

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ХОНКЕЛДИЕВА МУХАББАТ ТУРГУНОВНА

**ГОССИПОЛ КЛАТРАТЛАРИНИНГ ТУЗИЛИШ ҲУСУСИЯТЛАРИ ВА
ИССИҚЛИК ТАЪСИРИДА ЎЗГАРИШИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по химическим наукам
Contents of dissertation abstract of doctor philosophy (PhD)
on chemical sciences**

Хонкелдиева Мухаббат Тургуновна

Госсипол клатратларининг тузилиш хусусиятлари
ва иссиқлик таъсирида ўзгариши. 3

Хонкелдиева Мухаббат Тургуновна

Структурные особенности и термическое
поведение клатратов госсипола 21

Honkeldieva Muhabbat Turgunovna

The structural features and thermal behavior
of clathrates of gossypol 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 РАҚАМЛИ

ИЛМИЙ КЕНГАШ

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

ХОНКЕЛДИЕВА МУХАББАТ ТУРГУНОВНА

**ГОССИПОЛ КЛАТРАТЛАРИНИНГ ТУЗИЛИШ ҲУСУСИЯТЛАРИ ВА
ИССИҚЛИК ТАЪСИРИДА ЎЗГАРИШИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/K23 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертацияси Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси <http://ss.biochem.uz> манзилига ҳамда «Ziyonet» Ахборот таълим портали www.ziyonet.uz манзилига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ибрагимов Бахтиёр Туляганович
кимё фанлари доктори, академик

Расмий оппонентлар:

Шарипов Хасан Туропович
кимё фанлари доктори, профессор

Мавлянов Саидмухтор Максудович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Умумий ва ноорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел. (+99871)262-35-40, факс: (+99 871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институтининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: (+99 871) 262-35-40, факс: (+99 871) 262-70-63, e-mail: bahrom-nur@rambler.

Диссертация ва автореферат 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ш.И.Салихов,

Илмий даражалар берувчи
Илмий кенгаш раиси, б.ф.д., академик

Б.Н.Бабаев,

Илмий даражалар берувчи
Илмий кенгаш илмий котиби в.в.б., к.ф.д.

А.А.Ахунов,

Илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш ҳузуридаги Илмий семинар раиси,
б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда аҳоли сонининг ва касаллик турларининг тез суръат билан кўпайиб бориши доривор маҳсулотларга бўлган эҳтиёжни ортишига олиб келмоқда. Табиий бирикмалар ва уларнинг ҳосилалари доривор препаратлар олиш учун ҳом ашё ҳисобланади. Шу сабабли, бугунги кунда уларнинг хоссаларини ўрганиш энг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Шундай бирикмалардан бири ҳисобланган госсипол сариқ рангли пигмент бўлиб, у асосида турли кристалл комплексларни синтез қилиш, уларнинг термик барқарорлигини ва фаоллигини аниқлаш муҳим ҳисобланади.

Дунёнинг йирик илмий марказларида олиб борилган тадқиқотлар госсипол ва унинг ҳосилаларини вирусли касалликлар ҳамда ракка қарши, интерферон индукцияловчи, иммуносупрессив каби фаолликларга эга эканлигини кўрсатди. Госсипол асосида кўпгина дори воситалар ишлаб чиқилган бўлиб, бу борада қуйидаги параметрлар: модданинг эрувчанлиги, кристалл ҳолати, полиморф ўзгарувчанликка эгалиги ва шу каби физик хоссалар ҳамда госсиполни сақлаш жараёнида эса унинг полиморф ва клатратлари кристалл фазалари турғунлиги ва барқарорлигини билиш талаб этилади. Бу эса тадқиқот ишининг ҳозирги замон талабига мослигини кўрсатади. Шунинг учун госсипол ва унинг клатратлари тузилиш хусусиятлари ва иссиқлик таъсирида ўзгариши ҳамда биологик фаоллигини аниқлашга қаратилган тадқиқотлар «тузилиш-хусусият» ўзаро боғлиқлик қонуниятларини кашф қилишга замин яратади, бу эса шундай тузилишдаги кимёвий бирикмаларни синтез қилиш имкониятини беради.

Мамлакатимизда аҳолини фармацевтика маҳсулотлари билан таъминлаш мақсадида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилмоқда, жумладан госсипол асосида «Мегосин» мази, «Рагосин», «Госфен» каби ўндан ортиқ дори воситалари яратилган. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, «аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш юзасидан» муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада госсипол полиморфизми ва клатратлари шакллари ва барқарорлигини тадқиқ қилиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 31 октябрдаги ПҚ-2647-сон «Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида» ги Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 17 февралдаги ПҚ-2789-сон «Фанлар академияси фаолияти, илмий-тадқиқот ишларини ташкил этиш, бошқариш ва молиялаштиришни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони 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 йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёдаги йирик илмий тадқиқот марказларининг етакчи олимлари R. Adams, R.C.Morris, Z.G.Wang, J.W.Jaroszewski, B.Brzezinski, James A. Kenar, E.P. Clark, A.Л.Маркман, В.П.Ржехин госсиполнинг турли ҳосилаларини синтез қилиш, физик-кимёвий ҳамда биологик хоссаларини ўрганиш билан шуғулланиб келишган. Госсиполнинг (+) ва (-) энантиомерларининг кристалл тузилиши америкалик олим M. Dowd томонидан аниқланган. 2017 йилда Халқаро Кембриж структуралар маълумотлари базаси госсипол ва унинг ҳосилаларининг 190 дан ортиқ кристалл тузилишларини ўз ичига олган.

МДХ давлатлари тадқиқотчиларидан И.Ф.Ершов раҳбарлигидаги гуруҳ олимлари госсипол ва унинг ҳосилалари асосида вирусга қарши дори воситалари ишлаб чиқдилар, бу дори воситаларнинг вакили - кагоцель.

Рееспубликамизда академиклар О.С. Содиқов ва А.И. Глушенкова бошчилигидаги илмий мактаб, профессор Д.Н. Далимов гуруҳи, к.ф.д. А.Х. Хаитбаев бошчилигидаги гуруҳ олимлари госсипол ва унинг ҳосилалари асосида доривор препаратларни синтез қилиш ва уларнинг хоссаларининг ўрганиш соҳасида илмий тадқиқотлар олиб борганлар. 1980 йиллардан бошлаб, госсиполни кислород тутган меҳмон молекулалар билан ҳосил қилган клатратларини тизимли равишда ўрганиш академик Б.Т. Ибрагимов, С.А.Талипов ва польшалик олима M. Gdaniec томонидан олиб борилган. Илмий манбаларни таҳлил қилиш давомида шу нарса аниқ бўлдики, госсиполнинг азот тутган органик моддалар билан ҳосил қилган клатратлари ва уларнинг тузилиши ҳамда госсипол полиморфларига тез учувчан меҳмон молекулаларни адсорбцияси, диффузияси ва уларнинг иссиқлик таъсирида фазавий ўзгариши бўйича тадқиқотлар амалга оширилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ФА-ФЗ-Т141 «Полифенол бирикмалар ва биоцид пептидларнинг ҳужайра регуляторлик ва мембрана фаолликлари механизмини ўрганиш ҳамда олдиндан белгиланган хоссаларга эга бўлган материалларни яратиш мақсадида табиий ва синтетик моддалар асосидаги қаттиқ супрамолекуляр ассоциатларнинг ҳосил бўлиш хусусиятларини ўрганиш» (2008-2011), Ф7-Т048 «Янги супрамолекуляр материаллар олиш мақсадида баъзи биологик фаол қуйи молекуляр органик моддаларнинг универсал клатратогенлар ва микроэлементлар билан комплекс ҳосил

килишини ҳамда уларнинг мембранага нисбатан фаоллигини тадқиқ қилиш» (2012-2016) мавзусида фундаментал лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади госсиполнинг кристалл шакллари, полиморф ва клатратларининг тузилиш хусусиятлари ҳамда уларнинг термик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кўп қўлланиладиган эритувчилар ва уларнинг ўзаро аралашмаларидан фойдаланиб госсиполнинг тегишли клатратларини олиш ҳамда термик таҳлил ёрдамида уларнинг барқарорлиги ва парчаланиш хусусиятларини аниқлаш;

госсиполнинг олинган кристалл шакллари физик-кимёвий ва кукунли дифрактометрия таҳлиллари ёрдамида аниқлаш;

госсиполнинг азот тутган меҳмон молекулалар билан сольватларининг кристалл ҳамда молекуляр тузилишини рентген структура таҳлил ёрдамида аниқлаш, шунингдек, уларнинг тузилишидаги характерли хусусиятларни тушунтириб бериш;

госсипол полиморфларида пиразин, нафталин ва бензохинон каби тез учувчан моддаларнинг ютилишини ўрганиш ва диффузиясидан ҳосил бўлган янги клатратларнинг тузилишини аниқлаш;

госсипол кристалл шакллари билан биологик хоссаларини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида маълум услуб билан олинган госсипол полиморфлари ва клатратлари танланган.

Тадқиқотнинг предметига госсипол кристалл модификациялари ва уларнинг турли супрамолекуляр бирикмалар ҳосил қилиш имкониятлари, уларнинг ҳосил бўлиш сабаблари, кристаллографик маълумотлар, клатратларнинг термик хусусиятлари, физик-кимёвий ва биологик хоссалари киради.

Тадқиқотнинг усуллари сифатида органик кимёнинг препаратив усуллари, бир хил ўлчамдаги кристаллар олиш учун ультратовуш тўлқин техникаси, адсорбция усуллари, термогравиметрия ва дифференциал сканерлаш калориметрияси (ТГ-ДСК), кукунли ва монокристалл дифрактометрия, рентген структура таҳлили (РСТ), хроматография усуллари (ЮҚХ - юпқа қатламли хроматография), ЮССХ (юқори самарадорли суюқлик хроматографияси), ҳамда биологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

рентген структура таҳлили ёрдамида госсиполнинг 4-пиколин, 2-пиколин, акридин, пиразин, монохлорсирка кислотаси билан «меҳмон-мезбон» типдаги 6 хил клатратлари кристалл ва молекуляр структуралари аниқланган;

госсипол полиморфларига тез учувчан моддаларнинг ютилиши ҳамда каттик фазада диффузия ёрдамида ҳосил бўлган янги клатратларнинг

таркиби ва термик хоссалари тегишли полиморфнинг кристалл тузилишига боғлиқлиги исботланган;

госсиполнинг азот тутган молекулалар билан ҳосил қилган кристалл сольватларининг термик десольватациясида оралик клатратлар ҳосил бўлиши исботланган;

госсипол полиморфларининг захарлилик даражаси унинг кристалл тузилишига боғлиқ эканлиги ҳамда клатратларнинг замбуруғларга қарши фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

олинган 6 хил янги клатратларнинг кристаллографик маълумотлари Cambridge Crystallographic Data Center базасига киритилганлиги натижасида уларнинг кристалл ва молекуляр тузилиши ҳамда кристаллографик катталиклари ҳақида маълумот олишга имкон берган;

госсиполнинг энг кўп қўлланиладиган органик эритувчилар билан ҳосил қилган клатратларининг термик десольватацияси кристалл тузилишга боғлиқ ҳолда турлича бўлиши исботланган;

госсипол полиморфларига тез учувчан пиразин, нафталин ва бензохинон моддалари буғлари адсорбцияси ва қаттиқ фазада диффузия ёрдамида янги клатратлар ҳосил бўлиши исботланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги госсиполнинг полиморфлари ва клатратларининг олинган кристалл шакллари замонавий рентгенфаза, ТГ-ДСК, кимёвий моддаларнинг тузилишини аниқлашнинг абсолют методи ҳисобланган РСТ усули ёрдамида аниқланганлиги билан изоҳланади. Моддаларнинг кристалл ва молекуляр тузилиши ҳаққонийлиги тасдиғи сифатида структуранинг ишончлилик фактори (R-фактор) 10% дан камлиги (5,3%-8,6%) билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти госсипол клатратлари ва полиморфлари кристалл ва молекуляр тузилишининг ўзига хослиги ҳамда уларнинг термик хусусиятлари кристалл тузилишига узвий боғлиқлиги, госсипол клатратоген сифатида органик ва табиий бирикмалар учун модель модда сифатида кўрилиши мумкинлиги очиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти госсипол клатратларининг турли усуллар билан эритувчи ҳамда қаттиқ фазада олиш имкони кўрсатиб берилгани, уларнинг барқарорлиги термик таҳлил асосида аниқланганлиги ва замбуруғларга қарши фаол таъсирга эга эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Госсипол клатратларининг тузилиш хусусиятлари ва иссиқлик таъсирида ўзгариши бўйича олинган илмий натижалар асосида:

госсиполнинг 4-пиколин, 2-пиколин, акридин, пиразиннинг 2 хил кристалли ва моноклорсирка кислотаси билан клатратлари кристалл тузилиши ҳақидаги маълумотлар Англиядаги халқаро Кембридж структуралар маълумотлари базасига киритилган (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>). Натижада базага киритилган

моддалар асосида янги супрамолекуляр комплексларни излаш ва синтез қилиш ҳамда тақдим этилган маълумотлардан фойдаланиш имконини берган;

госсипол полиморфларига тез учувчан моддаларнинг ютилиши ва каттик фазада диффузия ёрдамида янги клатратларнинг ҳосил бўлишидан олинган натижалар Техас А&М университетида эътироф этилган (Техас А&М университетининг 2018 йил 4 апрелдаги маълумотномаси). Илмий натижаларнинг қўлланилиши, адсорбция ва диффузия усуллари ёрдамида госсипол клатратларини олиш имконини берган;

госсиполнинг азот тутувчи меҳмон молекулалар билан ҳосил қилган клатратларининг тузилиши ва термик хусусиятлари, адсорбция йўли билан янги клатратларнинг олиш усулларида ФА-Ф7-Т185 рақамли «Табиий бирикмалар стереокимёси, метаболизми, молекуляр дизайни ва биологик нишонлар билан ўзаро таъсир механизми» мавзусидаги лойиҳасида биологик фаол бирикмаларнинг клатрат ҳосил қилиши ва уларнинг тузилишини аниқлаш учун фойдаланилган (Фан ва технологиялар агентлигининг 2017 йил 02 ноябрдаги ФТА-02-11/1006-сон маълумотномаси). Натижада табиий ва органик бирикмалардан супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлишини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий журналларда 7 та мақола, шундан 4 та республика ва 3 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

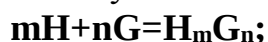
Диссертациянинг «**Супрамолекуляр комплекслар: классификацияси, олиниши, полиморфизми ва амалиётда қўлланилиши**» деб номланган биринчи бобида супрамолекуляр кимё, клатратлар ва уларнинг

классификацияси, гетеромолекуляр кристаллар, органик моддалар полиморфизми ва псевдополиморфизми, госсиполнинг ҳар хил типдаги клатратлари ва полиморфизми таҳлилига бағишланган ишлар тўғрисидаги сўнги адабиётларда келтирилган маълумотлар берилган.

