез, строение и биологическая активность новых производных госсипола» представлены следующие выводы:

1. В результате проведенных исследований синтезированы новые азометиновые производные госсипола, 2-оксибензальдегида, 2-оксинафталъ-

дегида и пиридоксаля, диаминогоссипол и на его основе новые основания Шиффа, что в перспективе послужит для получения лекарственных препаратов на основе местного сырья.

2. Выявлено, что в составе хлопчатника, при различных условиях образуются свободные радикалы. Доказано, что образование свободных радикалов происходит при температуре выше 30⁰С за счет разложения растворенных в липидах комплексов O₂. В будущем это послужит для совершенствованию создания новых представителей препаратов, обладающих фунгицидными свойствами и имеющих важное значение в сельском хозяйстве.

3. Проведен систематический анализ активности против бактерий и грибов (*E.coli*, *St.aureus*, *V.dahliae*, *F.oxysporum*, *R.solani*, *X.malvasearum*, *S.cerevisiae*, *C.scotti*, *C.albicans* и *B.subtilis*) синтезированных соединений. Полученные результаты в будущем представят важное значение при создании новых лекарственных препаратов, обладающих антибиотическими свойствами.

4. Установлена активность супрамолекулярных комплексов мегосина и тагосина с МАСГК к перитональным жидкостям количества макрофаговых клеток, это даст возможность создавать препараты с более высокими значениями индукторов интерферона на основе мегаферона.

5. Биологическая активность некоторых производных госсипола рассчитана с помощью программы PASS, при этом полученные данные показали идентичность результатов с полученными экспериментальными методами, предварительное проведение различных вычислений с помощью компьютерных программ в дальнейшем позволит сэкономить дорогостоящие реагенты.

6. С помощью пакета компьютерных спецпрограмм рассчитана динамика роста энергии образования синтезированных комплексов с ростом числа молекул ГК, малая вероятность укрупнения кластеров, предположено, что в реальных системах число ассоциатов ГК может составить $n = 2-4$.

7. Изучено кристаллическое строение клатратов оснований Шиффа госсипола с о-толуидином и п-ксилидином, установлено, что взаимодействие молекул 1,4-диоксана с основаниями Шиффа происходит за счет водородных связей, полученные данные позволят получить различные клатраты с использованием различных растворителей.

8. Впервые разработана методика определения и разделения мегосин и МАСГК в мегафероне с помощью ВЭЖХ. Количественные данные обработаны статистическими методами. Полученные результаты в перспективе послужат для исследования количественного состава супрамолекулярных лекарственных препаратов.

**ONCE-ONLY SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES 14.07.2016.K.01.02.
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

KHAIITBAEV ALISHER KHAMIDOVICH

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW
DERIVATIVES OF GOSSYPOL**

**02.00.03–Organic chemistry
02.00.10–Bioorganic chemistry
(Chemical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT-2016

The title of the doctoral dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of 30.09.2014/B 2014.5.K60

The doctoral dissertation has been carried out at the National University of Uzbekistan.

The full text of the doctoral dissertation is placed on web page of Scientific Council 14.07.2016. K.01.02 at National University Uzbekistan to the address www.ik-kimyo.nuuz.uz.

The abstract of doctoral dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English) is available online ik-kimyo.nuu.uz and on the website of «ZIYONET» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Dalimov Davronbek Nigmanovich
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Official opponents:

Abdugafurov Ibragimdjan Azizovich
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Tashmukhamedova Aynisa Karimovna
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Mavlyanov Saidmuhtar Maksudovich
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Leading organization:

Tashkent Pharmaceutical Institute

The defense of the dissertation will take place on « _____ » « _____ » 2016 at _____ at the meeting of Scientific Council 14.07.2016. K.01.02 at the National University of Uzbekistan. (Address: 100172, Tashkent, 108, 4, University str. Ph.: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail:chem0102@mail.ru).

The doctoral dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the National University of Uzbekistan under N____ (Address: 100174, 4 University street, Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (99871)227-12-24).

The abstract of the dissertation is distributed on « _____ » « _____ » 2016

Protocol at the register No _____ dated « _____ » « _____ » 2016.

A. S. Rafikov

Chairman of once-only Scientific Council for awarding the scientific degree of Doctor of Sciences; Doctor of Chemical Sciences, Professor

D. A. Gafurova

Scientific Secretary of once-only Scientific Council for awarding the scientific degree of Doctor of Sciences, Doctor of Chemical Sciences

A. K. Abdushukurov

Chairman of once-only Scientific Seminar under of once-only Scientific Council for awarding the scientific degree of Doctor of Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Professor

Introduction (abstract of doctoral dissertation)

The actuality and claiming of the theme of dissertation. Currently in the world selecting medical components from plants and getting a new medical components on their basis is 50-60%. Gossypol obtained from cotton can also be attributed to such medical drugs which efficiency of interferon inductors was shown at some viral diseases (ARVI, influenza, herpes virus infection, hepatitis and others).

Since the acquisition of independence of our republic large-scale activities on the creation of scientific research at a high level on the development of the creation of medicines on the basis of local raw materials and the supplying with quality drugs a pharmacy national market have been carried out and appropriate results have been achieved. It can be highlighted the drugs (megocin, ragocin, kagocel, gozalidon and etc.) obtained from gossypol derived from local raw materials against viral diseases.

Nowadays synthesizing new components of gossypol, identifying its biologic activity and creating drugs against diseases of immunity are considered as the urgent tasks in the world. Moreover, preventing infectious pathology on the base of gossypol and synthesizing amino-compounds of alkaloids for producing drugs on carrying out research for producing therapeutic drugs, creating effective machinery in synthesizing herbal matters, identifying the construction, products and features of synthesized compounds with the help of modern physic-chemistry methods, decreased the poisonous effect with the help of modifying the gossypol with other various substances intensifying the activity against fungi and identifying the activity of gossypol products against dangerous swellings and others are considered as the urgent tasks.

The research of this dissertation in a sense is devoted to fulfilling the tasks which were outlined in the decree of President of Uzbekistan Republic № 416 from 14.07.2006 «Objectives on supporting the manufacturers producing local medicine and medical equipment», and the decree № 1442 from 15.12.2010 «Prime ways on the development of manufacture of Uzbekistan Republic during 2011-2015 years», and in other documents concerning to this field.

Relevant research priority areas of science and developing technology of the republic. This investigation is corresponded to priordirections of science and technologies of Republic: VI. Medicine and pharmacology; VII. Chemical technology and nanotechnology

A review of international research on the topic of dissertation. By synthesis and investigation of biological activity of gossypol derivatives in number of world scientific centers and educational enterprises have carried out scientific-applied investigations in particular in¹: University of Leicester (England), Pennsylvania State University College of Medicine (USA), Stanford-Burnham Medical Research Institute (USA), The University of Texas (USA), Virginia Commonwealth University (USA), Institute of Molecular Medicine (USA),

¹ Research and commentary on the topic of the thesis developed in <http://www.works.doklad.ru> given data sources, <http://www.km.ru>, www.dissercat.com, <http://www.dari.kz>, <http://www.fundamental-research.ru> and other.

University of South Florida, University of Michigan Medical School (USA), NCAUR, ARS (USA), Institut für Physiologie und Biotechnologie der Pflanzen (Germany), Incheon National University (Korea), Universidade Federal de Minas Gerais (Brazil), Institute of Basic Medical Sciences (China), Institute of Bioorganic Chemistry (China), College of Life Science and Technology (China), West China School of Pharmacy (China), ИИФΟΥ (Ukraine), Adam Mickiewicz University (Poland), University of Natural Sciences (Vietnam), Roskilde University (Denmark), University of Baghdad (Iraq), Institute of Virology (Russia), Institute of Bioorganic Chemistry and Institute of plant compounds (Uzbekistan) have carried out scientifically-practical investigations.

As a result of the world's research on the synthesis of derivatives of gossypol received a number of research results, including: synthesized new derivatives of gossypol and assess their degree of toxicity (School of Life Science and Technology, Japan), based on derivatives of gossypol established drugs possessing antimalarial activity (Museum National d'Histoire Naturelle, France), synthesized the various water-soluble derivatives of gossypol (Institute of Health Sciences, United States), defined activity against herpes viruses derived substances on the basis of new derivatives of gossypol (Yale University School of Medicine, USA), is defined antitumor activity gossypol derivatives (University of New Mexico, US), examined by computer simulation tautomeric transformations and physicochemical properties of gossypol derivatives (Iowa State University, USA).

In the world in the production of new drugs from local natural raw materials for a number of priority areas of research are carried out, including the creation of environmentally friendly new generation of drugs; development of new effective mechanisms for the production of pharmaceutical preparations; creating targeted substances having particular biological activity by modification of natural compounds possessing different polyfunctional properties and biological activity.

The degree of study of the problem. The results of literature analysis have shown that modification of gossypol has paid a great attention. For example foreign scientists James A., Kenner, R Adams, R.C. Morris, Z.G. Wong, J.D.Elword, M. Gdaniec, N.N. Sharma, J.V. Kang, J.M. Jeroszewsky, B. Brzezinski, G. sohroeder, R.H. Zhon, C.H.Pominski, M.V.Abou-Donia, B.P. Clark, P.Przytylski, J.T.Cronin, M.M.Trant, G.V.Odell, A.B.Markman, V.P.Rjexin have carried out synthesis and investigations physico-chemical and also biological properties of different derivatives of gossypol. Uzbek scientists A.S. Sadikov, A.J. Glushenkova, D.N.Dalimov, A.J.Ismailov, Kh.J.Ziyaev, Kh.A.Aslanov and some others by their scientific investigations made a great contribution to the solution of problems of synthesis and study of the biological activity of the derivatives of gossypol.

The literature provides data on various synthesis of azomethine gossypol derivatives, its analogs, and some of their interferon activity. However, in these sources there are not information about systematical investigations of antimicrobial, antifungals activities of aromatic derivatives of gossypol and its analogies. Accounting of this it is necessary to note advisability of synthesis and investigation of gossypol derivatives with aim of construction of new effective

biologically active compounds using of which has allowed to decide actual problem-fight with infection diseases.

Communication of the theme of dissertation with the scientific- research works of higher educational institution, which is the dissertation conducted in

This dissertation was carried out according to plan of scientifically investigated works of National university of Uzbekistan F3-10 «Fundamental bases of investigation of multicomponent hydrogels of solution of low molecular natural compounds» (2004-2007 years); F6-05 «Investigation of mechanism of antibacterial action of new derivatives of polyphenols and terpenoids to number pathogens bacterium resisted to action of antibiotics» (2013-2017 years); ITD-11-04 «Construction and elaboration antiherpetological preparations on the base of supramolecular complexes of gossypol derivatives (2012-2014 years).

The aim of research work is purposeful modification of gossypol molecules and its structural analogies, investigation of biological activity and determination of physic-chemical properties of synthesized compounds.

The tasks of research work: Study the formation of free radicals in cotton plants at different conditions and the synthesis of certain amino derivatives of alkaloids as synthons for subsequent modification aldehydesphenolamid;

the synthesis of amine derivatives of alkaloids and new amino derivatives of gossypol and its structural analogs (for example oxybenzaldehyde, naphthaldehyde and pyrrodoxale) on the base of some nitrogen-containing heterocycles;

study of the structure, properties and characteristics of the compounds synthesized via UV-, IR- and PMR-spectroscopic techniques and mass spectrometry;

revealing the influence of the chemical structure of the synthesized compounds in their antibacterial, antifungal, interferon-inducing activity and cytotoxicity;

synthesis of supramolecular complexes [1,1¹,6,6¹-tetrahydroxy - 5,5¹diisopropyl -3,3¹-dimethyl-7,7¹-dioxo-2,2¹-binaphthyl-8,8¹- dimetynimino β,β^1 -solum(megosin) and 1,1¹,6,6¹ -tetrahydroxy -5,5¹-diisopropyl -3,3¹-dimethyl-7,7¹-dioxo-2,2¹-binaphthyl-8,8¹- dimetynimino β,β^1 -ethylsulfate of sodium (tagosin) with monoammonium salt of glycerizzual acid (MASGA) in different molar ratios (1:1, 1:2 and 1:4);

synthesis metallocomplexes of azomethine derivatives of gossypol, determination of individualities and structure of synthesized compounds, investigation of electronical structure, molecular-dynamical characteristics of synthesized compounds with using of quantity-chemical calculation methods.

elaboration of mechanism of formation of azomethine derivatives of aminophenol.

project development laboratory regulations produce substances megaferon as well as temporary pharmacopoeia articles (TPhA) on the substance and formulation of a new national drug antiherpetic «Megaferon».

Objects of investigation are amino compounds of different nature, synthons on the base of some alkaloids and heterocyclic compounds, gossypol,

supramolecular complexes of gossypol derivatives with MASGA, salts of transitional metals, organical reagents.

Subject of investigations are chemical transformations, tautomer, computer modulation, supramolecular complexes.

Methods of investigations. In process of investigation modern theoretical and experimental methods such as IR-, UV-, and PMR-spectroscopies, differential thermal analysis, rentgenostrutural analysis, chromatographically method, calculated methods of computerual chemistry, biological and microbiological methods of investigations.

Scientific novelty of the research work is as follows:

formation of free radicals in cotton has been investigated and also more then 100 new azomethine derivatives of gossypol, 2-oxybenzaldehyde, 2-oxynaphtaldehyde and pyrridoxale and also compounds containing hydrazine like pharmakophiric group (derivatives of ephedrine, salsoline, carbazol and diphenylamine) have been synthesized;

anti-virus activity of new derivatives of gossypol against virus stomatite (VVS) was shown and at this height antiviral active for threptophane compounds was determined and also compounds possessing by high biological activity again bacterium's - *E.coli*, *St.aureus*, *X.malvasearum*, *B.subtilis* and some others has been determined;

supramolecular and metal- complexes (on the base of salts containing ions of metals Cu^{2+} , Ni^{2+}) of Schiff bases of gossypol have been obtained. On the base of investigation of UV-, IR-, PMR- and mass-spectrums of obtained compounds their structure was confirmed;

diaminogossypol was synthesized by two methods; on its base were obtained Schiff bases with aldehydes of different nature; with using of gaunt-chemical calculations, their molecular-dynamical constants and electronical structure were determined;

it proved greater interferon-inducing activity of supramolecular complexes megosin and tagosin with MASGA relatively gossypol, megosin and tagosin;

HPLC method was developed to identify, and quantify the separation of content and megosin MASGA in megaferone defined supramolecular complex composition and the degree megaferon crystallinity substances.

Practical results of the work are as follows:

identified antibacterial, antifungal activity [1,1', 6,6'-tetrahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-dimethyl-7,7'-dioxo-2,2'-bi-naphthyl] -8 , 8'-dimetinimino- β , β' -sodium ethyl sulfuric acid (megosine) and 2-oksinaftalideniminolupinin, recommended conducting further pharmacological investigations for antiviral drug;

resulting supramolecular complex monoammonium salt of glycyrrhizin acid (MASGA) with megosine recommended for advanced pharmacological research to creating a new antiherpetical preparation for this complex drafted Temporary Pharmacopeia article (TPA) on substance and dosage form;

supramolecular complex monoammonium salt of glycyrrhizin acid (MASGA) with tagosine recommended for advanced pharmacological research to creating a new antiherpetical drug.

The reliability of the results is grounded by facts that modern proved experimental results obtained by one method other methods of investigation such as IR-, UV-, PMP-spectroscopes, differential thermal analysis, chromatographically methods, and calculated methods computerual chemistry, biological and microbiological method. Conclusions in work were made on the base of obtained experimental results treated by methods of mathematical statistics. Substances of megaferon have been investigated by method HPLC (validation).

Theoretical and practical significance of the study. Scientific and practical significance of the results was proved by EPR, when it investigated the formation of free-radical structures in the oxidation of the hydroxyl groups of gossypol leading to a stable biradical dioksoangidrogossipol as having pro-oxidant properties it shows that stable for dioksoangidridagossipol is its biradical form. The regularities between structure and biological activity imino and metal derivatives of gossypol in a controlled solubility of the most active compounds in their supramolecular complexes resistant to the hydrolytic action of water, in the quantum-chemical calculations of the structure of supramolecular complexes and prediction of their biological activity.

Practical significance of work is concluded in obtain of effective derivatives of gossypol having high biological activity against bacterium's *E.coli*, *St.aureus*, *X.malvasearum*, *B.subtilis* investigation of biological activity of megaferon and tauferon having high interferon-intherid activity has allowed to recommend these preparation to deep pharmacological tests and investigations; the investigation of activity of supramolecular complexes of MASGA with megosine and tagosine on the quantity of cells perenthimatorial organs and macrophages in peritoneal liquid; elaboration of method of HPLC for identification, division and determination of quantitative content of megosine and MASGA in megaferon; in following possibility of obtain ecologically pure preparations from local raw material gossypol will be used.

Implementation of the research results. On the base of suggestions by obtain of medicine preparations from raw materials:

antiherpetic some aspects of the drug obtained from local raw materials used in the research project «Thermophilic and halophilic extremophiles in Eurasian Environments» (Universidad De Malaga, Spain) financed by the European Community. As a result of research works use a dedicated antiherpetic medicines from local raw materials, the definition of qualitative composition and antiviral activity;

derived from natural local raw materials supramolecular complexes of JSC «Ferghanaazot» used as reagents (reference of JSC «Ferghanaazot» №10/5078 of 24 October 2016), as a result of significantly increased water solubility of the reactants relative to the original materials, it enables the creation of a new progeny of water-soluble chemicals;

the results were used in the research project F-6-05 «The study of the mechanism of influence on the activity of antibiotics-resistant pathogenic bacteria derived from polyphenol and triterpenoids» (NUUZ, 2012-2016) were used scientific research results are connected with the supramolecular complex megosin

monoammonium salt of glycyrrhizin acid (Reference №FTK-03-13 / 685 of 12 October 2016 the Committee on settlement of development of science and technology). Based on new research antigerpes drug «Megaferon» was created;

research results have been used in scientific research producing a supramolecular complex Tagosin on A-11-10 «Creation and development of drugs against mitochondrial diseases» (NUUz, 2014-2016.). (Reference №FTK-03-13/685 of 12 October 2016 the Committee on settlement of development of science and technology). A new drug that has antibacterial properties was established on the basis of scientific research.

Approbation of investigation results: Results of this work have been reported on: International scientific congress (Moscow, 1994); 1-st International symposium «Chemistry of plant's compounds» (Tashkent, 1994); scientific conference with international participation «Actual problems of chemistry of natural compounds» (Tashkent, 2010); VIII All-Russian conference with international participation «Chemistry and medicine (Ufa, 2010); conference «Actual problems of development chemical science, technology and education in Republic Karakalpakistan (Nukus, 2011); conference of young scientists devoted to memory of acad. Yunusov S.Y. (Tashkent, 2011); International XXII congress and General Assembly of International Union of Crystallography (Madrid, 2011); international scientific-practical conference» Development in education of innovational and informational technologies base of quality of training of specialists «Devoted to independence of Republic of Kazakhstan (Chimkent, 2012); All-Union conference «Progress of chemical physics» (Chernogolovka, 2013); international conference, Modern chelenges of higher education and science in the field of chemistry and chemical engineering (Astana, 2013); IX international symposium» Phenolic compounds» (Moscow, 2015); 1-st All-Russian conference will international participation» chemical analysis and medicine» (Moscow, 2015), and some others.

Publication of investigation results. According to the thesis topic published only 24 papers. Among them, including 12 national and 2 international journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of basic scientific results of doctoral theses.

The structure and volume of the thesis. Dissertation is stated on 200 pages, has consisted from introduction, 7 chapters, conclusions, list of literature and supplements.

THE MAIN CONTENT OF THE RESEARCH

In the introduction of the dissertation, the topicality and relevance of the research are substantiated, the aim and objectives of the research, its object and subject are formulated, its conformity with the priorities of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan is shown, the scientific novelty and practical results of the study are described, the theoretical and practical significance of the obtained results are revealed, a list of introducing the research

results into practice, published works and information on the structure of the dissertation are provided.

The first chapter of the dissertation «**Synthesis and biological activity of gossypol and derivatives**» is devoted to the critical analysis of published data on the biosynthesis of gossypol, the study of the biological activity and physico-chemical characteristics of the preparation of gossypol.

The analysis showed that gossypol derivatives exhibit biological activity against viruses, bacteria and other microorganisms. Upon receipt of supramolecular complexes the dose of the active substance decreases while the biological activity increases significantly.

Modification of the natural polyphenol - gossypol with amino compounds of different nature substances exhibit higher biological activity against microorganisms provoking various diseases are obtained.

The results of foreign and domestic researchers on modifying and investigation of biologically active derivatives of gossypol are shown.

In the second chapter of the dissertation «**Synthesis of new derivatives of gossypol and features of their structure**» the results of studies on physical and chemical characteristics of the chemical modification of a structural fragments (such as hydroxybenzaldehyde and naphthaldehyde) and the amino compounds of gossypol of different nature are shown.