«Госсипол клатратлари ва полиморфларининг тадқиқ қилиш материаллари, шароити ва замонавий усуллари» деб номланган иккинчи боб тадқиқот объектлари ва усулларига бағишланган бўлиб, унда госсипол (Гп) клатратлари ва полиморфларини олиш ҳамда рентгенодифракцион тажриба усуллари, олиб борилган термик тадқиқот усуллари баён қилинган. Текширилаётган моддалардан монокристаллар ўстириш усуллари ва хроматография усуллари (ЮҚХ, ЮССХ) ҳамда олинган моддаларнинг микробларга қарши фаоллигини аниқлаш усуллари шарҳланган.

Диссертациянинг **«Госсиполнинг янги кристалларини структуравий хусусиятлари. Қаттиқ фазали госсиполнинг газ ҳолатидаги ва қаттиқ ҳолатдаги меҳмон молекулалар билан ўзаро таъсирланишида клатрат ҳосил бўлиши»** деб номланган учинчи бобида турли усуллар орқали олинган Гп клатратларининг термик хусусиятлари, Гп азоттутувчи меҳмон молекулалар билан ҳосил қилган сольватлари тузилиши, Гп кристалл шакллариининг биологик фаоллигига оид натижалар муҳокама қилинган.

Гп кристалларида кўп ҳолларда центросимметрик димер, бошқа симметрия элементлари орқали ҳосил бўлган димерлар ёки уларнинг комбинациялари каби ўхшаш структура элементлари кузатилади. Клатратларда турли топологияга эга бўшлиқлар: 0-ўлчовли (кафас шаклида), 1, 2-ўлчовли бўшлиқлар, 0-ўлчовли бўшлиқларнинг бирикишидан янада кенгроқ бўшлиқлар ҳосил бўлади. Клатрат кимёсидаги клатрат ҳосил бўлишини “бирикиш реакцияси” турига тегишли деб ҳисобласак, унинг формуласи қуйидагича ифодаланиши мумкин:

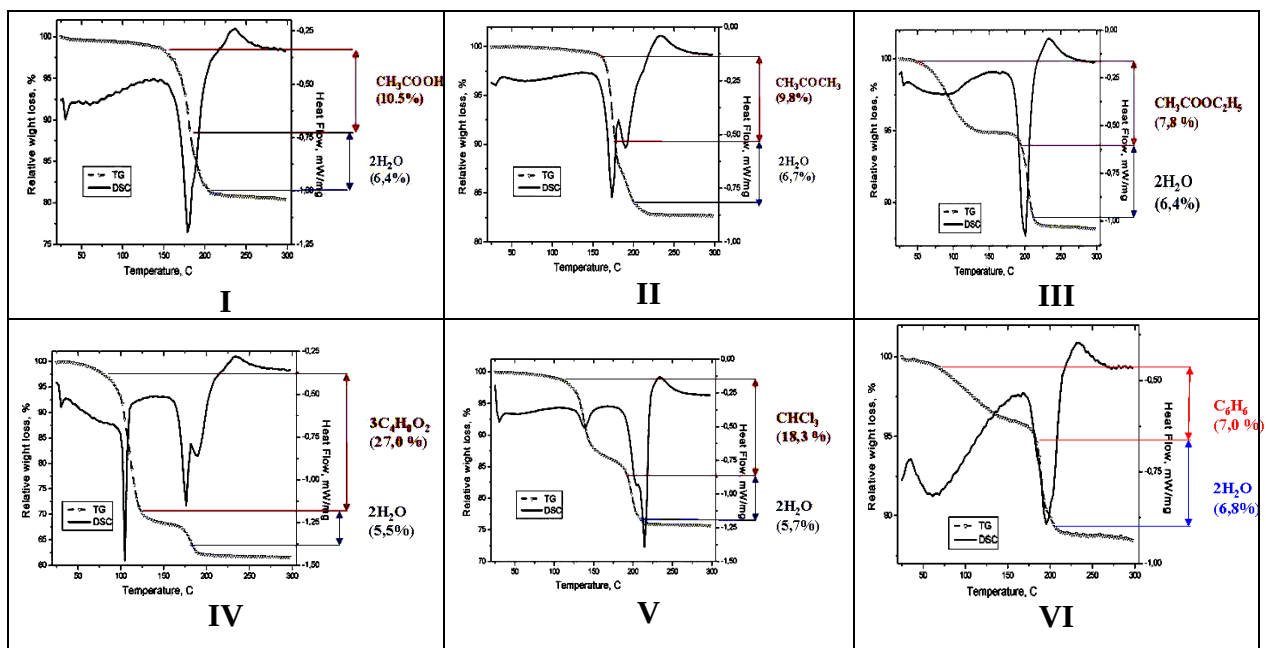


Бу ерда **H** (Host) – мезбон; **G** (Guest) – меҳмон;

m – мезбон молекулаларининг сони; **n** - меҳмон молекулаларининг сони.

Гп кристалл шаклларида **m** =1, 2, 3; **n** =1, 2, 3, 4, 5 бўлиб ўзгаради.

Госсиполни суюқ меҳмон молекулалар билан клатратларининг барқарорлиги. Гп ни суюқ меҳмон молекулалар билан клатратларининг барқарорлигини аниқлаш мақсадида 6 та турли типдаги клатратлари танлаб олинди: Н-клатратлар – сирка кислота (**I**), ацетон (**II**), этилацетат (**III**) ва оддий клатратлар – 1,4-диоксан (**IV**), хлороформ (**V**), бензол (**VI**) (1-расм). Н-клатратлар оддий клатратларга нисбатан барқарордир. Таҳлил қилинган клатратларнинг барқарорлиги қуйидаги тартибда камайиб боради: **I→II→V→IV→VI→III**. Биринчи икки клатратда десольватация ва эриш бир вақтда амалга ошгани учун полиморф ҳосил бўлиши кузатилмайди. Қолган клатратларда полиморф ҳосил бўлишининг бошланғич ҳарорати қуйидагича: **V** – 125°C, **IV** – 100°C, **VI** – 55°C, **III** – 50°C.

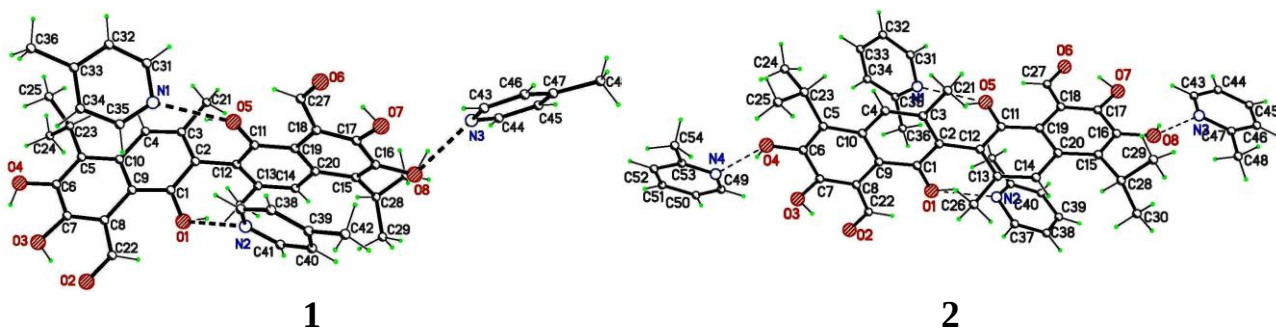


1-расм. Клатратлар I, II, III, IV, V, VI нинг 25-300 °C ҳарорат оралиғида ТГ-ДСК диаграммалари

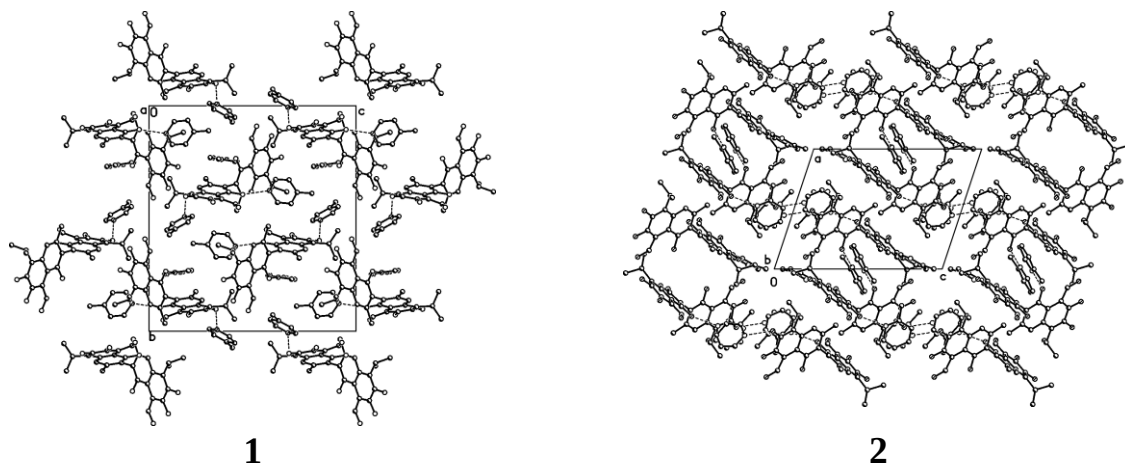
Шундай қилиб, ўрганилган кристалл шаклларда меҳмон молекулалар десольватацияси кристалл тузилишига боғлиқ ҳолда турлича содир бўлади, 212°Сда Гп диангидрогоссиполга (ДАГп) тўлиқ ўтади.

Госсиполни азот тутган суюқ моддаларнинг 2 вакили - 4-пиколин (1) ва 2-пиколин (2) билан сольватлари. Гп ни 4-пиколин (1) ва 2-пиколин (2) билан сольватлари олинди ва тавсифланди. (1) учун синтез реакцияси куйидагича ифодаланади: $\text{H} + 3\text{G} = \text{HG}_3$; (2) учун эса: $\text{H} + 4\text{G} = \text{HG}_4$. Сольват (1) кристалларида Гп:4-пиколин 1:3 моляр нисбатда бўлиб, $P2_1/c$ фазовий гуруҳида кристалланади. Бу кристалл структураси (2-расм) Гп ва сольват молекулаларининг ўзаро жойлашиши Гп пиридин билан трисольватига изотузилишга эга эканлиги маълум бўлди. (2) кристаллари Гп:2-пиколин 1:4 моляр нисбатда бўлиб, $P-1$ фазовий гуруҳида кристалланади. Гп молекуласи битта умумий позицияни эгаллайди, меҳмон молекулалар сони эса – 4 тага тенг (2-расм).

Гп нинг ички молекуляр водород боғлари системаси трисольват структурасида О8-Н гидроксил гуруҳининг молекулалараро Н-боғларида қатнашганлиги сабабли ўзгаришга учрайди. (1) нинг структурасида Гп молекулалари молекулалараро Н-боғ О4-Н...О8-Н орқали [201] бир ўлчамли чексиз занжирларга бирикади. Гп О1-Н ва О5-Н гидроксил гуруҳлари 4-пиколин молекулалари билан Н-боғ ҳосил қилади. Умуман структура қатлам типига тааллуқлидир. Меҳмон молекулалар қатламлараро фазони эгаллайди (3-расм). (2) структурада «меzbон-меzbон» молекулалараро Н-боғлар мавжуд эмас ва ҳар бир Гп молекуласи О1-Н, О4-Н, О5-Н ва О8-Н гидроксил гуруҳлари 4та 2-пиколин молекуласи Н-боғлар орқали бирикиб 0-ўлчамли ассоциат ҳосил қилади. 0-ўлчамли ассоциатлар тахланишидан тетрасольват кристалл структураси ҳосил бўлади. Структурада a ва b ўқлар бўйлаб йўналган кесишувчи каналларда сольват молекулалари жойлашади (3-расм).



2-расм. 1 ва 2 структуралар молекулаларидаги атомларнинг тартиби

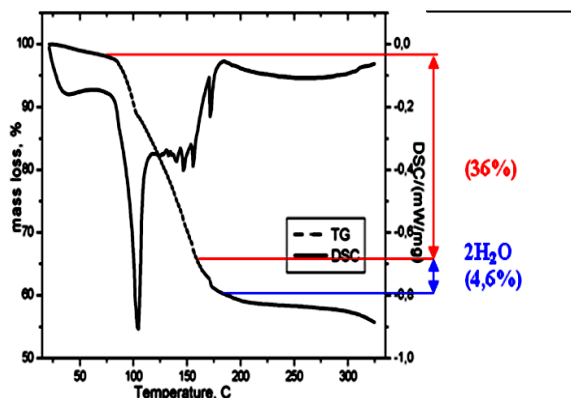


3-расм. 1 ва 2 нинг кристалл структура тузилиши

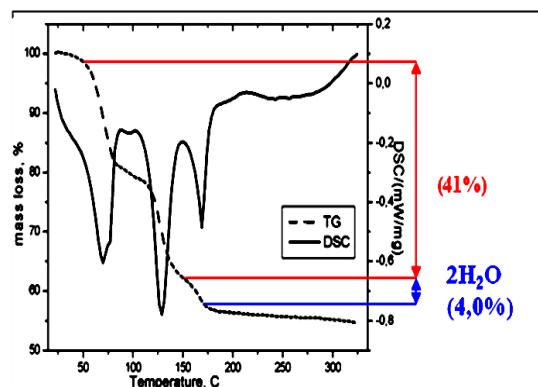
Гп:4-пиколин (1:3) сольватини термоаналитик таҳлили трисольват $\sim 80^\circ\text{C}$ ҳароратгача барқарор эканлигини кўрсатди. Аввал ($80-110^\circ\text{C}$) меҳмон молекулаларнинг учдан бир қисми ажралиб чиқади (4-расм, а). Иккинчи босқичда ($110-165^\circ\text{C}$) меҳмон молекулаларнинг қолган учдан икки қисми ажралиб чиқади. Шундай қилиб, Гп нинг 4-пиколин билан ҳосил қилган сольватининг парчаланиш реакцияси қуйидагича ифодаланади:



Гп:2-пиколин (1:4) кристалл структурасида $\sim 60^\circ\text{C}$ гача масса ўзгариши содир бўлмайди (4-расм, б). Ҳароратнинг $60-85^\circ\text{C}$ интервалида масса $\sim 21\%$ камайиши содир бўлади.



1



2

4-расм. 1 ва 2 сольватларнинг ТГ-ДСК диаграммалари

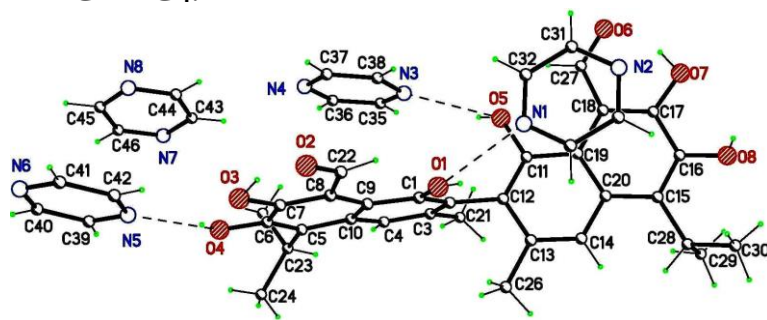
Иккинчи босқичда 2-пиколлин молекулаларининг қолган қисми ажралиб чиқади ва масса камайиши ~20%га тенг бўлди. Гп нинг 2-пиколлин билан ҳосил қилган сольватининг парчаланиши қуйидагича ифодаланади:



Шундай қилиб, Гп нинг пиколлин изомерлари билан турли типдаги сольватлар ҳосил қилиши, пиколлин изомерларидаги метил (-CH₃) гуруҳига боғлиқдир. -CH₃ гуруҳи пара-ўриндош ҳолида Гп нинг пиридин билан ҳосил қилган сольвати билан бир хил тузилишда бўлади, яъни кристалл тузулиши Н атомини -CH₃ гуруҳига алмашгани билан ўзгармайди. Изомернинг ўзгариши мезбон-меҳмон ассоциациясининг ўзгаришига олиб келади, яъни 1-ўлчамли 0-ўлчамга ўтиб, бошқа кристалл структураси ҳосил бўлади. Гп:2-пиколлин камроқ термик барқарорликка эга бўлиб, ундаги десольватация Гп:4-пиколлинга нисбатан пастрок ҳароратда бошланади, бу эса кристалл структураси топологияси билан тушунтирилади.