The appearance of oxygen superoxide anion in the plant as a result of electron transfer is a signal for the launch of a specialized enzyme SOD (superoxide dismutase). As a result, the interfacial aqueous medium, extracellular lipids are created locally increased concentration of both gossypol and O_2 inactive triplet state. The EPR spectra of the samples at temperatures above $35^{\circ}C$ recorded signals with narrower lines than at temperatures below $35^{\circ}C$. The observed broadening of the lines can be explained by the influence of the unpaired electrons of molecular oxygen in the triplet state.

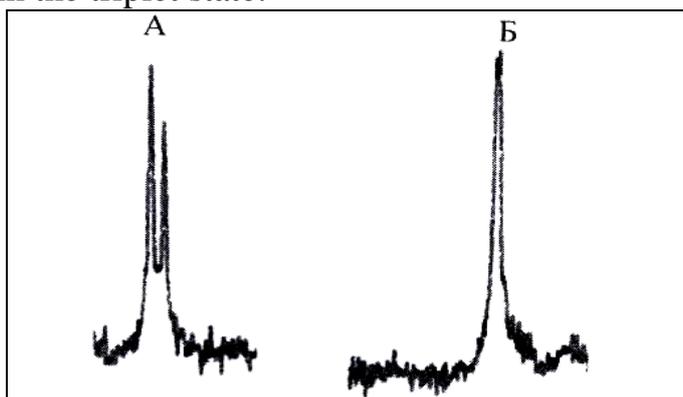


Fig.1. Signals nuclei unsaturated carbon atoms ^{13}C oleic moiety in triacylglycerides 120 ppm carbon tetrachloride in medium (a) and in pure triacylglycerol (b).

These experimental facts suggest that the alternation of short-term stress and normal conditions for the host-parasite system contributes to the saturation of molecular oxygen extracellular lipid structures.

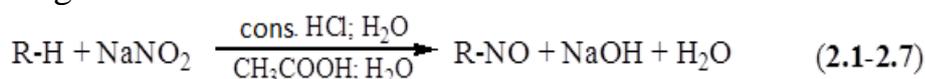
The redox cycle of gossypol as a major antioxidant in the cotton ensures its enzymatic oxidation and reduction. The enzyme (polyphenol oxidase) in a redox

cycle accelerates only reversible chemical reaction. The final product of non-enzymatic oxidation of dianhydrogossypol is a stable biradical dioxidianhydrogossypol in which unpaired electrons of biradicals protected by steric hindrance from contact with any reagent, especially with the enzyme.

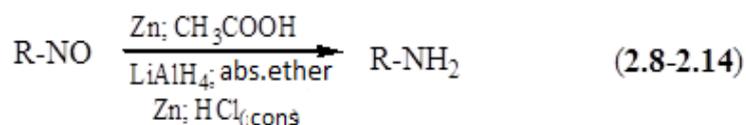
Availability α -bonds in the biradical fragment with an unpaired electron on an oxygen atom prevents the delocalization of the electrons on the aromatic system of conjugated double bonds. However, the polarization of the aromatic system by the action of an unpaired electron delivers to shift at the absorption band at position 501 nm with significant intensity. This result applies to the triplet state phenyl diradical dianhydrogossypol. For the singlet, state of the system must overcome the potential barrier in the form specified α -bonds. Obviously, the change in the environment affects the height of said potential barrier. Addition of chloroform to extract acetone and redness accompanied by the appearance therein of the absorption band at 565 nm characteristic to form carbon centered di anhydridgossypol biradical, namely dioxidianhydrogossypol.

Thus, in dioxidianhydrogossypol in oxygenated lipid for complex former is O_2 . The diurnal variation of the temperature during the cotton growing season is necessary to range from 15 to 35⁰C. The lower end of the range will accumulate diradical complexes with O_2 , and in the upper - one of the strongest fungicides singlet oxygen 1O_2 . The rate of passage of this range will determine the formed fungicide concentration. Therefore, it can be argued that the prooxidant effect of gossypol is mediated by activation of molecular oxygen by thermal decomposition of its complexes with dioxidianhydridgossypol.

Further in obtaining the imine derivative of the new gossypol we selected a number of alkaloids as synthons(which are available in this region) and heterocycles carbazol and N, N-diphenylamine. Since these compounds do not contain an active amino group, through appropriate reactions obtained first N-nitroso compounds of these substances, and then restored to their corresponding N-amines. Since N-aminoanabazin, N-aminoefedrin, N-aminosalsolin, N-amino sitizin, N-aminocarbazol and N, N-diphenyl-N-amine were obtained corresponding nitrozo derivatives:

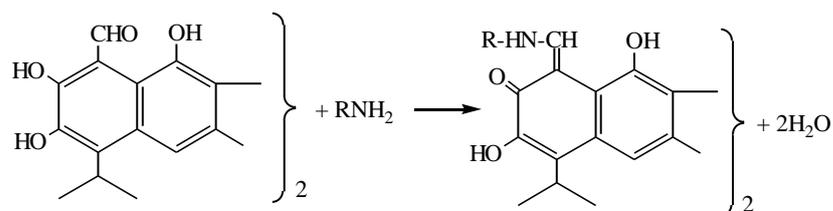


N-amines of these compounds were obtained by the restoration of N-nitrozo compounds:



Considering firstly, high antiviral activity of gossypol, secondly, the lack of substances with a wide spectrum antibiotic activity, was synthesized by us gossypol derivatives containing - heterocyclic, aliphatic and aromatic substituents.

Getting new azomethine derivatives of gossypol was carried out as follows:



Where radical-R served - aliphatic (2.15-2.21), aromatics (2.22-2.36), heterocyclic (2.37-2.52) and the alkaloid (2.53-2.57) connection.

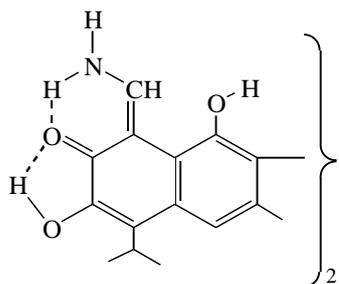
To study the biological activity, depending on the structural fragments of gossypol, we synthesized a number of derivatives of 2-hydroxybenzaldehyde (salicylaldehyde) oksinaftal-2-aldehyde and pyrridoxale.

All the derivatives synthesized gossypol compounds are colored from yellow to dark burgundy color, with high melting temperatures, in most cases, little soluble in organic solvents.

In order to confirm the structure and studying benzenoid-azomethine gossypol hinoid tautomer's, the UV, IR spectra, mass spectra and PMR spectra in different solvents were removed.

To address the question of the form of existence of gossypol imine derivative analysis of UV spectra of the compounds obtained in various solvent was first held. The most characteristic of the substances studied, is the absorption in the fields of 365-391 and 440-480 nm. Absorption and high intensity do not depend on the polarity of the solvent.

The electronic spectra of gossypol imine derivative of the displacement of the main peak of the absorption band, responsible for the transfer of the charge transfer to another region, can be explained by the formation of the Air Force due to a) But ... BUT, and b) -C = O ... HN-, and Air (a) and (b) appear in the form of five- and six-membered rings [3]. For example:

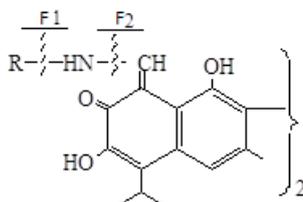


This assumption is confirmed to some extent offset the charge transfer band (in the transition from non-polar to the polar solvent CCl_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ and DMSO) caused by the formation of intermolecular hydrogen bonds (MFR) by an OH group.

If we compare the infrared spectra of gossypol and some of its imino compounds, it is possible to see the general and characteristic absorption band in the region - 2140-2040, 1630-1605 and 1460-1430 cm^{-1} . In this area gives a signal aromatic nucleus in all the studied substances. If the characteristic absorption band for the aromatic ring in compound (2.47) is of the 1560 and 1500 cm^{-1} , for compound (2.56), this value is 1555 cm^{-1} . In all the studied substances absorption band for the isopropyl group in the C_5 position is of the 1180-1170 cm^{-1} . The stretching vibrations of CH_3 groups in all substances are given signal at 2970-2860 cm^{-1} , and bending vibrations in the 1430-1380 cm^{-1} .

By the method of mass spectroscopy, molecular weights of some of the synthesized compounds were established. All imino connecting are examined, peaks of molecular ions in mass spectra is minimal. All peaks occur imino ions

with m/e : 439, 457, 467, 482, 485 and 500, respectively, are formed by elimination of $-(M-F-CH_2O_2-CH_3-H_2O)^+$; $(M-F-2H_2O-CH_3)^+$; $(M-F-2H_2O)^+$; $(M-F-H_2O-CH_3)^+$ and $(M-F-H_2O)^+$. In addition, there are characteristic peaks of ions formed by the decay of imino compounds gossypol, which can be represented as follows:



As the reaction proceeded, the spectral criterion between gossypol and amines listed, changes of proton chemical shifts was selected in position C15 gossypol molecule. Proton signal region displays an aldehyde group (CHO), gossypol in the molecule ranges from 11 ppm to 11.3 ppm for the proton and the azomethine group (CH = N) in the molecules of derivatives ranging from 9.40 to 10.40 ppm.

Thus, to change the chemical shifts of this proton C₁₅ relative to its value in the original gossypol, you can draw conclusions about the formation of an imine derivative of gossypol.

The molecular and crystal structure of the clathrate of bis (o) -toluidingossypol with 1,4-dioxane. It was determined that the di- molecule (a) a clathrate -toluidingossypol are tautomericenamine form and are composed of two identical segments connected by a single bond C (2) -C (12). This molecule has a certain conformational mobility (Figure 2).