Госсиполнинг пиразин билан ҳосил қилган сольватининг тузилиши. Бу бўлимда 2 та азот атоми тутган пиразин молекуласини Гп билан янги типдаги аддукти таҳлил қилинади. Гп:пиразиннинг 1:4 нисбатдаги янги комплекси икки хил йўл билан олинган: а) Гп 56°С ҳароратда суюқланган пиразинда эритилиб, сўнг секин буғлатиш йўли билан; б) ДАГп ва пиразиннинг дихлорметандаги эритмасидан.

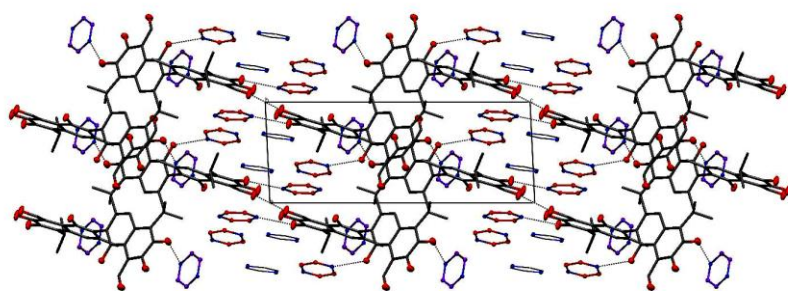
Биринчи ҳолда кристаллар Гп ва пиразиндан иборат (**кристалл I**); 2-ҳолда эса (**кристалл II**), ДАГп нинг 85% Гп га, қолган 15% моноангидрогоссиполга (МАГп) айланган. Бу Гп:пиразиннинг икки турдаги кристалларида кристалл ҳосил бўлиш реакцияси қуйидагича ифодаланади: $\text{H} + 4\text{G} = \text{HG}_4$.



5-расм. Гп нинг пиразин билан ҳосил қилган клатрати структурасида атомларнинг тартиби

Кристалл I элементар ячейкасининг асимметрик қисмида битта Гп молекуласи ва 4 та пиразин молекуласи жойлашган (5-расм). Кўрилатган кристаллда 2 та Гп молекуласи билан 2 та пиразин молекуласи O1-H...N1A ва O8-

H...N4A [$R_4^4(26)$ граф сети] Н-боғлари ёрдамида centrosymmetric ассоциат ҳосил қилади. Ҳар бир Гп молекуласига яна 2 та пиразин молекуласи Н-боғлар (O5H...N1B ва O4-H...N1D) ёрдамида боғланади. Бу ассоциатлар [101] йўналишда O3-H...O2 Н жуфт centrosymmetric боғлар ёрдамида нарвон типдаги устунлар ҳосил қилади (6-расм). Кристалл структурада бу устунлар таҳланганда b ўк йўналишида кўндаланг кесими $\sim 3,5 \times 9 \text{ \AA}^2$ бўлган каналлар ҳосил қилади. Бу каналлар элементар ячейка ҳажмининг 32% ташкил қилиб, $661 \text{ \AA}^3$ га тенг. Меҳмон молекулаларининг уч типи (2 типи Н-боғланган) бу каналларда жойлашади.

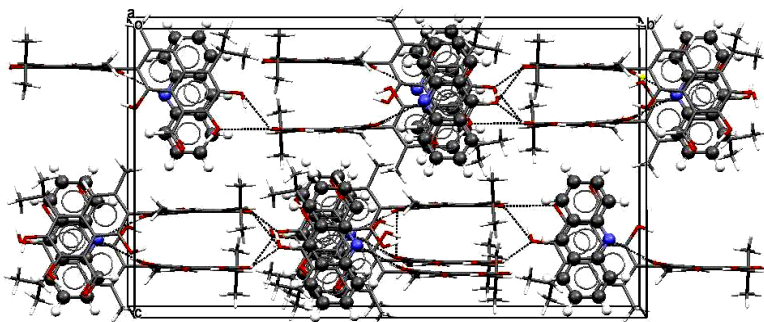


6-расм. Гп:пиразин клатратининг кристалл тузилиши

Шундай қилиб, мезбон молекулалари таҳланишидан ўзаро кесишувчи [100] йўналишдаги кенг ва [010] йўналишдаги тор каналлар ҳосил бўлади. Пиразин молекулалари бу каналларда жойлашади. II кристалл

структура I билан изотузилишга эга, аммо МАГп молекулалари Гп молекулаларига изоморф тарзда алмашинади, натижада меҳмон-мезбон системаси аралаш мезбон каркаси билан характерланади.

Госсиполнинг акридин билан ҳосил қилган комплексининг тузилиши. Гп ва акридиннинг дихлорметандаги 1:1 моляр нисбатдаги эритмасидаги кристалланиш жараёнида мезбон:меҳмон 2:1 моляр нисбатдаги Гп:акридин комплекси ҳосил бўлди. Гп молекуласи умумий позицияда, меҳмон молекула эса 2-тартибли ўқда жойлашади. Кристаллда мезбон молекулаларининг жойлашиши бу кристаллнинг ўнлаб Гп клатратлари кирган «этилацетат изоморф гуруҳи»га тегишли эканлигини кўрсатди. Бу клатрат тузилишида ҳам центросимметрик димер йўқлиги аниқланди (7-расм). Молекулалараро «мезбон-мезбон» турдаги Н-боғларда Н-боғ ҳосил қилишга мойил бўлган 8 та кутбли функционал гуруҳлардан фақат иккитасигина (О4-Н ва О8-Н) қатнашади. Гп молекулалари тўртта Н-боғлар воситасида ($R^4_4(8)$ халқа ҳосил қилувчи) *ab* текисликга параллел биқатламларга бирикади.



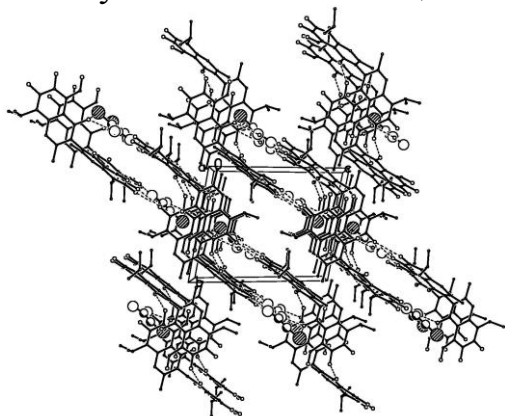
7-расм. Гпнинг акридин билан ҳосил қилган клатратининг кристалл тузилиши

Кўрилаётган клатратларнинг хусусияти шундан иборатки, ҳар бир биқатлам бир хил (*R* ёки *S*) хиралликга эга. Бу қатламлар кристалл тузилишида ўзаро навбатма-навбат таҳланади. Таҳланишда ҳосил бўлган бўшлиқларда меҳмон (акридин) молекулалар

жойлашади. Меҳмон молекуланинг азот атоми иккита Гп молекуласининг О5-Н группаси учун бифуркат (иккиланган) акцептор сифатида бўлади. Бу Н-боғ анча кучсиз боғ бўлса ҳам ($3,175(2)\text{\AA}$, $140(2)^\circ$), бундан ташқари меҳмон молекуланинг бўшлиқдаги қўшимча стабилизацияси Гп ва акридин молекулалари нафтил ядроларнинг стекинг-ўзаро таъсирлари ҳисобига амалга ошади. Биқатламлар сирти гидрофоб бўлгани учун қўшни биқатламлар ўзаро таъсир ван-дер-ваальс характерга эга бўлади (7-расм).

Шундай қилиб, ил бор Гп нинг ҳалқали молекула – акридин билан «этилацетат изоморф гуруҳи» га тегишли клатрати олинди. Юқорида

келтирилган клатратлар каби, битта протон-акцептор хоссали азот атомига эга бўлган акридин молекуласи 2-тартибли ўқда жойлашиб, 2та мезбон молекуласи билан Н-боғ ҳосил қилади.



8-расм. Гп нинг монохлорсирка кислотаси билан ҳосил қилган клатратининг кристалл тузилиши

Гп нинг монохлор сирка кислотаси билан ҳосил қилган клатратининг тузилиши. Маълумки, Гп органик кислоталарнинг қуйи гомологлари (чумоли, сирка, пропион, мой кислоталари) билан изотузилишли клатратлар ҳосил қилади. Монохлорсирка кислотасида эса сирка кислотадаги метил гурухининг битта Н атоми хлор атоми билан ўрин алмашганда Гп монохлор сирка кислотаси билан бошқа типдаги клатратни ҳосил қилади. Гп молекулалари жуфт О5-Н...О3 Н-боғлари воситасида centrosymmetric димерларга бирлашган. Димерлар О8-Н...О4 Н-боғи ёрдамида [011] йўналишга параллел

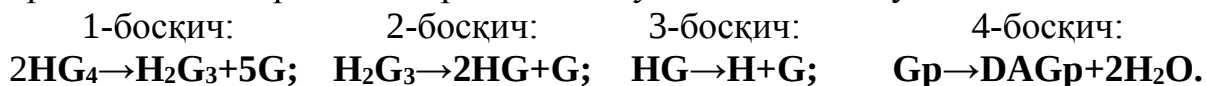
трансляция воситасида устунларга бирлашади (8-расм). Меҳмон молекулалар – монохлорсирка кислотасини тўлдириш фактори 0,82 га тенг бўлиб, қолган қисми (0,18) тўлади, яъни монохлорсирка кислотаси молекулалари кристаллда доминант меҳмондир. Меҳмон молекула устунлар орасидаги чуқурликларни тўлдириб икки турдаги Н-боғлар (О1-Н...О10 (2-х, 2-у, 1-з) ва О9-Н...О6) воситасида иккита Гп молекуласи билан боғланади. Рентген структура таҳлили Гп нинг монохлорсирка кислотаси билан ҳосил қилган клатрати, унинг «ацетон катори» гуруҳига тегишли эканлигини кўрсатди. Демак, Н атомининг хлор атомига алмашиши структура ўзгаришига, яъни бир изотузилиш гуруҳидан бошқасига ўтишига сабаб бўлади.

Госсиполнинг қаттиқ меҳмон компонентлар билан ҳосил қилган клатратларини термик барқарорлиги. Бу бўлимда Гп нинг акридин ва пиразин билан ҳосил қилган клатратларини термоаналитик таҳлили натижалари баён қилинган.

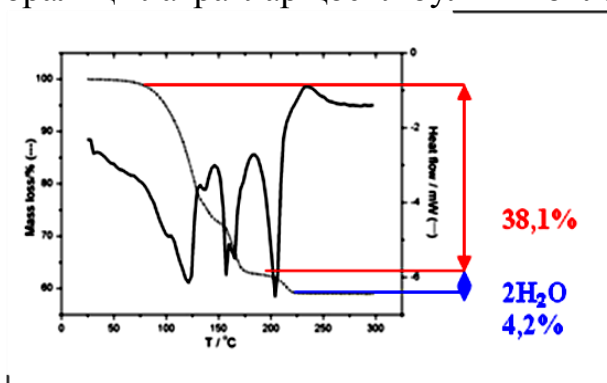
Госсиполнинг акридин билан клатрати. ТГ-ДСК чизиқлари бу комплекснинг 100°C ҳароратгача барқарор эканлигидан далолат беради. Ҳароратнинг 100- 200°C интервалида намунанинг масса улуши камайиши (~12%) кузатилади. Бу жараёнга мос эндотермик чўққи 149°C, минимуми эса 166°C ҳароратга тўғри келади. Бу эса 2 та жараёни: Гп дан 2 моль сув ажралиб, Гп ни ДАГп га ўтиши ва меҳмон компонент акридиннинг ($T_{эриш.}=110^{\circ}\text{C}$) кристаллдан ажралишини ўз ичига олади. Демак, биринчи босқичда (100 – 200°C) Гп дан 2 молекула сувнинг ажралиши ва акридиннинг сублимация жараёни бошланади, 2-босқичда (200 -330°C) эса акридиннинг бўғланиши давом этади ва шунинг учун ТГ-чизиқ платога чикмайди.

Госсиполнинг пиразин билан клатрати. Гп:пиразин (1:4) кристалл фазасининг термоаналитик таҳлили рентген таҳлилига тўла мослигини

кўрсатди. Кристалл фазадан меҳмон молекулаларнинг ажралиб чиқиши уч босқичда содир бўлади: 1-босқичда (75-135°C) Гп:пиразин 1:4 моляр нисбатдаги комплекси Гп:пиразин 1:1,5 моляр нисбатдаги клатратга айланади, 2-босқичда (135-150°C) эса Гп:пиразин 1:1 моляр нисбатдаги комплексга ўтади, 3-босқичда эса мазкур комплекснинг тоза Гп фазасига ўтиши кузатилади. 4-босқичда (190-230°C) Гп дан 2 молекула сув ажралиб чиқиши натижасида ДАГп ҳосил бўлади (9-расм). Шундай қилиб, кристаллнинг парчаланиш реакцияси қуйидаги схема бўйича амалга ошади:



Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, Гп нинг қаттиқ меҳмон моддалар билан клатратлари парчаланганда, бу жараён кўп босқичли ва мураккаб, оралиқ клатратлар ҳосил бўлиши билан характерланади.



9-расм. Гп:пиразин (1:4)

комплексининг ТГ-ДСК диаграммаси моддаларни ютиши ёрдамида Гп клатратларининг ҳосил бўлиши мумкинми? Ва бу жараён ташки муҳит, хусусан ҳароратга боғлиқми? Бу ҳолдаги фаза ўтишларда олдиндан маълум эритмалардан олинган клатратлар ҳосил бўладими ёки янги клатратларми? Бу саволларга жавоб топиш учун Гп полиморфлари Р1, Р2, Р3 ва Р4 ни хона ва 50°C ҳароратда пиразин, нафталин ва бензохинон буғларини ютиш жараёни ўрганилди.

Гп нинг барча полиморфларини маълум услубларда эритиш ва кристалл намуналарни олиш жараёнларида ультра тўлқинли товуш ваннасида фойдаланилди. Ультра тўлқинли товуш ваннасининг қўлланилиши бир фазали ўлчовга эга бўлган заррачалар олишга имкон беради. Осон учувчан моддалар буғларининг таъсири аниқ ҳароратда бир неча кун давомида амалга оширилди. Шундан сўнг намуналар электрон тарозида тортилиб, модданинг дастлабки массаси ортган ҳолда ТГ-ДСК усул ёрдамида термоаналитик таҳлил қилинди.