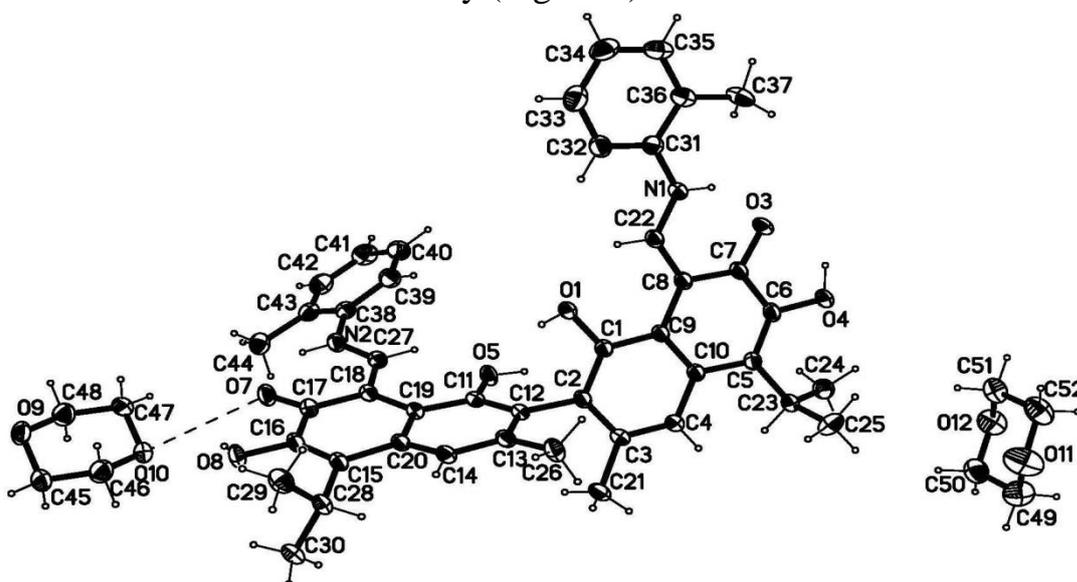


Fig.2. Conformation and numbering of the atoms of the molecules bis (o) -toluidine gossypol and 1,4-dioxane in the clathrate structure of bis (o) -toluidinegossypol with 1,4-dioxane.

The values of bond angles and interatomic distances in the molecule of di-(o) -toluidine gossypol little different from standard values. For a molecule characterized by two types of intramolecular hydrogen bonds - N (1) -H ... O (3),

which closes the six-membered ring C (7) -C (8) -C (22) -N (1) -H ... O (3) and H bond O (4) -H ... O (3) closing five-membered ring C (6) -C (7) -O (3) ... HO (4).

The host molecules are not attached to other hydrogen or other links between them, but thanks to H-bonding molecules of 1,4-dioxane (O8-H ... O10 and O1-H ... O9), formed a column consisting of equal amounts of di- (o) –toluidinegossypol and 1,4-dioxane in the direction (Figure 3).

Thus, di- (o) –toluidinegossypol clathrate forms mixed with 1,4-dioxane. Half of the molecules of 1,4-dioxane-H is associated with the host's molecules, thereby forming a matrix, another part of guest molecules are placed in the cavities of the matrix.

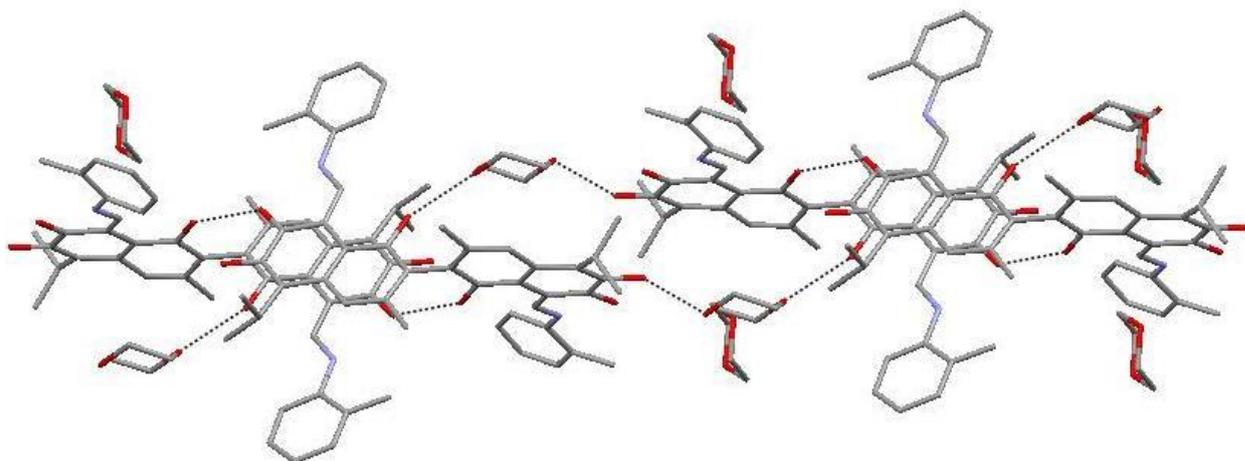


Figure 3. Bimolecular column formed in the clathrate structure bis (o) –toluidinegossypol with 1,4-dioxane

Subsequently, considering the hydrolysis azomethine derivatives of gossypol in aqueous solutions studied hydrolysis of both the original azomethine derivative gossypol and investigated the hydrolysis of the corresponding supramolecular complexes derived from MASGA (monoammonium salt of glycyrrhizin acid) in proportions of 1: 2 and 1: 4 (megaferon and tauferon) . To investigate the degree of hydrolysis filmed UV spectra obtained supramolecular complexes in the SF-26 spectrophotometer at 10 min., 24 hrs. And 48 h. In buffer solutions simulating physiological fluids in the pH range from 2.5 to 11.0.

A comparative examination of the UV spectra of aqueous solutions and megosine and megaferon as well, and tagosin and tauferon shows that in all spectra exhibit an intense absorption maximum in the range from 252 to 485 nm. As storage solutions, there is some reduction in first, and then over time, increase the intensity of the optical density, while maintaining the overall picture of the spectrum.

Thus, aqueous solutions of supramolecular complex azomethine derivatives of gossypol compounds (and in particular megosine and tagosin) for 48 hours partially hydrolyzed. This property of supramolecular complexes is a push to create drugs. Preparation of supramolecular complexes of drugs and these drugs gives water-soluble property, and it increases the bioavailability of drugs.

Optical studies conducted initial samples for drug megaferon drug. Since the initial sample MASGA study (Fig. 4 a, b, c and d) showed that the crystal structure

of the powder is observed, and the crystals were irregular rectangular shape and different size. Observed crystals ranging in size from 130 to 230 microns and in length from 33 m to 80 m in width.

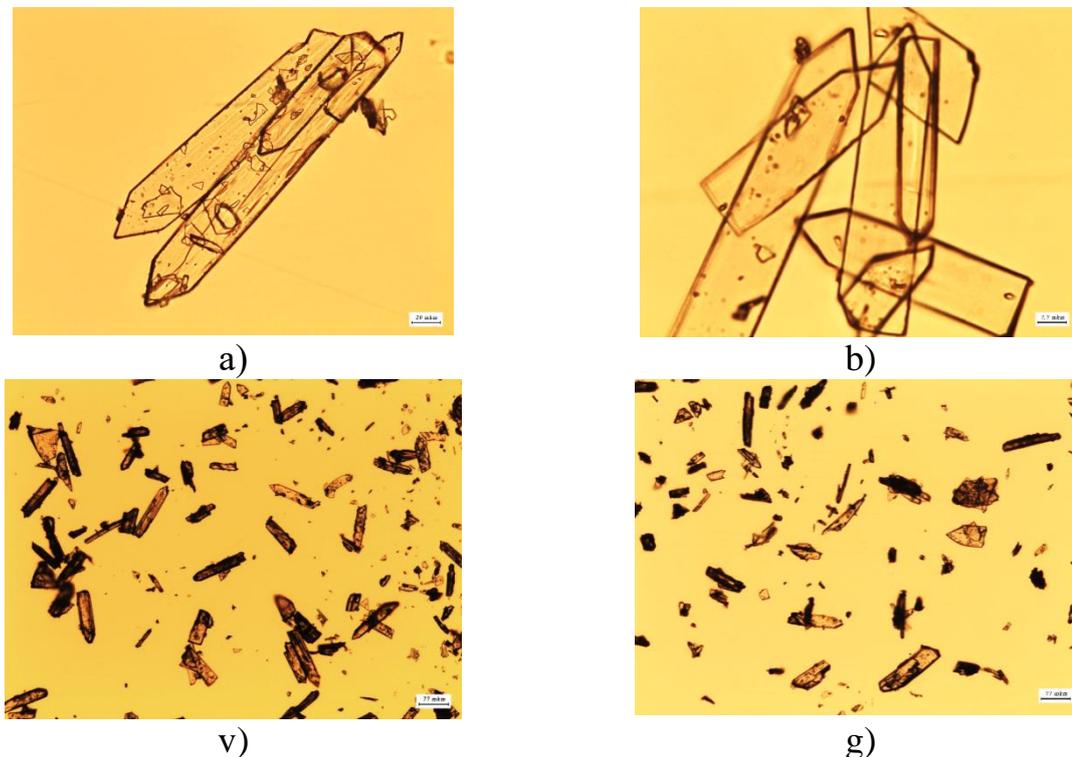


Figure 4. Optical studies of MASGA
(Mono ammonium salt of glycyrrhizin acid)

Radiographic studies confirm the crystal structure of the sample. On diffraction peaks observed at 160 and 200 (Figure 5).

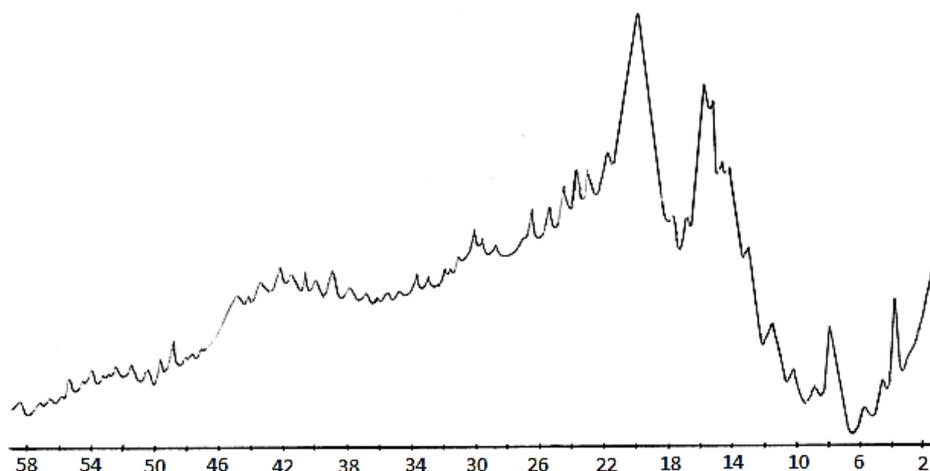


Figure 5. Radiographic studies of MASGA (80%)

Optical study sample megosine shown that there is the following structure: along with small crystals ranging in size from 10 to 80 microns in length and from 3.3 m to 7 m width, there are very small rounded fragments.

This is confirmed by x-ray diffraction data. Diffraction peaks at lower intensity observed, compared to when MASGA 21,90 and 25,50. Research of megaferon sample (Fig. 6) has shown that there is a shapeless powder of different sizes, amorphization occurs sample.

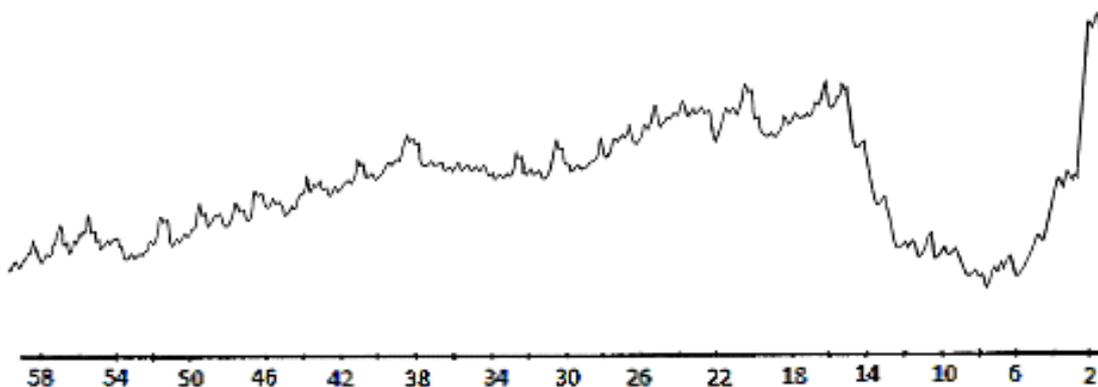


Figure 6. Radiographic studies megaphone 4: 1

Thus, structural studies it was found that the drug is formed having an amorphous structure in the chemical interaction of two crystalline samples.

In the third chapter of the dissertation «**Synthesis and structure of metal complexes azomethine derivatives of gossypol**» studied the physicochemical properties of the transition metal complexes with Schiff bases synthesized gossypol.

Synthesis of metal complexes of some Schiff bases of gossypol was carried out according to the following reaction schemes (Figure 7):

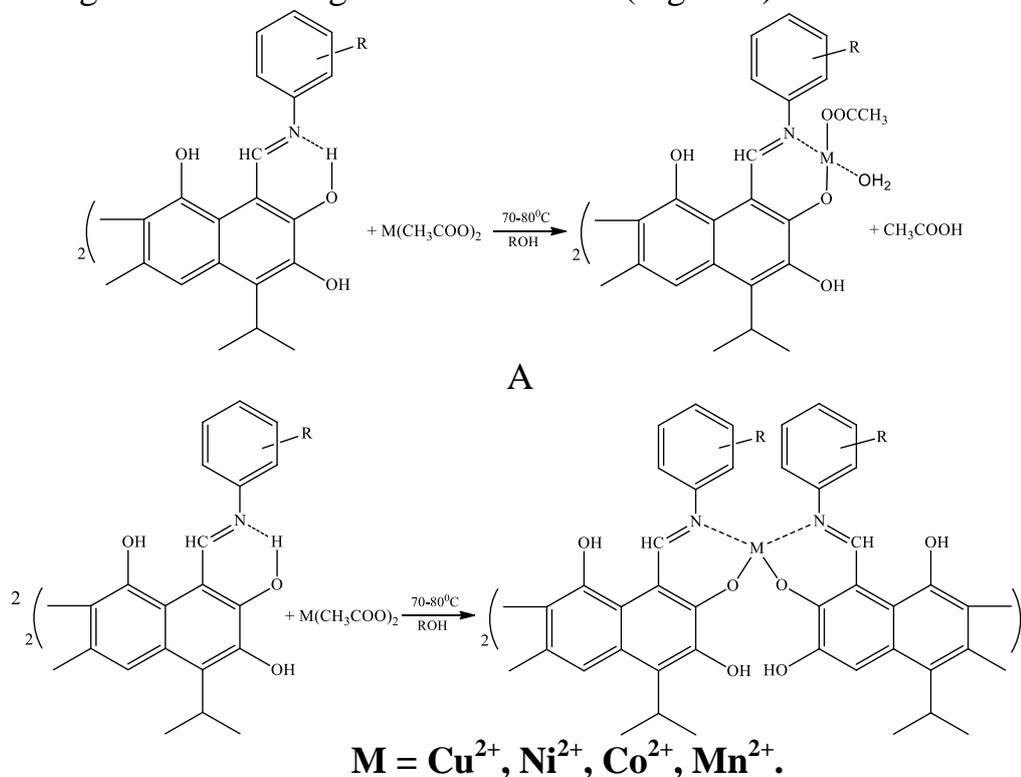


Figure 7. The scheme of synthesis of metal complexes of some Schiff bases of gossypol for M: L 1: 1 (A) and M: L 1: 2 (B) ratio

For the full characteristics of the complex compounds of the comparative analysis of spectral parameters of these compounds.

The data obtained studying the structure of the synthesized metal complexes gossypol by UV spectroscopy can draw the following conclusion:

- absorption manifestation in the 260-300 nm gives information about the presence of substances in the composition of azomethine ($\text{C} = \text{N} = 272$ nanometers) bonds;

- display of the absorption in the 330-370 nm informs about the transition $\pi - \pi^*$ and $n - \pi^*$ electrons in the molecule;

- shift of the maxima corresponding to the absorption of azomethine. Relations ($\text{C} = \text{N}$) in strong or weak area explains the formation of the new Me-N coordination bonds;

- d-d electron transitions metal ions occur in the region of 500 nm at low intensity.

By IR spectroscopy study obtained data we can draw the following conclusion:

- in the spectra of the complexes observed the disappearance of the band of stretching vibrations of OH groups (region 2740-3300 cm^{-1}) and a decrease in the frequency of the vibrations of the azomethine (region 1600-1627 cm^{-1}), indicating the nature of the resulting chelate compounds;

- marked banding Me-O (region 450-490 cm^{-1});

- the bands of stretching vibrations corresponding groups remain unchanged, which suggests that they are not involved in coordination to the metal ion.

These PMR spectroscopy data fully confirm the data of UV and IR spectroscopy. When comparing the NMR-spectra of the ligand and received on the basis of their metal complexes indicates that the signals corresponding to the azomethine ($-\text{CH} = \text{N}-$) Relations and OH-groups fully undergo change, and this proves that these groups are involved in the formation of metal complexes.

The exact spatial structure of formed coordination compounds, however, still can not yet be regarded as firmly established, since they have not been able to get suitable for X-ray diffraction (XRD) single crystals.

Studying the composition and structure of benzidine, gossypoliden-benzidine and benzidine-gossypoliden metal complex with Cu^{2+} was supplemented by removing their thermo gravidogramm.

When studying derivatograms (DTA) benzidine evident endothermic 3 (at 122, 271 and 447 $^{\circ}\text{C}$) exothermic and 6 (at 395, 498, 592, 620, 703 and 816 $^{\circ}\text{C}$) curves. The first endotherm ranging passes 90-195 $^{\circ}\text{C}$ weight loss of 14.14% for the second endothermic effect occurs in the range 195-310 $^{\circ}\text{C}$ mass loss of 18.48% and at the third endothermic effect occurs in the range 310-410 $^{\circ}\text{C}$ mass loss at 32.07%, respectively. The exothermic effect occurs by the following mechanism: 1-at 410-480 $^{\circ}\text{C}$ weight loss of 9.78%; 2-498 $^{\circ}\text{C}$ comes with thermalizes products; 3 480-520 $^{\circ}\text{C}$ at 2.72%; 4 at 592-620 $^{\circ}\text{C}$ occurs as the decomposition and combustion products at the same time; 5 520-698 $^{\circ}\text{C}$ at 21.74%, respectively. In the interval 90-900 $^{\circ}\text{C}$ weight loss totaled 98.93%.

When heated azomethine derivative with gossypol benzidine evident endothermic 3 (at 122, 202 and 221 °C) and 5 exothermic (at 349, 485, 522, 670 and 818 °C) effects. In the interval 90-270 °C mass loss of 4.65%. In the interval 270-620 °C weight loss amounted 95.35%. In total in the range 90-9000S weight loss amounted to 100%.

When studying derivatogramm gossypoliden benzidine metal complex with Cu (CH₃COO)₂ * H₂O 6 exothermic appear (at 128, 259, 297, 321, 770 and 863 °C) effects. The first effect is exothermic 40-170 °C interval while the mass loss of 10.01%. In the interval 170-320 °C formed two intense maxima of the curves. In this interval, the weight loss of 80.03%. In the interval 320-9600S weight loss amounted to 9.82%. In total in the range, 40-910 °C weight loss of 99.86%. Generalization of the results of thermal analysis show that the thermal decomposition of the same type of data sets and the step proceeds in several steps with salt with simultaneous decomposition of the organic moieties burn oxidation and decomposition products and the formation of metal oxides. Thus, the results of thermal analysis systems with L¹⁻³ complement our understanding of the new complexes and allowed to offer them the structure above.

Thus, based on the data obtained, the application of physical and chemical analysis methods such as X-ray analysis, UV, IR and PMR spectroscopy synthesized complex compounds attributed to the following structure:

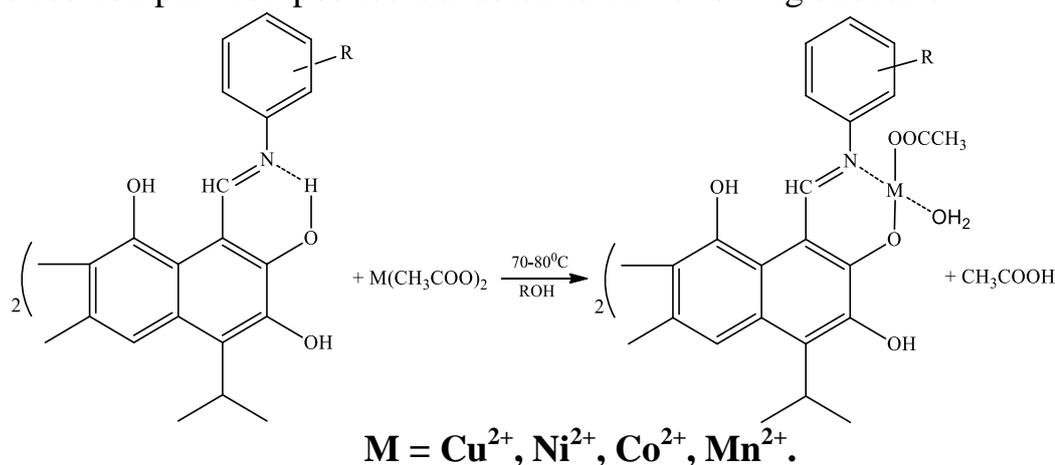


Figure 8. The structure of synthesized metal complex

The results of physicochemical analysis clearly confirmed the validity of our findings, obtained by quantum chemical calculations. It is shown that the reactions of the synthesized ligands complexing with metal ions coordinated by OH groups in the molecule and gossypol nitrogen atom in the azomethine bond.