Термоаналитик таҳлил натижасида, Р2 полиморфи хона ҳароратида пиразин буғлари таъсири остида Гп:пиразин 2:3,5 моляр нисбатдаги клатрат ҳосил қилганлиги аниқланди. Ҳароратнинг 80-140°C оралиғида ДСК чизиғининг 1-чўққиси (~114,1°C) янги фаза Гп:пиразин 1:0,5 моляр нисбатдаги комплекси ҳосил бўлганида содир бўлса, 2-чўққи (140°C) тоза полиморфга ўтганлигини кўрсатади. Охириги чўққи (200,3°C) эса Гп нинг

Пиразин, нафталин ва бензохинон буғларининг ютилиш жараёнида госсипол клатратларини ҳосил бўлиш. Маълумки, Гп полиморфларини олиш унинг клатратларини десольватация қилиш билан амалга оширилади. Шу муносабат билан савол туғиладики, тескари жараён –

Гп полиморфларининг осон учувчан

ДАГп га айланганини кўрсатади. Р3 полиморфи хона ҳароратида пиразин буғларининг таъсиридан янги кристалл фаза - Гп:пиразин 1:3 моляр нисбатдаги кристалл шакли ҳосил қилади. ДСК чизиғида учта эндотермик чўкки кузатилади: 1-чўкки ($\sim 122,7^{\circ}\text{C}$) Гп:пиразин 2:1 моляр нисбатдаги комплексиға мос келади; 2-чўкки (150°C) Гп нинг тоза полиморфининг ҳосил бўлганлигини кўрсатади; ҳароратнинг $175\text{--}210^{\circ}\text{C}$ интервалидаги охириги чўкки эса ($181,1^{\circ}\text{C}$) ДАГп ҳосил бўлганлигидан дарак беради. Хона ҳароратида Р4 полиморфига пиразин буғлари таъсиридан Гп:пиразин 2:5 моляр нисбатдаги клатрат ҳосил бўлади. Бу клатратнинг ДСК-чизиқлари 1-эндотермик чўккида ($\sim 117,6^{\circ}\text{C}$) Гп нинг тоза полиморфи ҳосил бўлганлигини кўрсатса, 2-чўкки ($182,3^{\circ}\text{C}$) Гп ни ДАГп га айланганлигини кўрсатади.

Таъкидлаш жоизки, 50°C ҳароратда Р2, Р3 ва Р4 полиморфларининг пиразин буғларини ютиши бир хил кечиб, Гп:пиразин 1:4 моляр нисбатдаги бир хил типдаги клатрат ҳосил бўлади. ДСК чизиғининг $60\text{--}135^{\circ}\text{C}$ интервалида 1-чўкки ($\sim 101,4^{\circ}\text{C}$) Гп:пиразин 1:2 моляр нисбатдаги ҳосил бўлганлигини тасдиқласа, 2-чўкки ($123,56^{\circ}\text{C}$) Р2, Р3, Р4:пиразин 1:1 моляр нисбатдаги комплекси ҳосил бўлганлигини кўрсатади; 3-чўкки ($153,2^{\circ}\text{C}$) эса клатратнинг тоза Гп полиморфига ўтишиға мос келади. Охириги чўкки ($181,1^{\circ}\text{C}$) Гп нинг ДАГп га айланишиға тўғри келади. Шу билан бирга ТГ-ДСК диаграммалари ва дифрактограммалар бу клатратнинг Гп нинг пиразиндаги эритмасидан олинган Гп:пиразин 1:4 моляр нисбатдаги клатрати билан бир хил эмас эканлигини кўрсатди. Қизиқарли томони шундаки, ҳар икки ҳолда ҳам Гп:пиразиннинг моляр нисбати 1:4 га тенг. Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, Гп полиморфларининг пиразин билан адсорбцияси натижасида 5 турдаги клатрат ҳосил бўлди. Булардан 3 таси 2:3,5, 1:3 ва 2:5 моляр нисбатдаги клатратлар бўлиб, уларнинг псевдополиморф модификациялари пиразин буғларини хона ҳароратида ютилишидан ҳосил бўлган. Тўртинчи тур клатрат (1:4) 50°C ҳароратда пиразинни ютилишидан ва бешинчи тур клатрат (1:4) эса 56°C ҳароратда суюқланган пиразинда Гп ни эришидан ҳосил бўлган.

Нафталин ва бензохинон адсорбциясини ўрганиш учун Гп нинг барқарор бўлмаган клатратлари десольватациясидан ҳосил бўлган Р2, Р3, Р4 полиморфлари танлаб олинди. Тажриба хона ва $+50^{\circ}\text{C}$ ҳароратда олиб борилди. Гп полиморфларининг тегишли моддалар буғларини ютганлиги, полиморф массасини ортиши ва рентгенофазавий дифрактограммалардаги ўзгаришларға қараб аниқланди. Текширишлар Гп нинг барча полиморфлари нафталин ва бензохинон моддалари буғларини хона ҳароратида ютилишидан дастлабки полиморфлар массасининг ва дифрактограммаларнинг ўзгармаганлигини кўрсатди. 50°C ҳароратда эса нафталин буғларини Гп нинг барча полиморфларига адсорбцияси кузатилди. Р2 полиморфдан ҳосил бўлган янги фазада ТГ-ДСК диаграммадан Гп:нафталин моляр нисбати 4:1 эканлиги аниқланди. Бу комплекс тахминан 140°C гача барқарордир. $140\text{--}180^{\circ}\text{C}$ диапазонда нафталиннинг ажралиб чиқиши, 180°C да эса суюқланиш,

кейин Гп ни ДАГп га айланиши кузатилади. Р2 полиморфига 50°C да нафталиннинг адсорбцияси куйидагича ифодаланади: $4H+G=H_4G$.

Р3 полиморфидан олинган янги фазада Гп:нафталин 2:1 моляр нисбатга тенгдир. ТГ-ДСК диаграммаси бу фазанинг эриш ҳарорати ~189°C гача барқарорлигини кўрсатди. Ютилган нафталин эриш жараёнида ажралиб чиқади, ҳароратнинг янада ортиши Гп нинг ДАГп га айланишига олиб келади. Р3 полиморфини 50°C да нафталин ютилиши куйидаги формулада акс этади: $2H+G=H_2G$. Р4 полиморфига нафталин ютилишидан ҳосил бўлган кристалл фазада ҳам Гп:нафталин 2:1 моляр нисбатгага тенгдир. Гп полиморфларига бензохинон буғларининг ютилиш жараёни хона ҳарорати ҳамда 50°C ҳароратда олиб борилди. Икки ҳолатда ҳам бензохинон буғларининг ютилиш жараёни кузатилмади, яъни намуналарнинг массалари ва рентгенофазавий дифрактограммаларда ўзгариш кузатилмади.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, нафталин ва бензохинон буғларининг Гп полиморфлари билан ўзаро таъсири 20°C ва 50°C ҳароратларда ўрганилганда, фақат 50°C ҳароратда Гп нинг нафталин билан клатрати ҳосил бўлиши аниқланди. Бу ҳолда ҳар сафар танланган полиморф учун специфик бўлган янги клатрат ҳосил бўлди. Бензохинон молекуласининг ўлчами нафталинникидан кичикроқ бўлса ҳам, унинг адсорбцияси кузатилмади. Эҳтимол, Гп полиморфларининг кристалл панжараси бензохинон молекулаларида гидрофил гуруҳлар борлиги сабабли қабул қила олмайди. Ютилишда меҳмон молекулалар учун гидрофоб бўшлиқлар осонроқ ҳосил бўлади.

Госсипол клатратларини қаттиқ фаза усулида олиниши. Янги кристалл фазалар олишнинг умуман янги усули – қаттиқ фаза усулини синаб кўришни, Гп полиморфлари кукунини бензохинон ёки нафталин кукуни билан бирга механик аралаштириш, яъни эзғилаш усули билан олиб борилди. Олинган аралашмалар хона ҳароратида ва 50°Cда 7 кун давомида сақланиб, кейин уларнинг рентгенофазавий дифрактограммаси ва ТГ-ДСК усули ёрдамида термоаналитик таҳлил қилинди.

Термоаналитик таҳлил натижасида, барча ўрганилган намуналарда дастлабки фазалардан фарқли янги кристалл фазалар ҳосил бўлганлиги кузатилди. Бензохиноннинг Р2 полиморфига хона ҳароратида диффузияси ўрганилганда, у Гп:бензохинон 4:1 моляр нисбатдаги шаклига ўтиб, парчаланиш ҳарорати 139,7°C га камаяди (Р2 полиморф учун 178°C). Р3 полиморфи учун эса парчаланиш ҳарорати 162°C га тенг бўлган янги Гп:бензохинон 8:1 моляр нисбатдаги клатрати ҳосил бўлиши кузатилди. Р4 полиморфи учун, парчаланиш ҳароратининг бошланиши 181,1°C га тенг бўлган Гп:бензохинон 4:1 моляр нисбатдаги янги шаклига ўтиши кузатилади. 50°C да Гп нинг ҳар уч полиморфи кристалл панжарасига бензохинон молекулаларининг диффузиясида ҳам Гп нинг бензохинон билан янги клатратлари ҳосил бўлиш кузатилади. Р2 ва Р3 полиморфлари билан олинган кристалл фазаларда Гп:бензохинон моляр нисбати 4:1 га тенг бўлиб, парчаланиш ҳарорати 115,3°C гача камаяди, 2-эндотермик чўкки парчаланиш

сифатида 162°C да кузатилади. Р4 полиморфда бу нисбат 2:1 га тенг бўлиб, парчаланиш ҳарорати 125,4°C га тенг. Демак, Гп нинг Р2, Р3 ва Р4 полиморфларини хона ва 50°C ҳароратда бензохинон молекуласини диффузияси натижасида, ҳар хил типдаги ўзига хос клатратлар ҳосил бўлади, 50°C да хона ҳароратига нисбатан меҳмон молекулалари ҳиссасининг ўсиш тенденцияси кузатилди.

Хона ҳароратида Р2, Р3 ва Р4 полиморфларига нафталин диффузияси натижасида янги фазаларнинг ҳосил бўлиши бошқача содир бўлди. Р2 полиморф билан ҳосил бўлган янги фазада Гп:нафталин моляр нисбати 2:1 бўлиб, нафталин молекулалари ~151,5°C ҳароратда ажралиб чиқади, 2-чўкки 163,5°C ДАГп нинг ҳосил бўлишига мос келади. Нафталиннинг Р3 полиморфига диффузиясида Гп:нафталин 3:1 моляр нисбатдаги янги фаза ҳосил бўлиб, нафталиннинг кристалл фазадан ажралиши ва ДАГп ҳосил бўлиш реакцияси бир хил ҳароратда (169°C) бирга қўшилиб содир бўлади. Р4 полиморфда эса Гп:нафталин 4:1 моляр нисбатдаги янги фаза ҳосил бўлиб, нафталиннинг ажралиши ва ДАГп ҳосил бўлиши юқори ҳароратда кечади. Нафталиннинг Р2, Р3 ва Р4 полиморфларга 50°C да диффузиясида ҳам янги фазалар ҳосил бўлиши кузатилди. Р2 ва Р3 полиморфлардан Р2,Р3:нафталин 2:1 моляр нисбатдаги, Р4 да эса 4:1 моляр нисбатдаги фазалар ҳосил бўлди.

Демак, бензохинон ва нафталиннинг Гп полиморфларига диффузияси кузатилганда, Гп нинг дастлабки полиморфларини тузилишига боғлиқ ҳолда турли таркибли ва турли тузилишли клатратлар ҳосил бўлар экан.

Госсиполнинг кристалл шакллари биологик хоссалари. Гп нинг кристалл шакллари заҳарлилик даражаси унинг полиморф шаклларига боғлиқ ҳолда ўзгаришини аниқлаш мақсадида, моддалар бир хил дисперс ҳолатга келтирилди ва организмга бир хил инъекция йўли билан киритилди. Бу тажрибалар учун Гп полиморфлари - Р1, Р2, Р3, Р4, ҳамда Гп нинг сирка кислотаси билан клатрати (ГУК) танлаб олинди. Тажрибалар оқ сичқонлар ва оқ каламушлар (сичқонлар – 20-25 г, каламушлар – 120-180 г) билан олиб борилди. Ҳар бир тажриба учун 5 тадан ҳайвон ишлатилди. Тажриба натижалари Р2 полиморфини энг юқори заҳарлиликка (ЛД₅₀) эга эканлигини кўрсатди. Энг кам заҳарлилик (ЛД₅₀) Р1 полиморфи ва ГУК да аниқланди. Заҳарлиликнинг бундай фарқ қилиши Гп полиморфларини кристалл тузилишига боғлиқ эканлигидан далолатдир. Ҳайвонларда заҳарлиликнинг юқори ЛД₅₀ (Р2) ва қуйи ЛД₅₀ (Р1 и ГУК) орасидаги фарқ 8-9 баробарни ташкил қилди.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, 3-6 кунда ҳайвонлар ўлимини бошланиши кузатилди, тегишли моддаларнинг асосан гепато-, нефро- ва кардиотоксик таъсир қилиши ва бу моддаларнинг ҳайвон организмга туғридан-туғри таъсир этмасдан, балки уларнинг паренхиматоз органларига зарар келтириши аниқланди.

Госсипол ва унинг клатратларини Verticillium dahlia ва Alternaria alternata замбуруғларига қарши фаоллигини ўрганиш. Гп ва унинг бир нечта клатратларини фитопатоген *Verticillium dahlia* ва *Alternaria alternata*

грибларга қарши фаоллиги ўрганилди. Микробиологик тажрибалар Гп ва унинг 4-пиколин, 2-пиколин, акридин, пиразин ва моноклор сирка кислотаси билан ҳосил қилган клатратларини 0,30 ва 0,60 мг/мл концентрацияларида олиб борилди. Моддаларнинг фунгицид фаоллиги Бухоро вилояти шўрланган ерларда касалланган ғўза ўсимлигидан ажратиб олинган *Verticillium dahliae* ва *Alternaria alternata* замбуруғларда кўрилди.

Тажриба натижалари шуни кўрастдики, Гп ва унинг тегишли клатратлари *Verticillium dahliae* ва *Alternaria alternata* замбуруғларига нисбатан фунгицид фаолликни намоён қилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Госсиполнинг кенг қўлланиладиган органик эритувчилар билан ҳосил қилган клатратларининг термик таҳлили амалга оширилди. Госсиполнинг ўрганилган кристалл шаклларида меҳмон молекулаларнинг десольватацияси кристалл структурага боғлиқ равишда турлича содир бўлиши кўрсатиб берилди.

2. Госсиполнинг 2-пиколин ва 4-пиколин билан сольватлари кристалл ва молекуляр тузилиши РСТ усули билан аниқланди. Госсипол 4-пиколин билан трисольват, 2-пиколин билан тетрасольват ҳосил қилиши кўрсатиб берилди. Изомернинг ўзгариши мезбон-меҳмон ассоциациясининг 1-ўлчамлидан 0-ўлчамлига ўзгаришига ва бунга мос равишда бошқа кристалл структураси ҳосил бўлишига олиб келади. Трисольват ва тетрасольватларнинг термик таҳлили натижасида, уларнинг термик парчаланиши давомида дисольватлар ҳосил бўлиши аниқланди.