In the fourth chapter of the dissertation, entitled «**Computer modeling of structure and properties of the synthesized compounds**» are presented research on regularities of changes in the various properties of molecules based on their structure refers to a bond issue of «structure-activity».

From the literature, review it is known that in the seeds and roots other than gossypol cotton also found a yellow pigment called gossypurpurin. Gossypurpurin gossypol is a product of oxidation (Figure 9):

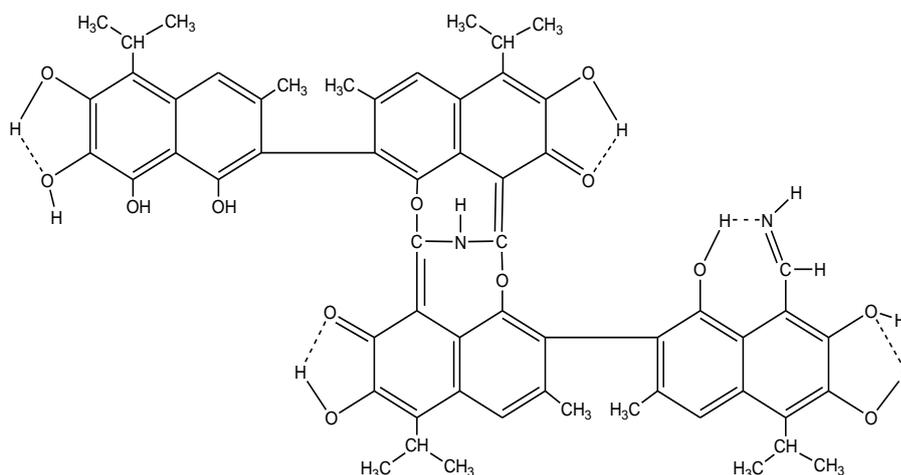


Figure 9. Gossypurpurin's molecule structure (I)

When removing the UV spectrum of gossypurpurin (I) shown in the absorption maxima of 320 and 370 nm and in the visible region of 530 and 565 nm. Manifestation of signals in the 530 and 565 nm, unlike gossypol and dimeric structure of gossypurpurin, makes it possible to expect a biradicals state of the molecule.

The signals obtained by the calculations for dianhydridgossypol appear in the 400-500 nm region.

Dioxidianhydrogossypol capable of forming different shapes biradical. Go resonance forms d Dioxidianhydrogossypol molecule can be visualized with the help of Figure 10:

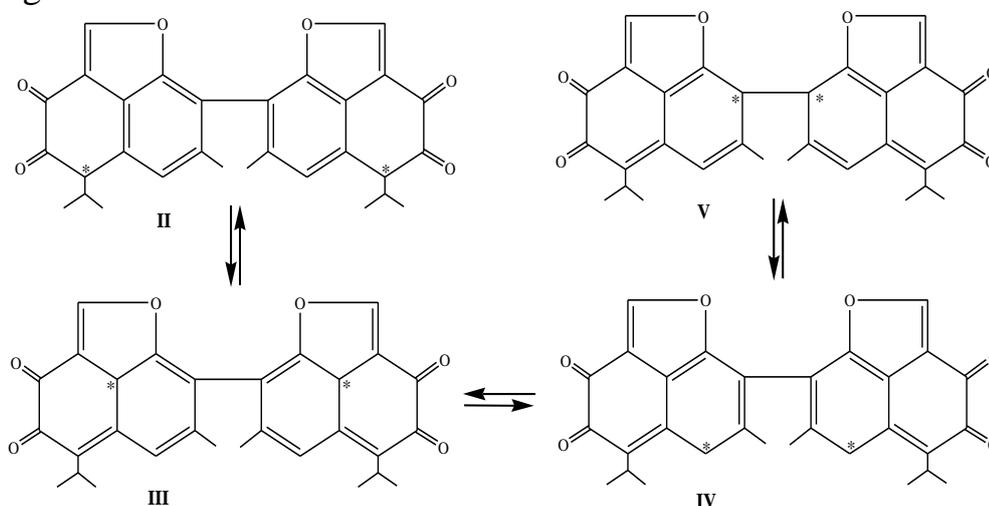


Figure 10. Driving transition resonance forms of gossypol molecule dioxidianhydrogossypol

The calculated data matches the data of the molecule III. Thus, the formation of the diametric derivative of gossypol (gossypurpurin) does not affect the electron distribution in the naphthalene nucleus. Under the influence of air oxygen may be formed radical forms of polyphenols, and this leads to a color change agent. Oxidation of gossypol under the influence of atmospheric oxygen and UV rays is not formed gossypurpurin (diametric structure of gossypol) and formed biradicals

dioxidianhydrogossypol exhibits paramagnetic properties. Conducted and the data that idea completely confirm the calculations.

The route and the transition state of the reaction formation gossypoliden-o-toluidine was studied by RHF / 6-31G** (Hyper Chem 7.05). In the calculations of molecules and molecular complexes we performed full geometry optimization. As a result of the calculations it was established that the reaction of gossypol and o-toluidine goes through two transition states: PS₁ and PS₂, and leads to the formation of an azomethine in solvated form (Figure 11).

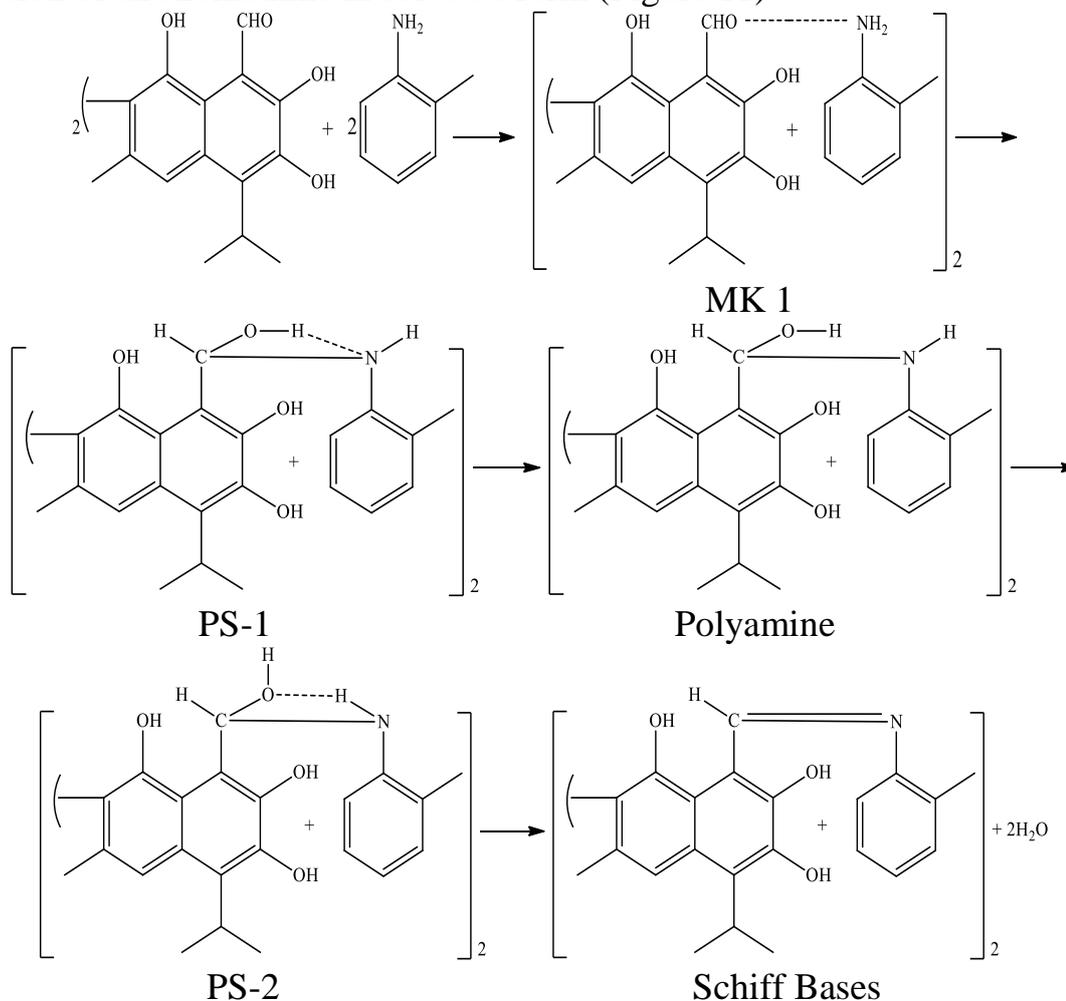


Figure 11. Gossypol structure for reaction with o-toluidine

Formed through the PS₁ polyamine is more stable than the molecular complex reagents. The calculations can be noted, the electrostatic interaction lone pairs on the oxygen atom of the carbonyl group may occur with one of the amino hydrogen atoms with lone electron pair of the nitrogen atom reacts with the hydrogen atom of a carbonyl group that provides a minimum energy MC-1 molecular complex. A similar structure of a molecular complex MC-1 causes a difference in the distances between the oxygen atom of the carbonyl group and amino hydrogen atoms.

The values of the activation energy of the first E_{akt1} and E_{akt2} second stage, as well as the difference of the initial and final state energy system are shown in Table 1.

Thus, analyzing the route forming reaction gossypoliden-o-toluidine, the transition states are defined, the energy barriers are calculated.

Since the quantum-chemical calculations of molecular complexes and transition states were carried out in, the gas phase approximation calculated activation energies azomethine education is very high, and therefore, the reaction rate is negligible.

Table 1.

The energy parameters of stationary points and transition states gossypol reaction with o-toluidine

Compound	E_a , kcal / mol	E_a , kcal / mol
OHC-Gos-CHO+2NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃		
[CH ₃ C ₆ H ₄ NH ₂ *OHC-Gos-CHO*NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃]	-586599,57	
PC₁	-776471,74	-189872,17
[CH ₃ C ₆ H ₄ NH- ₂ HOC-Gos-CO ₂ -NHC ₆ H ₄ CH ₃]	-582849,14	
PC₂	-770023,50	-187174,36
[CH ₃ C ₆ H ₄ N=CH-Gos-CH=NC ₆ H ₄ CH ₃]+2H ₂ O	-760561,91	

With the help of computer, simulation calculated the structure of metal complexes of Schiff bases of gossypol. The results showed that the ligand poly denticities the formation of two types of coordination bonds and M→NH = M→NH₂-, therefore, three systems (I, II and III) types. We mainly determined by the type of image communication and the nature of the metal coordination number of model compounds Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺ and Mn²⁺ containing amino methyl and / or imine group (Fig. 12).

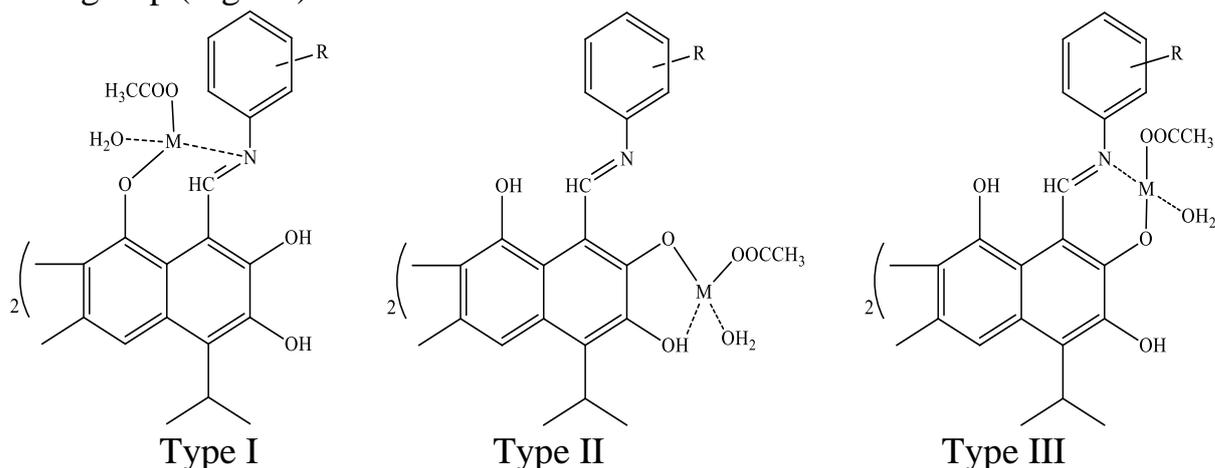


Fig. 12. Three types of coordination the amino and / or imino groups
(M = Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺ or Mn²⁺)

In all cases, metal ion coordinating atom of nitrogen imine group and the coordination number (CN) is 4, this type complexes have tetrahedral structure (Figure 12, III type). Due to steric hindrance, the formation of complexes with coordination number 6 is not observed.

The following conclusions can be drawn from these data:

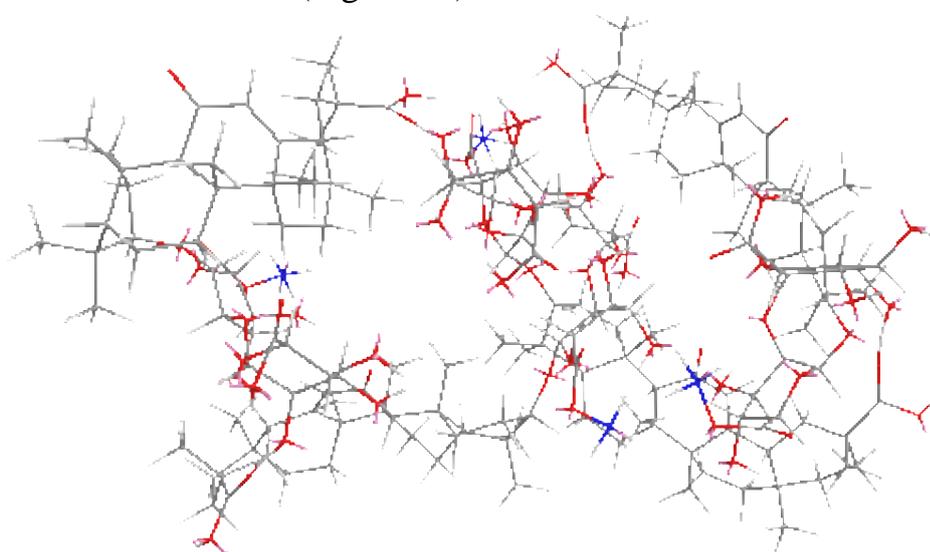
- The interaction of Schiff bases of gossypol with ions Me^{2+} (such as, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} and the Mn^{2+}) is formed Me-O (in the reaction part of OH groups in the orthopolzhenii molecule gossypol) communication and Me→N = (azomethine CH = N) communication;

- Coordination of all metals is equal to 4, the metal complexes are formed the tetrahedral shape;

- The electronic density of nitrogen in imines (in HOMO) has a higher value than nitrogen aminomethane (in LUMO), so basically a bond type M- -N = CH-;

- In the molecule gossypoliden-benzidine, benzidine is a fragment of a donor moiety, whereas the naphthalene nucleus is part of the acceptor.

Quantum-chemical calculations to predict the geometry and properties of glycyrrhizin acid and visualization of forming avtoassociates. These quantum chemical calculations confirm the assumption of the possibility of the formation of supramolecular self-associates of glycyrrhizin acid with a preferred stabilization structures such as «head-tail» (Figure 13).



$$\Delta E (\text{set}) = 545.2 \text{ kcal / mole}$$

Figure 13. The geometric structure of molecular tetra complex according to the semi-empirical PM3 calculations.

Calculations have shown that an increase in energy of complex forming with an increase in the number of HA molecules in the system is non-linear. It is shown that stable associates have cavities that are sufficient to implement them molecules- «guest.» It is found that the presence of water in the system greatly stabilizes complexes HA binding molecule providing the best system. This allows for dimer systems already have cavity sizes comparable to the avities of geksamolecular clusters.

In the fifth chapter of «**The biological activity of the synthesized compounds**» the study of biological properties of new derivatives of gossypol.

The cytotoxic effect of the synthesized compounds were studied in 2 daily fibroblast culture chick (FCCh). It determined that, after contact with a monolayer cell culture chick fibroblasts (FCCh), the highest toxicity is observed for compounds - 2.23, 2.26, 2.27, 2.29, 2.30, 2.33, 2.34 and 2.41, accounting for the

amount of 50-100 mg / ml. Compounds - 2.20, 2.31, 2.32, 2.36, 2.40, 2.45 and 2.52 are less toxic, toxicity for these compounds is of the 300-400 pg/ml, respectively.

Antiviral Activity of gossypol azomethine derivatives were tested at concentrations of 75, 150 and 300 mg / ml of the compounds. Simultaneous processing of cell cultures and virus substance reduces the infectious activity of the virus and protect the cells from their cyto destructive action relative to the control cells treated with virus. The relatively high antiviral activity the compounds exhibit - 2.20, 2.36, 2.45 and 2.52, in which a dose of 50-75 mg / ml inhibit the infectious activity of the virus. Thus it should be noted that the appearance of heteroatoms in the molecule enhances the antiviral several gossypol compounds act at the same time reducing its cytotoxicity

Antibacterial and antifungal activity was determined at the Institute of Microbiology, Academy of Sciences of Uzbekistan. To determine antibiotic activity of the compounds synthesized by us, as the test crop used -*E.coli*, *St.aureus*, *V.dahliae*, *R.solani*, *F.oxysporum*, *X.malvasearum*, *S.cerevisiae*, *C.scotti*, *C.albicans* and *B.subtilis*. Activity against *St.aureus*, had most of the derivatives of gossypol (78% of the studied), and the most antibiotic-resistant microorganism is *F.oxysporum*, against whom only 2.7% had drug activity.

Thus, studies have shown that synthetic compounds to varying degrees, exhibit antibiotic activity against test cultures used, and that the antibiotic activity of the test substances depends on the structure, the concentration of drugs, as well as conducted studies on the method under various conditions.

Determination of the number of drugs on the cells of parenchymal organs and macrophages in the peritoneal fluid was carried out biologically by their ability in vivo to increase the number of nucleated cells (of NC), thymus and spleen, as well as macrophages in the peritoneal fluid of intact mice. Drugs were administered once orally at doses of 10 and 25 mg / kg. At each point of five mice was taken.

The investigations led to the following conclusions:

1. Gossypol and its derivatives stimulated the studied doses of the number of cells responsible for the body's immune system.

2. The greatest effect of gossypol has on non-specific and cell-mediated immunity.

3. The most pronounced effect on non-specific immunity in the doses studied provided Tauferon 1: 2 (EC-7.2), Tagosin (EC-6.7), Tauferon 1: 4 (EC-5.5).

4. The greatest effect on cell-mediated immunity have Megaferon 1: 4 (EC-39), Tagosin (EC-30), gossypol (EC-11), Tauferon 1: 2 (EC-5.2).

5. The greatest effect on humoral immunity have Tauferon 1: 4 (EC-19), Tagosin (IC 9.0) Tauferon 1: 2 (EC-4.7), Megaferon 1: 4 (EC-4.7) ,Tagosin (EC-4.2), gossypol (EC-4.1).

Studied interferon activity supramolecular complex of megosin with monoammonium salt of glycyrrhizin acid. It has been determined that the interferon megaferon exhibits activity compared with gossypol into 10 times, and three times with megosinstronger. It should also be noted on the increase in the

water solubility of the substances in the transition from gossypol to megosin from megosin to megaferon. It should be noted that megaferon starting at 5 ug / ml to 100 ug / ml, is very high interferon activity. The effect of interferon induction depends on the method of administration. But despite the different routes of administration of the drug at all tested doses megaferon more active than megosin.

In the sixth chapter, entitled «**Development of technology for the substance of megaferon**» given the possibility of TLC and HPLC spectrophotometer in the analysis of the new substance megaferon. The absorbance of the eluates obtained were measured with a spectrophotometer «Agilent 8453E» at a wavelength of 253 nm and 249 nm megosine for MASGA respectively. In parallel, the absorbance of standard solutions and megosine MASGA.

The quantitative content of megaferon calculated by the following formula:

$$X\% = \frac{D_0 * C * V_p^1 * V_p^2 * 100}{D_{cm.} * a * V_{alk}^1}$$

To determine the quantity of megaferon, we used a HPLC method. Selecting the conditions of chromatography were carried out on the basis of substance previously obtained data on the spectral and chromatographic properties of the substance.