3. Азот тутган қаттиқ модда – акридин билан госсиполнинг клатрати олинди. Бу клатратнинг госсипол мезбон-меҳмон комплекслари этилацетат гуруҳи тузилишига изоморф эканлиги исботланди.

4. Госсипол:пиразин (1:4) сольватининг кристаллари 2 хил йўл билан: госсиполни суюлтирилган пиразинда эритиб ҳамда ДАГп ва пиразиннинг дихлорметандаги эритмасидан олинди. Кристаллда моноангидрогоссипол мавжудлиги аниқланди. ТГ-ДСК усули билан Гп:пиразин (1:4) сольватининг термик бузилишининг кўп босқичли эканлиги аниқланди.

5. Госсипол полиморфларига пиразин буғлари юттирилганда хона ҳароратида ҳар хил кристаллосольватлар, 50°C ҳароратда эса бир хил кристаллосольват ҳосил бўлиши аниқланди. Нафталин буғлари ютилишидан ҳамда нафталин ва бензохиноннинг қаттиқ фазага диффузияси натижасида Гп полиморфларидан турли Гп клатратлари олинди. Уларнинг таркиби ва барқарорлиги термик таҳлил ёрдамида аниқланди.

6. Госсипол кристалл модификацияларининг иккала жинсдаги оқ сичқонларга ва оқ каламушларга нисбатан заҳарлилиги аниқланди. Заҳарлилик даражаси Гп кристалл формаларини физик-кимёвий хоссаларига боғлиқ эканлиги кўрсатилди. Гп ва унинг клатратларининг фитопатоген *Verticillium dahliae* ва *Alternaria alternata* замбуруғларига нисбатан фунгицид фаоллиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ХОНКЕЛДИЕВА МУХАББАТ ТУРГУНОВНА

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ
КЛАТРАТОВ ГОССИПОЛА**

02.00.10 - Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам

Ташкент – 2018

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2017.1.PhD/K23

Докторская диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский(резюме)) размещен на веб-странице Научного совета <http://ss.biochem.uz> и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный консультант: **Ибрагимов Бахтиёр Туляганович**
доктор химических наук, академик

Официальные оппоненты: **Шарипов Хасан Турсопович**
доктор химических наук, профессор
Мавлянов Саидмухтор Максудович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: **Институт общей и неорганической химии**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании научного совета DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63) С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № ____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: bahrom-nur@rambler.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 г. Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года. (реестр протокола рассылки ___ от _____ 2018 года).

Ш.И.Салихов,
председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н, академик

Б.Н.Бабаев,
и.о. Ученого секретаря Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.х.н.

А.А.Ахунов,
председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней,
д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Быстрый рост в мире населения и различных заболеваний приводит к увеличению потребности в лекарственных средствах. Природные соединения и их производные являются источниками новых лекарственных препаратов. В связи с этим, всестороннее изучение их свойств представляет собой актуальную задачу сегодняшнего дня. Синтез кристаллических комплексов на основе одного из таких соединений *госсипола* — жёлтого пигмента хлопчатника, определение их термической устойчивости и активности приобретает важное значение.

Исследованиями, проведенными в научных центрах мира установлены, что госсипол и его производные имеют противовирусную, интерферон индицирующую, противоопухолевую, иммуносупрессивную и другие активности. Поскольку госсипол является субстанцией для получения лекарственных препаратов, для него важными параметрами являются: растворимость, кристалличность, полиморфная модификация и другие физические свойства, а при хранении госсипола — устойчивость и стабильность его кристаллической фазы. Это указывает на соответствие выбранной темы современным требованиям. Поэтому исследования, направленные на определение особенности строения, термического поведения, также биологической активности клатратов госсипола определяет основу для выявления закономерности «структура-свойства», что дает возможность синтеза органических соединений с идентичным строением.

В нашей стране были приняты комплексные меры по обеспечению населения фармацевтическими продуктами и достигнуты значительные результаты, в том числе на основе госсипола были созданы более десяти лекарственных препаратов такие как мазь «Мегосин», «Рагосин», «Госфен» и другие. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан поставлены задачи по улучшению дальнейшего развития фармацевтической промышленности, обеспечению населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными лекарственными препаратами и медицинскими товарами. В этом отношении изучение полиморфизма и клатратов госсипола а также их устойчивости имеет важное научно-практическое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-2647 от 31 октября 2016 года «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», ПП-2789 от 17 февраля 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Академии наук, организации, управления и финансирования научно-исследовательской деятельности», Указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 24 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему

развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – VII. «Химия, теоретические основы химической технологии, нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Ведущими учеными крупнейших научно-исследовательских центров мира R. Adams, R.C. Morris, Z.G.Wang, J.W. Jaroszewski, B. Brzezinski, J.A. Kenar, E.P. Clark, A.Л. Маркман, В.П. Ржехин изучены синтез, строение, физико-химические свойства, многообразие кристаллических форм госсипола и его производных. В трудах американского ученого M. Dowd были определены структуры нескольких кристаллических форм (+)- и (-)-госсипола. В 2017 году Кембриджский банк структурных данных содержал более 190 кристаллических структур полиморфов и комплексов госсипола и его производных.

В странах СНГ исследователи И.Ф. Ершов и его ученики используя биологические свойства госсипола и его производных, разработали несколько противовирусных препаратов, одним из которых является «кагоцель».

В нашей стране синтезом, установлением строения и изучением свойств лекарственных препаратов на основе госсипола и его производных занимаются научные школы академиков Садыкова А.С., Глушенковой А., группы профессора Далимова Д.Н., д.х.н. Хаитбаева А.Х. В 1980-х годах были начаты систематические исследования клатратов госсипола с кислородосодержащими гостевыми молекулами академиками Б.Т. Ибрагимовым, С.А. Талиповым и польским ученым M. Gdaniec. Особенность настоящей работы заключается в исследовании строения и термического поведения клатратов госсипола с азотсодержащими гостевыми молекулами, изучение поглощения паров и диффузии легколетучих гостевых молекул полиморфами госсипола, изучение их термического поведения и фазовых переходов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ, научных проектов Института Биоорганической химии ФА-ФЗ-Т-141 «Изучение механизмов клеточно-регуляторной и мембранной активности полифенольных соединений и биоцидных пептидов и исследование особенностей образования твёрдых супрамолекулярных ассоциатов на основе природных и синтетических веществ с целью создания материалов с заданными свойствами» (2008-2011), Ф7-Т048 «Исследование комплексообразования некоторых низкомолекулярных биологически активных органических соединений с универсальными клатратогенами и микроэлементами, а также их мембраноактивных свойств с целью создания новых супрамолекулярных

материалов с заданными свойствами» (2012-2016) в сфере тематики фундаментальных проектов.

Целью исследования является установление структурных особенностей и термического поведения кристаллических форм, полиморфов и клатратов госсипола.

Задачи исследования:

изучить кристаллизацию госсипола из наиболее распространенных растворителей и из бинарной смеси растворителей, установить термическую устойчивость и условия разложения;

идентифицировать полученные кристаллические формы госсипола физико-химическими и рентгенографическими методами;

определить кристаллическое и молекулярное строение сольватов и полиморфов госсипола с азотсодержащими гостевыми молекулами методом РСА; выяснить характерные особенности их строения;

исследовать новые субстанции, полученные из полиморфов госсипола при поглощении и диффузии некоторых легколетучих веществ, таких как пиразин, нафталин и бензохинон;

изучить биологические свойства кристаллических форм госсипола.

Объектами исследования являются кристаллы клатратов и полиморфов госсипола.

Предметом исследований является возможность образования различных супрамолекулярных ассоциатов в кристаллических модификациях госсипола, взаимосвязь строения кристаллов от способа их получения, физико-химические и биологические свойства.

Методы исследования: методы препаративной органической химии, ультразвуковая техника для получения однородных кристаллов, методы адсорбции, термогравиметрия и дифференциально-сканирующая калориметрия, порошковая и монокристаллическая дифрактометрия, рентгеноструктурный анализ, методы хроматографии, а также биологические методы исследования.

Научная новизна исследования:

установлены кристаллические и молекулярные структуры шести новых клатратов госсипола с 4-пиколином, 2-пиколином, акридином, пиразином, монохлоруксусной кислотой методом рентгеноструктурного анализа;

показана зависимость состава и свойств полученных клатратов госсипола из полиморфов путем поглощения паров и диффузии легколетучих веществ или твердофазным способом от кристаллического строения исходного полиморфа госсипола;

доказано образования промежуточных клатратов при термическом разложении кристаллосольватов госсипола с азотсодержащими гостевыми молекулами;

определена зависимость токсичности полиморфов госсипола от кристаллического строения полиморфов, также фунгицидная активность полученных клатратов госсипола.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

введение кристаллографических данных полученных новых 6 соединений в базу Cambridge Crystallographic Data Center дало возможность получения информации о кристаллической и молекулярной структуре, также о кристаллографических параметрах изученных соединений;

показано, что десольватация клатратов госсипола с наиболее распространенными растворителями в зависимости от кристаллической структуры происходит по разному;

установлено образование новых клатратов госсипола при сорбции и диффузии быстролетучих веществ такие как пиразин, нафталин и бензохинон;

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что полученные кристаллические формы полиморфов и клатратов госсипола были изучены современными рентгенофазовым, ТГ-ДСК методами и определены пространственное строения химических соединений РСА методом. Критерием правильности кристаллической и молекулярной структуры изученных соединений служит значение фактора достоверности (R-фактор), которые обычно находится в интервале ниже 10% (5,3%-8,6%).

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов исследования заключается в своеобразности кристаллической и молекулярной строения клатратов, также взаимосвязи между кристаллическим строением с их термическим поведением, в возможности использования госсипола как модельного вещества в качестве клатратогена для органических и природных соединений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке метода получения клатратов госсипола с растворителями и твердофазным диффузии, определение устойчивости термическом анализом, с антифунгальными действиями.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по структурным особенностям и термическому поведению клатратов госсипола:

установлено с помощью РСА строение клатратов госсипола с 4-пиколином, 2-пиколином, акридином, монохлоруксусной кислотой, пиразином, которые включены в базу Cambridge Crystallographic Data Center в Англии (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>). В результате внесённые в базу соединения используются для поиска и синтеза новых супрамолекулярных комплексов на основе природных соединений, а также для теоретических расчетов;

научные результаты об образовании новых клатратов госсипола из полиморфов путем поглощения паров и диффузии легколетучих веществ или твердофазным способом были признаны Техасским университетом A&M (справка от 4 апреля 2018 года Техасского университета A&M). Применение

этих научных результатов сделало возможным получение клатратов госсипола методами адсорбции и диффузии;

результаты изучения строения и термического поведения клатратов госсипола с азотосодержащими гостевыми молекулами, методы получения новых клатратов путем адсорбции были использованы при выполнении гранта ФА-F7-T185 «Стереохимия, метаболизм, молекулярный дизайн и механизмы взаимодействия природных соединений с биологическими мишенями» при образования клатратов биологических активных соединений и для определения их структуры (справка ФТА-02-11/1006 Агентства науки и технологии от 02 ноября 2017 года). В результате дает возможность определение образования супрамолекулярных комплексов природных и органических соединений.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований были доложены и обсуждены на 13 конференциях, в том числе на 4 международных и 9 Республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ. Из них 7 научных статей, в том числе 3 научные статьи в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 105 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 **«Супрамолекулярная химия: клатратные соединения и полиморфизм кристаллов органических веществ»** посвящена обзору литературы, в котором приведены основные определения супрамолекулярной химии, изложены краткая характеристика клатратов и их классификации, способы получения гетеромолекулярных кристаллов, полиморфизм и псевдополиморфизм органических соединений, фармацевтическое значение полиморфизма и клатратообразования. Также систематически рассмотрены и охарактеризованы образование и строение разных типов клатратов и полиморфов госсипола (Гп). Анализ литературных данных позволил обосновать цели, задачи и выбор объектов исследования настоящей работы.

Во второй главе диссертации «**Материалы, условия и современные методы исследования клатратов и полиморфов госсипола**» описана методика получения полиморфов и клатратов Гп и рентгено-дифракционного эксперимента, методика проведенных термических исследований. Приведена информация о методике выращивания монокристаллов исследуемых веществ и методах хроматографии (ТСХ, ВЭЖХ).

В третьей главе «**Структурные особенности новых кристаллов госсипола. Клатратообразование при взаимодействии твердофазного госсипола с газообразными и твердофазными гостями**» обсуждено термическое поведение клатратов Гп, полученных различными способами. Описаны и проанализированы кристаллические структуры сольватов Гп с азотосодержащими гостевыми молекулами, и токсичность некоторых кристаллических форм Гп.

В кристаллах Гп и его производных во многих случаях наблюдаются похожие структурные элементы, такие как центросимметричный димер, димеры образованные другими элементами симметрии или их комбинацией. В клатратах Гп образуются полости разной топологии: 0-мерные полости (клетки) и 1-, 2-мерные полости, образованные объединением 0-мерных полостей. В клатратной химии образование клатрата можно отнести к типу «реакции соединения», формула которой выражается следующим образом:



Здесь **H** – хозяйский компонент; **G** – гостевой компонент; **m** – число молекул хозяйского компонента; **n** – число молекул гостевого компонента. Для кристаллических форм Гп **m** = 1, 2, 3; **n** = 1, 2, 3, 4, 5.

Первой раздел «*Термическая устойчивость клатратов госсипола с жидкой гостевой компонентой*» третьей главы диссертации посвящается термической устойчивости клатратов Гп с жидкой гостевой компонентой. Для термического исследования были выбраны клатраты Гп, относящиеся к шести различным изоструктурным группам клатратов: Н-клатраты – с уксусной кислотой (**I**), ацетоном (**II**), этилацетатом (**III**) и обычные клатраты – с 1,4-диоксаном (**IV**), хлороформом (**V**), бензолом (**VI**).

ТГ-ДСК диаграммы показывают, что Н-клатраты являются более устойчивыми по сравнению с обычными клатратами Гп. Кристаллическая структура с закрытыми полостями (**VI**) раньше десольватируется, чем таковая с открытыми полостями (тубулаты (**I**, **II**) или интеркалаты (**V**)). Для изученных клатратов устойчивость уменьшается в следующем порядке: **I**→**II**→**V**→**IV**→**VI**→**III**. Итак, в случае первых двух клатратов образование полиморфа не наблюдается, а десольватация и плавление происходят одновременно. Начальная температура образования полиморфов следующая: **V** – 125°C, **IV** – 100°C, **VI** – 55°C, **III** – 50°C. Визуальный анализ ТГ-ДСК диаграммы данных клатратов показывает, что самым подходящим из этой **III** серии для получения полиморфа является – клатрат Гп с этилацетатом.