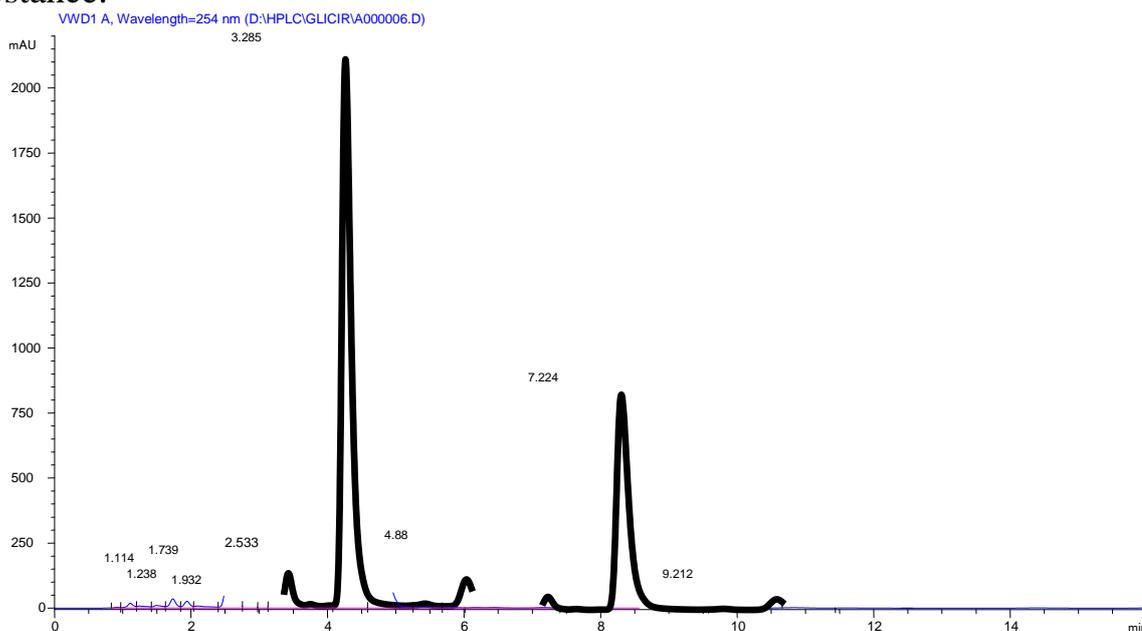


Figure 15. System: methanol: water: glacial acetic acid 55: 44: 1

To design conditions separation and detection solutions megaferon HPLC standard samples were prepared and investigated in a model mixture of appropriate mobile phases. The mobile phase used several systems of organic solvents in various ratios. According to the symmetry and the square peaks obtained, the optimal system for quality control of megaferon system was methanol: water: glacial acetic acid (Figure 15).

In the seventh chapter shows the experimental part, in which the characteristic of the used reagents, the method of carrying out chemical reactions and methods of research.

CONCLUSION

On the basis of conducted research for his doctoral thesis on «Synthesis, structure and biological activity of novel derivatives of gossypol» presented the following conclusions:

1. The studies synthesized new azomethine derivatives of gossypol, 2-hydroxybenzaldehyde, 2-oksinaftaldegida and pyridoxal, diaminogossipol and on its basis a new Schiff base, this will in the long term for drugs based on local raw materials.

2. Revealed that the composition of cotton, in various conditions free radicals are formed, it is proved that the formation of free radicals occurs at temperatures above 30⁰C due to the decomposition of dissolved O₂ in lipid complexes, in the future it will serve to improve the development of new drugs have representatives have fungicidal properties the importance of agriculture.

3. A systematic analysis of activity against bacteria and fungi (*E.soli*, *St.aureus*, *V.dahliae*, *F.ohusrorum*, *R.solani*, *X.malvasearum*, *S.cerevisiae*, *C.scotti*, *C. albicans* and *B. subtilis*) synthesized compounds, the results obtained will hereinafter important when developing new drugs having antibiotic properties.

4. Installed Activity supramolecular complexes megosin and tagosin with MASGA to peritoneal fluids number of macrophage cells, it gives the opportunity to create products with higher interferon inducers based megaferon.

5. Biological activity of some derivatives gossypol PASS calculated by the program, and the data obtained showed identical results with the experimental methods of performing various pre calculation using computer programs subsequently result in savings of expensive reagents.

6. With the help of special programs of computer package designed power growth dynamics of the formation of the synthesized complexes with the growing number of GA molecules, low probability of consolidation of clusters, it is predicted that, in real systems the number of GA associates can make $n = 2-4$.

7. The crystal structure was studied clathrates gossypols Schiff bases with *o*-toluidine and *p*-xylylidine, it was found that the reaction of 1,4-dioxane with Schiff bases molecules occurs by hydrogen bonds, these data allow to obtain different clathrates using various solvents.

8. For the first time developed a method of identifying and separating megosine and MASGA in megaferone by HPLC. Quantitative data processed by statistical methods. The data in the future will serve to study the quantitative composition of supramolecular drugs.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Тыщенко А.А., Юнусов Т.К., Долимов Д.Н., Хаитбаев А.Х. Госсипол ва унинг ҳосилаларининг электрон спектрлари // ЎзМУ хабарлари 2010 йил, №4, 93-96-бетлар. (02.00.00, №12.).
2. Хаитбаев А.Х. Синтез и антихолинэстеразная, противовирусная активность некоторых алифатических производных азометинов госсипола // ЎзМУ хабарлари. 2010 йил, №4, С.97-100. (02.00.00, №12.).
3. Хаитбаев А.Х., Далимов Д.Н., Маманазарова Н., Талипов С.А., Ибрагимов А.Б. Синтез азометиновых производных госсипола с ароматическими аминосоединениями // ЎзМУ хабарлари 2012 йил 3/1 сон кимё туркуми. С. 203-207.(02.00.00, №12.).
4. Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х., Далимов Д.Н. Аминопридинлар асосида госсиполнинг янги ҳосилалари синтези // ЎзМУ хабарлари 2012 йил 3/1 сон кимё туркуми. 232-236бетлар. (02.00.00, №12.).
5. Ибрагимов А.Б., Ашуrow Ж.М., Хаитбаев А.Х., Ҳақбердиев Ш.М., Далимов Д.Н. Кристаллическая структура клатрата ди-(о)-толуидингоссипола с 1,4-диоксаном. // Ўзбекистон кимё журналы, 2013, №2, С. 8-11. (02.00.00, №6.).
6. Хаитбаев А.Х., Ҳақбердиев Ш.М., Далимов Д.Н., Выпова Н.Л. Госсипол ҳосилалари, супрамолекуляр комплекслари синтези ва уларнинг микрофаглар микдорига таъсири // Ўзбекистон кимё журналы, 2013, №6, С. 9-13.(02.00.00. №6.)
7. Тошов Х.С., Яшинов А.Ш., Сарабеков А.Т., Шеров О.О., Хаитбаев А.Х. Синтез и изучение гидролиза некоторых азометиновых производных салицилового альдегида // ЎзМУ хабарлари. №3/1. 2014. С. 201-206 бетлар. (02.00.00, №12.).
8. Khaitbaev A.Kh., Yashinov A.Sh., Toshov H.S., Eshimbetov A.G. Structure and state of azomethine derivative gossypol with benzidine // ЎзМУ хабарлари. №3/1. 2014. 207-210 бетлар.(02.00.00.12.).
9. Тошов Х.С., Ешимбетов А.Г., Хаитбаев А.Х. Поиск приемлемых полуэмпирических методов расчета для таутомерных форм оснований Шиффа госсипола // ЎзМУ хабарлари. №3/1. 2015. С. 248-252.(02.00.00, №12.).
10. Хаитбаев А.Х. Синтез и биологическая активность некоторых алифатических производных госсипола // Universum: Химия и биология : электрон. научн. журн. 2015. № 7 (15). (02.00.00, №2.).
11. Хаитбаев А.Х., Тошов Х.С., Ярмагов С.С. Изучение гидролиза оснований Шиффа пиридоксала // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. 2015. May-June. 149-p.(02.00.00, №2.).
12. Хаитбаев А.Х., Тошов Х.С., Хаитбоев Х.Х. Госсипол асосида синтез килинган айрим металлокомплекслар // ЎзМУ хабарлари. №3/2. 2015. 235-бетлар.(02.00.00, №12.).

13. Далимов Д.Н., Хаитбаев А.Х. Компьютерное моделирование строения супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и её производных // ЎзМУ хабарлари. 2016. 1/3-сон, 258-262 бетлар.(02.00.00, №12.).
14. Назирова Я.К., Махмудова К.А., Хаитбаев А.Х. Изучение структурной стабильности гелей противогерпетической активности // ЎзМУ хабарлари. 2016. 1/3-сон. 286-288 бетлар. (02.00.00, №12.).

II бўлим (II часть; II part)

15. Хаитбаев А.Х. Синтез производных госсипола с гетероциклическими аминами // «Химия растительного сырья». Россия. 2014. №1. С.105-108.
16. Хаитбаев А.Х. Модификация оснований Шиффа госсипола с гетероциклическими аминами // «Химия растительного сырья». Россия 2014. №1. С.109-112.
17. Хаитбаев А.Х., Хаитбаев Х., Далимов Д.Н. Биологическая активность некоторых алифатических производных азометиновгоссипола // «Химия и Медицина» Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием 6-8 апреля 2010 г. Уфа, Россия.с.332
18. Хаитбаев А.Х., Хакбердиев Ш.Б., Далимов Д.Н. Исследования антимикробной активности синтезированных соединений // Научная конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» с.59, (ИХРВ, Ташкент, 12-13 октября 2010).
19. Izotova L., Ibragimov A., Talipov S., Dalimov D., Khaitbaev A. H-bonding in clathratesbis-*p*-toluidine gossypol with DMFA and 1,4-dioxane // XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography Madrid (Spain) 22-30 August, 2011, MS31.P12, A428
20. Хаитбаев А.Х., Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Хакбердиев Ш. Математическое моделирование азометиновых производных госсипола // Сборник трудов международной научно-практической конференции «Развитие в образовании инновационных и информационных технологий - основа качества подготовки специалистов», посвященная независимости республики Казахстан. Март. 2012. Чимкент. С.265-267.
21. Хаитбаев А.Х., Сарабеков А.Т., Тошов Ҳ.С. Синтез азометиновых производных госсипола с аминами различной природы // Успехи химической физики. Сборник тезисов материалов Всесоюзной конференции. Россия. Черноголовка-2013 г. 19-24 май. С.102.
22. Хаитбаев А.Х., Тыщенко А.А., Далимов Д.Н., Тошев Х.С. Перенос заряда как причина активизации молекулы кислорода бис-анионом госсипола // Биоорганик кимё фани муаммолари. Академик О.С.Содиков хотирасига багишланган VIII-Республика ёш кимёгарлар анжумани материаллари. Наманган шаҳри 21-22 ноябр 2014 йил. II-том. 19-бет.
23. Хаитбаев А.Х. Супрамолекулярный комплекс мегосина. Фенольные соединения // Фундаментальные и прикладные аспекты сборник материалов IX Международного симпозиума Москва, 20-25 апреля 2015 года, С.155.

24. Хаитбаев А.Х., Тошев Х.С., Ярматов С.С., Тышенко А.А. Парамагнитные свойства производных госсипола // 1-Всероссийская конференция с международным участием «Химический анализ и медицина». Сб. тезисов. Москва 9-12 ноября. 2015 г., -С.145.