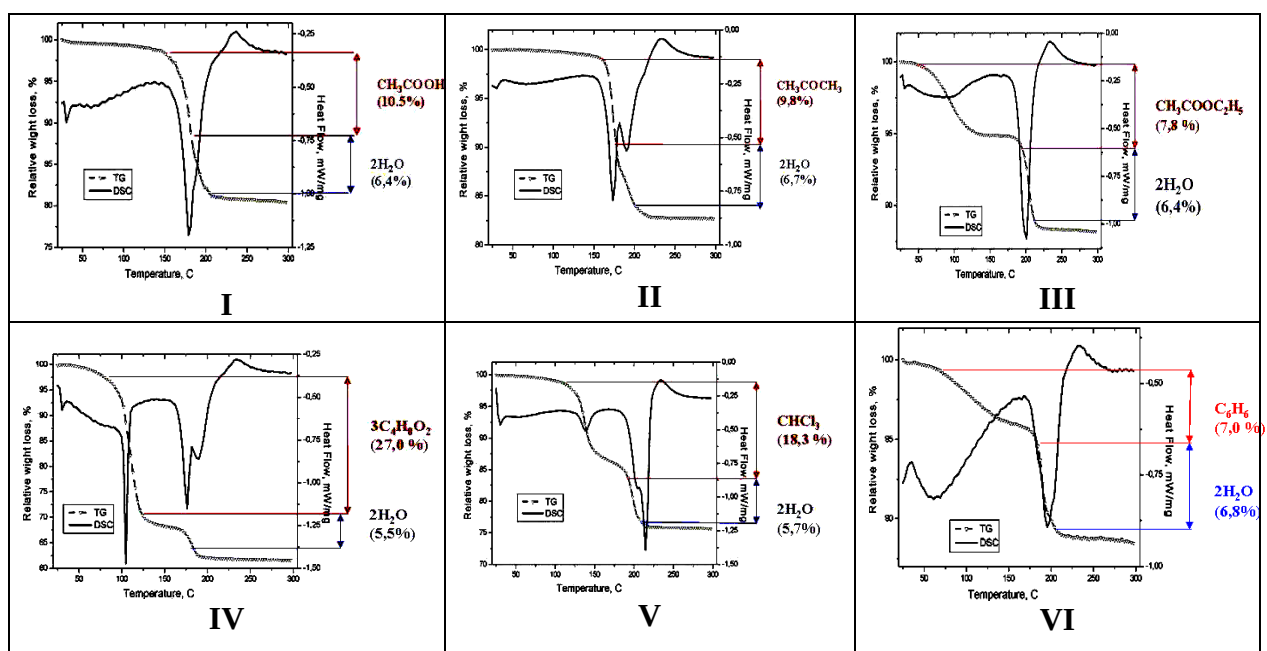


Рис. 1 ТГ/ДСК диаграмма а)- (I), б)-(II), в)-(III), г)-(IV), д)-(V), е)-(VI) в интервале температур 25-300 °C

Таким образом, в изученных кристаллических формах Гп десольватация гостевых молекул происходит по-разному в зависимости от кристаллической структуры.

Во втором разделе «Строение и термическое поведение сольватов госсипола с двумя изомерами пикolina» получены и структурно охарактеризованы сольваты Гп с двумя представителями азотсодержащих растворителей - 4-пиколином (1) и 2-пиколином (2). Для сольвата 1 реакция синтеза выражается следующим образом: $\text{H} + 3\text{G} = \text{HG}_3$; для 2: $\text{H} + 4\text{G} = \text{HG}_4$. Кристаллы сольвата (1) имеют состав 1:3 (Гп:4-пиколлин) и кристаллизуются в пространственной группе $P2_1/c$. Данная кристаллическая структура (рис. 2 а) по расположению молекул Гп и сольватных молекул изоструктурна трисольвату Гп с пиридином. Кристаллы (2) имеют состав 1:4 (Гп:2-пиколлин) и кристаллизуются в пространственной группе $P-1$. Где молекула Гп занимает одну общую позицию, а гостевые молекулы – 4 (рис. 2 б). Молекулы Гп в рассматриваемых сольватах находятся в альдегидной таутомерной форме. Геометрия сольватных молекул в соединениях 1 и 2 близка к идеальной, их разупорядочение в структурах сольватов не наблюдается.

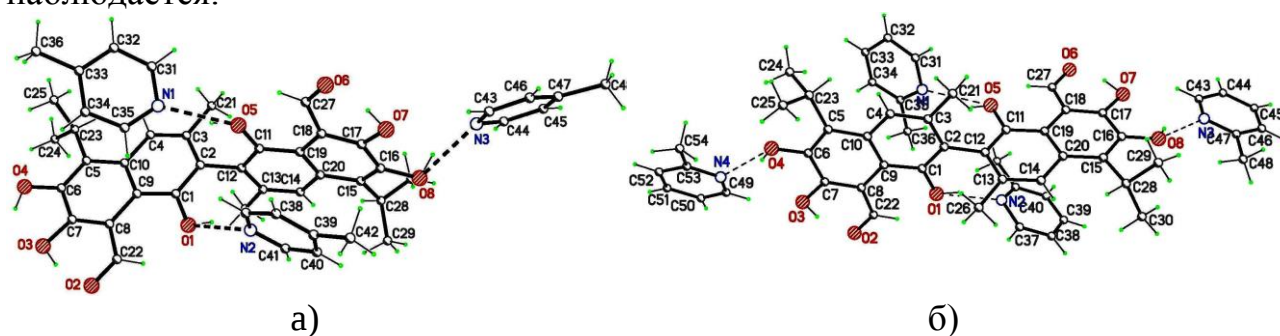


Рис. 2 Нумерация атомов в структурах (1) (а) и (2) (б)

Система внутримолекулярных Н-связей Гп в структуре трисольвата претерпевает изменения ввиду вовлечения гидроксильной группы (О8-Н) в две межмолекулярные водородные связи.

Строение сольватов характеризуется отсутствием типичных centrosymmetrical димеров, которые наблюдались во многих кристаллических структурах с участием молекул Гп. В структуре (1) молекулы Гп посредством межмолекулярной водородной связи О4-Н...О8-Н объединяются в одномерные бесконечные цепочки, идущие в направлении [20-1]. Две другие гидроксильные группы О1-Н и О5-Н молекулы Гп также водородно связаны с молекулами 4-пиколина. В целом структура относится к слоевому типу, где гостевые молекулы располагаются в межслоевом пространстве (Рис. 3).

В структуре (2) межмолекулярные Н-связи типа «хозяин-хозяин» отсутствуют и каждая молекула Гп через гидроксильные группы О1-Н, О4-Н, О5-Н и О8-Н Н-связываются с четырьмя молекулами 2-пиколина, формируя тем самым 0-мерный ассоциат. Нульмерные ассоциаты укладываются в кристаллическую структуру тетрасольвата, взаимодействие между ними чисто ван-дер-ваальсовое. В структуре имеется система пересекающихся каналов вдоль оси *a* и *b*, где и размещаются сольватные молекулы (Рис. 3).

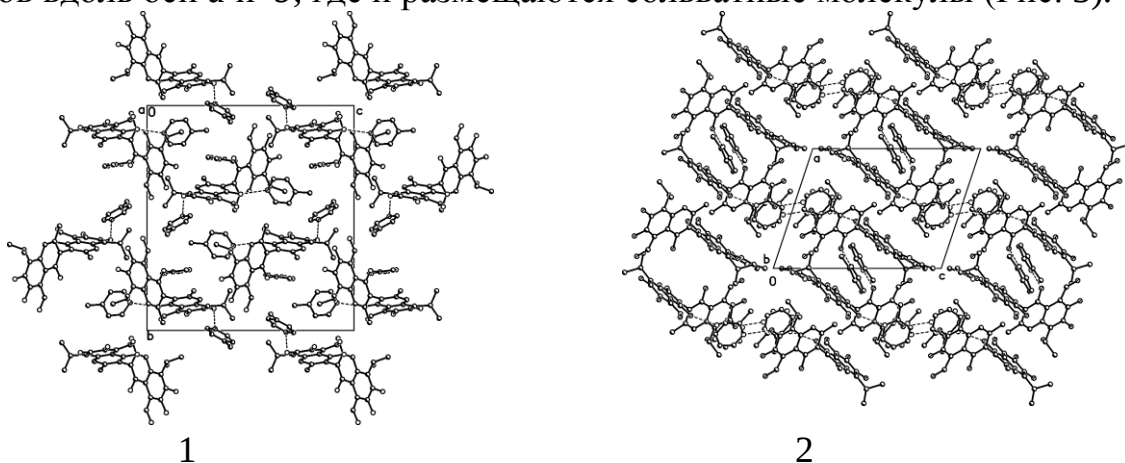
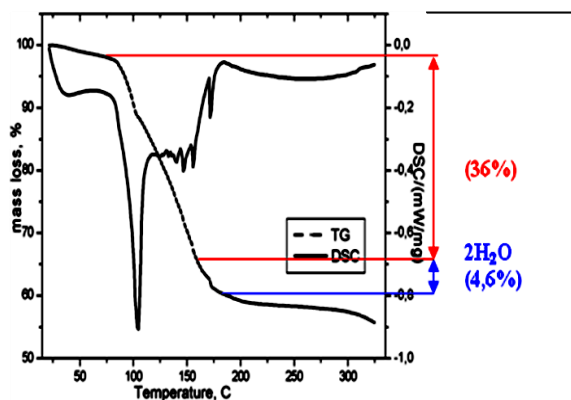


Рис. 3 Кристаллическая структура 1 и 2. Атомы водорода не приведены для ясности

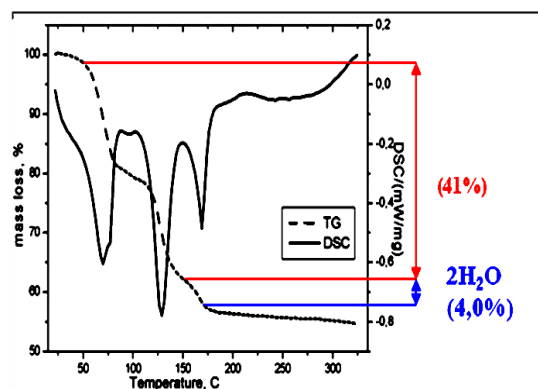
Термоаналитический эксперимент клатрата Гп:4-пиколин 1:3 показал, что до $\sim 80^\circ\text{C}$ трисольват остается стабильным. Высвобождение гостевых молекул из кристаллической фазы происходит в два этапа. Сначала ($80-110^\circ\text{C}$) высвобождается одна треть гостевых молекул (рис. 4 а). На втором этапе ($110-165^\circ\text{C}$) высвобождаются остальные две трети гостевых молекул. На третьем этапе происходит реакция разложения Гп с выделением двух молекул воды. В результате реакция разложения сольвата Гп с 4-пиколином выглядит следующим образом:



В кристаллической фазе Гп:2-пиколин 1:4 изменения веса до $\sim 60^\circ\text{C}$ не происходит (рис. 4 б). В интервале температур от 60 до 85°C наблюдается уменьшение массы образца на $\sim 21\%$. На втором этапе высвобождается



а)



б)

Рис. 4 ТГ-ДСК-кривые для трисольвата Гп с 4-пиколином (а) и тетрасольвата Гп с 2-пиколином (б)

остальная часть молекул 2-пиколина и при этом уменьшение массы образца равно ~20%. Реакции разложения Гп с образованием ДАГп соответствует эндотермический пик при 169,1°C и уменьшение массы на ~4%. Реакция разложения сольвата Гп с 2-пиколином выражается так:



В зависимости от положения метильной группы в изомерах пиколина образуются различные сольваты. Изменение изомера приводит к изменению ассоциации хозяин-гость – от одномерной к нульмерной и, соответственно, к получению другой кристаллической структуры. Соединение 2 обладает меньшей термической стабильностью - десольватация тетрасольвата Гп с 2-пиколином начинается при более низкой температуре по сравнению с трисольватом Гп с 4-пиколином, что обусловлено различием в топологии кристаллических структур.

В третьем разделе «Строение сольвата госсипола с пиразином»

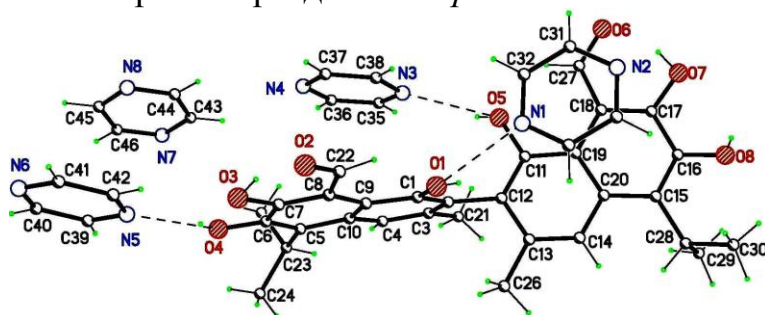


Рис. 5 Нумерацией атомов в структуре клатрата Гп с пиразином (1:4)

описывается структура нового аддукта Гп с пиразином, где молекула пиразина содержит два атома азота. Новый комплекс Гп с пиразином с соотношением 1:4 был получен двумя способами: а) из раствора Гп в пиразине при температуре

56°C при медленном упаривании; б) из раствора ДАГп в дихлорметане.

В первом случае, кристаллы состоят из Гп и пиразина (*кристалл I*); а во втором случае (*кристалл II*) 85% ДАГп превращается в Гп. Остальные представляет собой 15% моноангидрогоссипол - МАГп (продукт с несимметричной молекулой). Реакция кристаллообразования для двух кристаллов Гп:пиразин выражаются следующим образом: $\mathbf{H} + 4\mathbf{G} = \mathbf{HG_4}$.

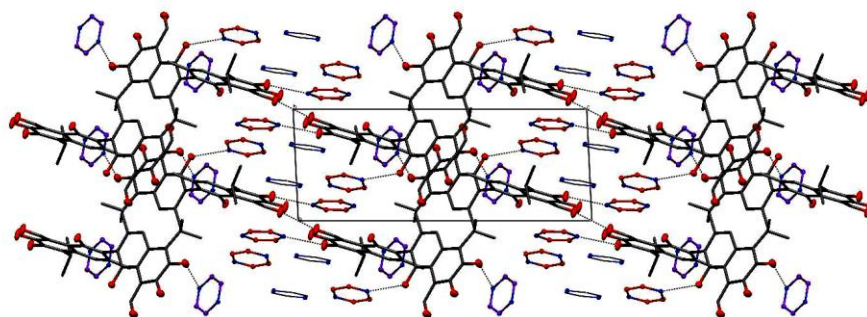


Рис. 6 Упаковка молекул в кристаллической структуре Гп:пиразин (1:4). Для ясности атомы водорода опущены

В *кристалле I* в асимметрической части элементарной ячейки локализованы одна молекула Гп и четыре молекулы пиразина. В рассматриваемой кристаллической структуре две молекулы Гп с двумя молекулами пиразина образуют centrosymmetric ассоциат с Н-связями: O1-H...N1A и O8-H...N4A [граф сеть $R_4^4(26)$]. К молекуле Гп имеется Н-связи (O5H... N1B и O4-H...N1D) еще двух молекул пиразина. Эти ассоциаты образуют колонки лестничного типа в направлении [101] с помощью centrosymmetric парных Н-связей O3-H...O2 (Рис. 6). При упаковке этих колонок в кристаллической структуре возникают каналы по направлению оси *b*, размеры поперечного сечения которых равны $\sim 3,5 \times 9 \text{ \AA}^2$. Объем этих каналов равен 32% от объема элементарной ячейки и составляет $661 \text{ \AA}^3$. Остальные три типа гостевых молекул (из них два типа с Н-связью), локализуются в этих каналах.

Хозяйские молекулы образуют широкие каналы по направлению [100] и пересекающиеся узкие каналы по направлению [010]. Молекулы пиразина локализуются в этих каналах. Кристаллическая структура **II** изоструктурна кристаллической структуре **I**, но молекулы МАГп изоморфно замещают молекул Гп. В результате система «гость-хозяин» характеризуется смешанным хозяйским каркасом. Однако, в обоих кристаллических структурах различие во взаимодействиях «хозяин-хозяин» и «хозяин-гость» несущественно. Итак, в кристаллах **II** молекулы Гп частично замещены молекулами МАГп.

В разделе «Строение комплекса госсипола с акридином» описывается получение и строение клатрата Гп с акридином. При кристаллизации смеси Гп с акридином (1:1) из раствора в хлористом метиле был получен клатрат с мольным соотношением «хозяин-гость» - 2:1. Молекула Гп располагается в общей позиции, а гостевая молекула размещена на оси второго порядка. По расположению хозяйских молекул данные кристаллы изоструктурны так называемой «этилацетатной изоморфной группе», куда относят десятки клатратов Гп.

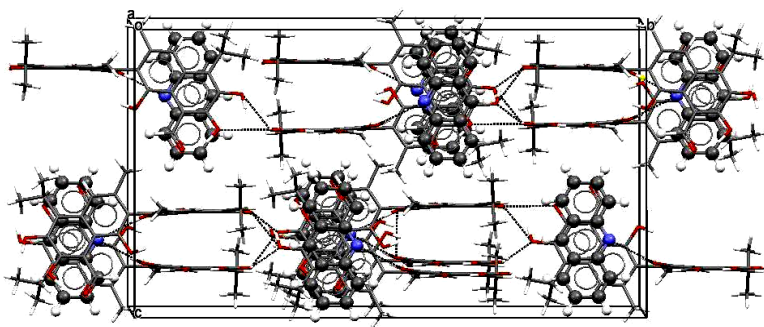


Рис. 7 Кристаллическая структура клатрата Гп с акридином

(формирующих цикл $R^4_4(8)$) объединяются в бислои, параллельные плоскости ab . Особенностью рассматриваемых клатратов является то, что каждый бислой состоит из молекул одинаковой хиральности (R или S). При укладке в кристаллическую структуру, слои различной хиральности чередуются между собой. В полостях располагаются гостевые молекулы акридина. Атом азота гостевой молекулы является бифуркатным (двойным) акцептором протонов гидроксильных групп O5-H двух молекул Гп. Данная водородная связь является довольно слабой ($3.175(2)\text{\AA}$, $140(2)^\circ$), однако дополнительная стабилизация гостевой молекулы в полости клатрата осуществляется за счет стекинг-взаимодействия между нафтильными ядрами молекул Гп и акридина. Поверхность бислоев гидрофобна и поэтому взаимодействие между соседними бислоями имеет чисто ван-дер-ваальсовский характер (Рис.7).

Итак, впервые получен клатрат Гп с циклической молекулой – акридином, который изоструктурен «этилацетатной изоморфной группе».

В разделе «*Строение клатрата госсипола с монохлоруксусной кислотой*» упоминается, что Гп с низкими гомологами органических кислот (муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная кислота) образует изоструктурные клатраты. В случае

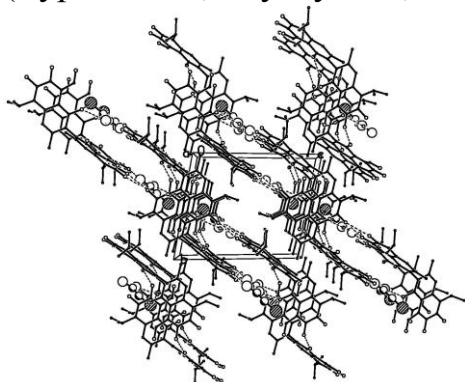


Рис. 8. Кристаллическая структура клатрата Гп с монохлоруксусной кислотой.

В случае монохлоруксусной кислоты один атом водорода в метильной группе уксусной кислоты замещен атомом хлора.

Молекулы Гп объединены в centrosymmetric димеры посредством парных Н-связей O5-H...O3. Димеры соединяются в колонки, параллельные направлению [011], с помощью трансляции Н-связи O8-H...O4 (Рис. 2). У гостевых молекул монохлоруксусной кислоты фактор заполнения равен 0.82, остальная часть

(0.18) заполняется водой, т.е. и в кристаллической структуре молекулы монохлоруксусной кислоты являются доминантными. Гостевая молекула,

В межмолекулярных Н-связях типа «хозяин-хозяин» участвуют всего две гидроксильные группы (O4-H и O8-H) из восьми полярных функциональных групп молекулы Гп, способных к Н-связыванию Гп (Рис. 8). Молекулы Гп посредством 4-х водородных связей

заполняя углубления в колонках, связывается с двумя молекулами Гп с образованием двух типов водородных связей: O1-H...O10(2-х, 2-у, 1-з) и O9-H...O6. Анализ кристаллической структуры показал, что клатрат Гп с монохлоруксусной кислотой относится к группе клатратов Гп «ацетонного ряда». Следовательно, замена атома водорода на атом хлора привела к структурному изменению, т.е. переходу от одной изоструктурной группы к другой.

В разделе «Термической устойчивости клатратов госсипола с твердой гостевой компонентой» описываются термические исследования клатратов Гп с акридином и с пиразином.

Клатрат госсипола с акридином. Анализ кривых ТГ-ДСК показал, что данный комплекс является стабильным до 100°C. В температурном интервале 100 - 200°C наблюдается уменьшение массы образца (~12%). Эндотермический пик, соответствующий этому процессу имеет плечо при температуре 149°C и минимум при температуре 166°C, что характеризует два процесса – отщепление от молекулы Гп двух молекул воды, с образованием ДАГп, и сублимации гостевой компоненты – акридина ($T_{пл.}=110^{\circ}\text{C}$). На втором этапе 200 - 330°C испарение акридина продолжается и поэтому ТГ-кривая не выходит на плато.

Клатрат госсипола с пиразином. Термоаналитический эксперимент с

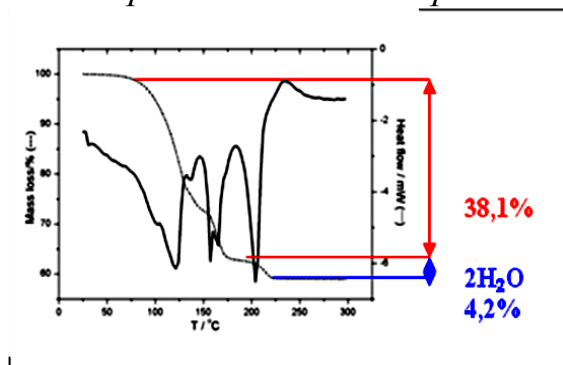
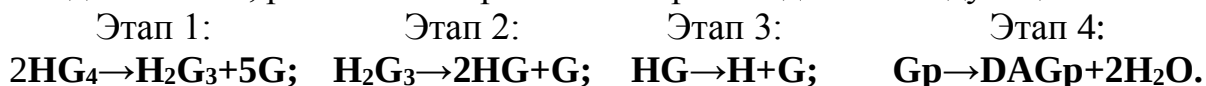


Рис. 9 ТГ-ДСК диаграмма комплекса Гп:пиразин (1:4)

кристаллической фазой Гп:пиразин (1:4) показал полное соответствие с рентгеновскими данными. Высвобождение гостевых молекул из кристаллической фазы происходит в три этапа: на первом этапе (75-135°C) 1:4 комплекс Гп:пиразин превращается в 1:1,5 комплекс Гп:пиразин, на втором этапе (135-150°C) соотношение Гп:пиразин уменьшается до 1:1, а

на третьем этапе (150-190°C) комплекс 1:1 переходит в свободный Гп. На четвертом этапе (190-230°C) происходит реакция разложения Гп с выделением двух молекул воды и образованием ДАГп (Рис. 9).

Следовательно, разложение кристаллов происходит по следующей схеме:



Таким образом, термическое разложение клатратов Гп с твердой гостевой компонентой характеризуется многоэтапной и относительно сложной картиной с образованием промежуточных клатратов Гп.

В разделе «Клатратообразование госсипола при поглощении паров пиразина, нафталина и бензохинона» отмечается, что получение полиморфов Гп часто обусловлено десольватацией его клатратов. В связи с этим, закономерны вопросы: насколько возможен обратный процесс – образование

клатратов посредством поглощения полиморфами Гп паров легко летучих веществ? Как этот процесс зависит от условий внешней среды, в частности температуры - возможны ли при этом фазовые переходы, идентичны ли образующиеся клатраты с ранее известными, полученными кристаллизацией из растворов, или возникают новые кристаллические формы? Для ответа на данные вопросы было изучено поглощение паров пиразина, нафталина и бензохинона полиморфами Гп при комнатной температуре и при 50°C.

Все полиморфы Гп были приготовлены по известной методике с применением ультразвука при растворении и осаждении кристаллических образцов. Применение ультразвука позволяет получить однофазный продукт с соразмерными частицами. Воздействие парами легколетучих веществ осуществлялось в течении нескольких дней при определенной температуре. После чего образцы взвешивались и при наличии увеличения массы, анализировались методом ТГ-ДСК.

Когда полиморф Р2 подвергался воздействию паров пиразина при комнатной температуре, на основании анализа ТГ-ДСК кривых было сделано заключение, что образуется клатрат Гп:пиразин с соотношением 2:3,5. ДСК кривая показывает два эндотермического пика в температурном интервале 80-140°C: первый пик (~114.1°C) соответствует фазовому переходу, когда образуется новая фаза с соотношением Гп:пиразин=1:0.5, другой пик (140°C) говорит об образовании чистого полиморфа Гп. Последний пик (200.3°C) в температурном интервале 175-210°C показывает превращение Гп в ДАГп.

При воздействии на полиморф Р3 парами пиразина при комнатной температуре образуется новая кристаллическая форма с соотношением Гп:пиразин=1:3. На ДСК-кривой наблюдаются три эндотермических пика: в температурном интервале 80-140°C: пик (~122.7°C) соответствует образованию новой формы, в которой молярное соотношение Гп:пиразин равно 2:1; другой пик (150°C) определяет образование чистого полиморфа Гп. Последний пик (181.1°C) в температурном интервале 175-210°C показывает образование ДАГп. При поглощении паров пиразина полиморфом Р4 при комнатной температуре образуется клатрат, в котором молярное соотношение Гп:пиразин равно 2:5. Данные ДСК-кривой показывают, что первый эндотермический пик (~117.6°C) определяет образование чистого полиморфа Гп, а последний пик (182.3°C) устанавливает превращении Гп в ДАГп.

Следует отметить, что при 50°C поглощение пиразина полиморфами Р2, Р3 и Р4 происходит одинаково с образованием клатрата с молярным соотношением Гп:пиразин=1:4. ДСК кривая показывает два эндотермических пика, которые наблюдаются в температурном интервале 60-135°C: первый пик (~101.4°C) соответствует образованию кристаллической формы, в которой молярное соотношение Гп:пиразин равно 1:2; другой пик (123.56°C) устанавливает образование формы Гп:пиразин=1:1. Третий пик (153.2°C) соответствует образованию чистого полиморфа Гп. Последний пик (181.1°C) отвечает за превращение Гп в ДАГп. Диаграммы ТГ-ДСК и дифрактограммы

не подтверждают идентичность этого клатрата с клатратом, полученным из раствора пиразина с Гп, хотя, в обоих случаях, молярное соотношение Гп:пиразин равно 1:4.

Таким образом, было установлено, что 3 из 5 псевдополиморфных модификаций клатратов Гп с пиразином с молярными соотношениями Гп:пиразин - 2:3.5, 1:3 и 2:5 были получены при комнатной температуре в результате поглощения паров пиразина. Другой клатрат (1:4) может быть получен поглощением при 50°C, и а также образован из раствора Гп и пиразина в дихлорметане.

Для изучения сорбции нафталина и бензохинона были выбраны полиморфы Гп - P2, P3, P4, образующиеся при десольватации неустойчивых клатратов Гп. Эти полиморфы подвергались воздействию паров нафталина и бензохинона. Поглощение этих веществ соответствующим полиморфом устанавливалось по увеличению массы исходного полиморфа, а также по изменению дифрактограммы.

Исследования показали, что при комнатной температуре увеличение массы всех трёх образцов полиморфов Гп было незначительным и незаметным на дифрактограмме. При 50°C наблюдалось увеличение поглощения нафталина всеми тремя полиморфами. В новой кристаллической фазе, полученной из полиморфа P2, соотношение Гп:нафталин, определенное по ТГ-ДСК диаграмме, составляет 4:1. Данный комплекс устойчив приблизительно до 140°C. В диапазоне 140-180°C наблюдается выделение поглощенного нафталина, а затем около 180°C начинается плавление, приводящее к превращению Гп в ДАГп. Сорбция нафталина в полиморфе Гп P2 при 50°C выражается таким образом: $4H + G = H_4G$.

В новой фазе, полученной из полиморфа P3, соотношение Гп:нафталин составляет 2:1. ТГ-ДСК диаграмма подтверждает её устойчивость вплоть до температуры плавления ~189°C. Поглощенный нафталин выделяется в процессе плавления, а дальнейшее нагревание приводит к превращению Гп в ДАГп. Сорбция нафталина полиморфом Гп P3 при 50°C выражается формулой: $2H + G = H_2G$. В кристаллической фазе, полученной из полиморфа P4, при поглощении нафталина соотношение Гп:нафталин составляет 2:1.

Процесс поглощения бензохинона полиморфами Гп также проводился при комнатной температуре и при 50°C. Однако в обоих случаях поглощение паров бензохинона исследованными тремя полиморфами не произошло: никакого увеличения массы образцов и изменения на дифрактограммах не наблюдалось.

Таким образом, изучение взаимодействия паров нафталина и бензохинона с полиморфами Гп при 20°C и 50°C показало, что образуются клатраты с нафталином только при 50°C. При этом, каждый раз образуется новый клатрат, специфичный для выбранного полиморфа. Полиморфы не поглощают бензохинон несмотря на то, что размер молекулы бензохинона меньше размера нафталина. По-видимому, молекулы бензохинона отталкиваются кристаллической решеткой полиморфов из-за их

гидрофильности, так как поглощению лучше способствуют гидрофобные взаимодействия с полостями для размещения гостевых молекул.

В разделе «Твердофазный способ получения клатратов госсипола» было решено опробовать образование новых кристаллических фаз совершенно другим способом – твердофазным способом, когда производится механическое растирание порошков полиморфов Гп с порошками бензохинона или нафталина. Полученную смесь хранили при комнатной температуре и 50°C в течении 7 дней, после чего снимали их дифрактограммы и ТГ-ДСК диаграммы.

Термический анализ показал, что во всех изученных образцах формируется кристаллическая фаза, отличная от фазы исходных компонент. В случае диффузии бензохинона в полиморф Р2 при комнатной температуре, он переходит в форму с соотношением Гп:бензохинон=4:1, в которой температура разложения уменьшается до 139,7°C (для полиморфа Р2 $T_{\text{разл.}}=178^\circ\text{C}$). Для полиморфа Р3 также наблюдается образование нового клатрата Гп с бензохиноном (8:1) с температурой разложения - 162°C. И, наконец, полиморф Р4 переходит в форму, с соотношением Гп:бензохинон=4:1, начало температуры разложения составляет 181,1°C. В случае диффузии молекул бензохинона в решетки всех трех полиморфов Гп при 50°C, наблюдается образование новых клатратов Гп с бензохиноном. В кристаллических фазах клатратов полученных из полиморфов Р2 и Р3, соотношение Гп:бензохинон составляет 4:1 и начало температуры разложения уменьшается до 115,3°C, пик разложения наблюдается при 162°C. В случае Р4 это соотношение равно 2:1, пик температуры разложения находится при 125,4°C. Итак, при растирании бензохинона и полиморфов Гп Р2, Р3 и Р4 при комнатной температуре и 50°C образуются неидентичные по строению и составу клатраты Гп с бензохиноном. При 50°C наблюдается тенденция роста вклада включения гостевых молекул по сравнению с комнатной температурой.

При диффузии нафталина при комнатной температуре в кристаллы полиморфов Р2, Р3 и Р4 образование новых фаз происходит иначе. В случае полиморфа Р2, образуется новая фаза с соотношением Гп:нафталин=2:1, молекулы нафталина высвобождаются при ~151,5°C, а второй пик при 163,5°C соответствует образованию ДАГп. При диффузии нафталина в полиморф Р3 образуется фаза с соотношением Гп:нафталин=3:1, пик выделения нафталина из кристаллической фазы и пик реакции образования ДАГп сливаются в один при температуре 169°C. При твердофазном переходе полиморфа Р4 в клатрат с нафталином образуется фаза с соотношением Гп:нафталин=4:1 с более высокой температурой выделения нафталина и образования ДАГп. При диффузии нафталина в полиморфы Р2, Р3 и Р4 при 50°C также наблюдаются образования новых фаз. В случае полиморфов Р2 и Р3 образуются новые фазы с соотношением Гп:нафталин=2:1, а Р4 - с соотношением 4:1.

Таким образом, при диффузии клатратов бензохинона и нафталина в полиморфы Гп образуются кристаллические фазы различного состава и строения в зависимости от строения исходного полиморфа Гп.

В разделе «Биологические свойства кристаллического госсипола» описывается токсичность кристаллических форм Гп. Целью проведенных исследований было выявление изменений диапазонов токсичности Гп в зависимости от его полиморфных форм, в условиях равной дисперсности, единого пути и формы введения препаратов. Для этого опыта были выбраны полиморфы Гп - P1, P2, P3, P4, а также Гп-уксусная кислота (ГУК). Опыты проводились на белых беспородных мышах и крысах обоего пола с массой тела мыши – 20-25 г, крысы – 120-180 г. На одну точку исследований бралось по 5 животных. Эксперименты показали, что наибольшая токсичность (ЛД₅₀) определена у полиморфа P2. Наименьшая токсичность (ЛД₅₀) определена у полиморфа P1 и ГУК. Прослеживается четкая зависимость токсичности от различных форм полиморфов госсипола. Разница между минимальной ЛД₅₀ (P2) и максимальной ЛД₅₀ (P1 и ГУК) в зависимости от вида животных составляет 8-9 раз.

Таким образом, наступления гибели животных в более поздние сроки (3-6 суток) позволило заключить, что препарат проявляет прежде всего гепато-, нефро- и кардиотоксический эффекты, смерть животных не была обусловлена прямым действием вещества, а лишь повреждающим эффектом его на паренхиматозные органы.

В разделе «Изучение фунгицидного действия кристаллических форм госсипола на фитопатогенные грибы *Verticillium dahlia* и *Alternaria alternata*» описывается изучение фунгицидного действия Гп и его некоторых клатратов на фитопатогенные грибы *Verticillium dahlia* и *Alternaria alternata*.

В микробиологических экспериментах были использованы образцы полиморфа Гп, клатраты Гп:4-пиколин, Гп:2-пиколин, Гп:акридин, Гп:пиразин и Гп:моноклоруксусной кислотой при концентрациях 0,30 и 0,60 мг/мл. Фунгицидная активность кристаллических форм Гп определялась на фитопатогенных грибах: *Verticillium dahliae* и *Alternaria alternata*, выделенных из больных растений хлопчатника, произрастающего на засоленных почвах Бухарской области.

По результатам испытаний установлена их фунгицидная активность по отношению к патогенным грибам *Verticillium dahliae* и *Alternaria alternata*.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлён термический анализ клатратов госсипола с широко распространенными растворителями. Показано, что в изученных кристаллических формах госсипола десольватация гостевых молекул происходит по-разному в зависимости от кристаллической структуры.

2. Определены кристаллические и молекулярные строения сольватов Гп с 2-пиколином и 4-пиколином методом РСА. Показано, что Гп с 4-

пиколином образует трисольват, а с 2-пиколином - тетрасольват. Замена изомера приводит к изменению хозяин-гость ассоциации – от одномерной к нульмерной и, соответственно, к получению другой кристаллической структуры. Термическим анализом установлено, что при разложении трисольвата и тетрасольвата образуются дисольваты.

3. Получен клатрат госсипола с азотсодержащим твердым веществом – акридином. Показано, что строение клатрата изоморфно к строению этилацетатной изоморфной группе хозяин-гость комплексов госсипола.

4. Получены кристаллы сольвата госсипола с пиразином (1:4) двумя способами: из раствора в расплавленном пиразине и из раствора диангидрогоссипола и пиразина в дихлорметане. Показано существование моноангидрогоссипола в кристалле. Методом ТГ-ДСК установлено многоэтапность термического разложения сольвата госсипола с пиразином.

5. Установлено, что полиморфы госсипола при сорбции паров пиразина могут образовывать разные кристаллосольваты при комнатной температуре, и одинаковые при температуре 50°C. Получены клатраты госсипола с помощью сорбции паров нафталина, а также методом твердофазной диффузии нафталина и бензохинона. Термическим анализом изучены их состав и устойчивость.

6. Установлена токсичность кристаллических модификаций госсипола по отношению к белым мышам и белым крысам обоих полов. Выявлена зависимость токсичности от физико-химических параметров кристаллических форм госсипола. Установлена фунгицидная активность госсипола и его некоторых клатратов к фитопатогенным грибам *Verticillium dahlia* и *Alternaria alternata*.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T/.37.01 AT THE INSTITUTE OF
BIOORGANIC CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF
UZBEKISTAN AND INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT
SUBSTANCES**

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

HONKELDIEVA MUHABBAT TURGUNOVNA

**INVESTIGATION OF THE FORMATION, STRUCTURE FEATURES
AND THERMAL BEHAVIOUR OF GOSSYPOL CLATHRATES**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2018

The title of the doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.1.PhD/K23

The doctoral dissertation is carried out at the Institute of Bioorganic chemistry.

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

Scientific leader: **Ibragimov Bakhtiyar Tulyaganovich**
doctor of chemical sciences, academician

Official opponents: **Sharipov Xasan Turobovich**
doctor of chemical sciences, professor

Mavlyanov Saidmukhtar Maksudovich
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization: **Institute of general and inorganic chemistry**

Defense will take place on _____ 2018 year ____ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (registration number _____) (Address: 100125, Tashkent, 83 M. Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63), e-mail: bahrom-nur@rambler.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «_____» _____ 2018.
(protocol at the register No _____ dated _____ 2018).

Sh.I.Salihov,
Chairman of Scientific council
on award of scientific degrees,
Doctor of biological sciences, Academician
B.N. Babaev,
Acting Scientific secretary of scientific council
on award of scientific degrees,
Doctor of chemical sciences
A.A. Ahunov,
Chairman of Scientific seminar at Scientific council
on award of scientific degrees,
Doctor of biological sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is to establish the structural features and thermal behavior of crystalline forms, polymorphs and clathrates of gossypol.

The objects of the research work are crystals of clathrates and polymorphs of gossypol.

Scientific novelty of the research is as follows:

crystal and molecular structures of six new gossypol clathrates with 4-picoline, 2-picoline, acridine, pyrazine, monochloroacetic acid by X-ray diffraction analysis were established;

the dependence of the composition and properties of the obtained clathrates of gossypol from polymorphs by absorption of vapors and diffusion of easily volatile substances or by a solid-phase method is shown from the crystalline structure of the initial polymorph of gossypol;

the formation of intermediate clathrates has been proved during the thermal decomposition of gossypol crystal solvates with nitrogen-containing guest molecules;

the dependence of the toxicity of gossypol polymorphs on the crystalline structure of polymorphs was determined, as well as the antifungal activity of the obtained gossypol clathrates has been proved.

Implementation of research results. On the basis of the obtained scientific results on the structure features and thermal behavior of polymorphs and clathrates of gossypol:

the structure of clathrates of gossypol with 4-picoline, 2-picoline, acridine, monochloroacetic acid, pyrazine, which are included in the Cambridge Crystallographic Data Center in England, were established by X-Ray analysis (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>). As a result, the compounds introduced into the base are used to search for and synthesize new supramolecular complexes on the basis of natural compounds, as well as for theoretical calculations;

the scientific results on the formation of new clathrates of gossypol from polymorphs by absorption of vapors and diffusion of easily volatile substances or by a solid-phase methods have been recognized by the A&M University of Texas (reference support letter from the A&M University of Texas from April 4, 2018). The application of these scientific results enabled the obtain of gossypol clathrates by adsorption and diffusion;

the results of studying the structure and thermal behavior clathrates of gossypol with a nitrogen-containing guest molecules, methods of obtaining new clathrates by adsorption have been used in the fundamental project FA-F7-T185 «Mechanisms of interaction with biological targets and stereochemistry, metabolism, molecular design of natural compounds» (reference FTA-02- 11/1006 Agency for Science and Technology from November 2, 2017). As a result, may be to predict the formation of supramolecular complexes of natural and organic compounds.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consisted from an introduction, three chapters, conclusion, list of the used literature and supplement. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. Термическое поведение некоторых клатратов госсипола // Доклады Академии наук Республики Узбекистан. 2010. №1. С. 59-63 (02.00.00, №8).
2. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Изотова Л.Ю., Ибрагимов Б.Т. Изучение поглощения нафталина и бензохинона полиморфами госсипола // Узбекский Химический Журнал. 2010. №4. С.34-37 (02.00.00, №6).
3. Талипов С.А., Хонкелдиева М.Т., Изотова Л.Ю., Тиляков З.Г., Ибрагимов Б.Т. Клатраты госсипола. Строение и термическое поведение сольватов госсипола с двумя изомерами пиколина // Журнал Структурной Химии. 2011. Т.52. №1. С.190-196 (№40. Research Gate. IF-0,586).
4. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Изотова Л.Ю., Тиляков З.Г., Ибрагимов Б.Т., Курталиев Э.Н. Клатраты госсипола. Строение и термическое поведение комплекса госсипола с акридином // Журнал Структурной Химии. 2011. Т.52. №1. С.197-200 (№40. Research Gate. IF-0,586).
5. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. Строение клатрата госсипола с монохлоруксусной кислоты // Доклады Академии наук Республики Узбекистан. 2012. №6. С. 41-44 (02.00.00, №8).
6. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. Твердофазный способ получения клатратов госсипола // Узбекский Химический Журнал. 2012. №5. С.28-32 (02.00.00, №6).
7. Honkeldieva M.T, Talipov S.A, Ibragimov B.T. Gossypol inclusion compound with pyrazine: crystal structure and thermal behavior // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2015. V.83. P. 369-375 (№11. Springer. IF-1,253).

II бўлим (II часть; II part)

8. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Тилябаев К.З., Изотова Л.Ю., Ибрагимов Б.Т. Изучение процесса поглощения нафталина и бензохинона полиморфами госсипола // Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений». Сборник тезисов. 18-19 марта. 2009. Ташкент. Узбекистан. С. 107.
9. Талипов С.А., Хонкелдиева М.Т., Тиляков З.Г., Ибрагимов Б.Т. Комплексы госсипола с пиразином // Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений». Сборник тезисов. 18-19 марта. 2009. Ташкент. Узбекистан. С. 108.
10. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. Термическое исследование кристаллов хозяин-гость комплексов на основе госсипола //

«Биоорганик кимё муаммолари». VI – Республика ёш кимёгарлар конференцияси. 20-21 ноябр. 2009. Наманган. 28-30 б.

11. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Изотова Л.Ю., Ибрагимов Б.Т. Изучение процесса поглощения пиразина полиморфами госсипола // «Кимёнинг долзарб муаммолари». Республика илмий-амалий конференцияси. 6-7 ноябр. 2009. Самарканд. 38-39 б.

12. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Изотова Л.Ю., Ибрагимов Б.Т. Термическое и рентгеноструктурное исследование сольватов госсипола с двумя изомерами пиколина // Международная конференция «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». Сборник тезисов. 20-21 сентября. 2010. Ташкент. Узбекистан. С. 116-117.

13. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Изотова Л.Ю., Ибрагимов Б.Т. Строение и термическое поведение комплекса госсипола с акридином // Международная конференция «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». Сборник тезисов. 20-21 сентября. 2010. Ташкент. Узбекистан. С. 117-118.

14. Хонкелдиева М.Т., Талипов С.А., Выпова Н.Л., Ибрагимов Б.Т. Полиморфизм госсипола и оценка токсичности его кристаллических форм // «Кимё ва кимё-технологиянинг долзарб муаммолари». Республика илмий-амалий конференцияси. 2011. Хоразм. 105-107 б.

15. Honkeldiyeva M., Talipov S., Ibragimov B., Hulliger J. Diversity of gossypol clathrates with pyrazine // XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. Book of Abstracts. 22 - 30 August. 2011. Madrid. Spain. P. C594. Acta Cryst. 2011. A67. P.C562.

16. Ibragimov B., Honkeldiyeva M., Talipov S. Formation of gossypol clathrates by vapor sorption // XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. Book of Abstracts. 22 - 30 August. 2011. Madrid. Spain. P.C594. Acta Cryst. 2011. A67. P.C562.

17. Хонкелдиева М.Т. Изучение фазового перехода полиморф—клатрат на примере госсипола // Международная научно- практическая интернет-конференция «Современные актуальные проблемы естественных наук», Актюбинский региональный государственный университет им. К.Жубанова. 18-27 декабря. 2014. Актобе. Казахстан. С. 26-30.

18. Хонкелдиева М.Т. Супрамолекулярные ассоциации в клатратах госсипола с азотосодержащими гостевыми молекулами // «Биоорганик кимё фани муаммолари». VIII – Республика ёш кимёгарлар конференцияси. 21-22 ноябр. 2014. Наманган давлат университети. Т.3. 296-297 б.

19. Хонкелдиева М.Т. Различные способы получения клатратов госсипола // Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. Сборник тезисов. 12 марта. 2015. Ташкент. Узбекистан. С. 128.

20. Хонкелдиева М.Т. Супрамолекуляр кимёда госсипол клатратларининг ўрни // «Кимё фанининг долзарб муаммолари ва уни

Ўқитишда инновацион технологиялар» илмий-амалий конференция. 30-31 март. 2016. Тошкент давлат педагогика университети. 88-89 б.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди, унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади (10.05.2018).

Босишга рухсат этилди 10.05.2018 й. Бичими 60x84 1/16 Офсет қоғози.
Ризограф усулда. Times гарнитураси. Шартли босма табоғи 3.0.
Адади 100 нусхада. Буюртма № 06/18.

“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилди. Манзил: Тошкент ш.,
Қушбеги кўчаси, 6 уй.