

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ  
PhD.03/30.12.2019.К.05.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЕТТИБАЕВА ЛОЛАХОН АБДУМАЛИКОВНА**

**МЕНТОЛ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА СУПРАМОЛЕКУЛЯР  
КОМПЛЕКСЛАРИ ҲАМДА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Фарғона – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси  
Оглавления автореферата диссертации доктора философии (PhD)  
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Еттибаева Лолахон Абдумаликовна:**

Ментол ҳосилалари синтези ва супрамолекуляр комплекслари ҳамда уларнинг биологик фаоллиги.....3

**Еттибаева Лолахон Абдумаликовна:**

Синтез производных ментола и супрамолекулярные комплексы так же их биологическая активность .....21

**Ettibaeva Lolakhon Abdumalikovna:**

Synthesis of menthol derivatives and supramolecular complexes and their biological activity.....39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....42

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ  
PhD.03/30.12.2019.К.05.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЕТТИБАЕВА ЛОЛАХОН АБДУМАЛИКОВНА**

**МЕНТОЛ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА СУПРАМОЛЕКУЛЯР  
КОМПЛЕКСЛАРИ ҲАМДА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Фарғона – 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.PhD/K314 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация иши Гулистон давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ҳамда «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Абдурахманова Уғилой Коххорвна**  
кимё фанлари номзоди, доцент

**Расмий оппонентлар:** **Абдуллаев Шавкат Воҳидович**  
кимё фанлари доктори, профессор  
**Назаров Отабек Мамадалиевич**  
кимё фанлари бўйича фалсафа доктори

**Етақчи ташкилот:** **Андижон давлат университети**

Диссертация ҳимояси Фарғона давлат университети ҳузуридаги PhD.03/30.12.2019.K.05.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «15» XII соат 10.00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 150100, Фарғона ш., Мураббийлар кўчаси, 19. Тел.:244 44 02, факс (99873) 244-44-93).

Диссертация билан Фарғона давлат университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 150100, Фарғона ш., Мураббийлар кўчаси., 19. Тел.:244 44 02, факс (99873) 244-44-93, e-mail: [fardu-info@umail.uz](mailto:fardu-info@umail.uz)).

Диссертация автореферати 2020 йил «4» XII кун тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли ресстр баённомаси).



**В.У. Хўжаев**  
Илмий даража берувчи  
илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

**М. Нишонов**  
Илмий даража берувчи  
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.н., профессор

**Ш.В.Абдуллаев**  
Илмий даража берувчи илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунёда замонавий биоорганик кимё фанининг муҳим тадқиқот соҳаларидан бири маълум йўналишда таъсир этадиган биологик фаол моддалар синтези ва уларнинг модификацияси ҳисобланади. Ўсимликлардан ажратиб олинган табиий бирикмалар юқори биологик фаолликка эга бўлиши билан бирга синтетик бирикмаларга нисбатан ножўя таъсирлари камлиги, тирик организмга мос келиши ва ўзига хос хусусиятлари билан синтетик усулда олинган дори воситаларидан бир қанча афзалликларга эгаллиги билан ажралиб туради. Ана шундай табиий бирикмалар орасида монотерпенлар синфига кирувчи ментол ва унинг ҳосилалари алоҳида аҳамиятга эга.

Бугунги кунда жаҳонда кўпгина йирик тадқиқот марказларида бугунги кунда ўсимлик хомашёси асосида олинган юқори самарали, қатор касалликлар терапиясида қўлланиладиган кам дозали дори препаратлари яратиш бўйича тегишли илмий ечимларни асослаш: ментол (Мт) ва унинг икки асосли карбон кислоталари билан янги ҳосилаларини синтез қилиш, глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг айрим тузлари билан супрамолекуляр комплексларини олиш, уларнинг сувда эрувчанлик хусусиятларини ошириш, қўлланиш миқдорини (дозасини) камайтириш, биологик фаолликка эга бўлган препаратларни яратиш зарур.

Бугунги кунда республикамызда маҳаллий хом-ашёлар асосида самарали дори воситаларини яратиш ва миллий фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш бўйича маълум бир назарий ва амалий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлатиришга қаратилган Ҳаракатлар стратегиясининг учинчи йўналишида «Саноатни юқори технологияли қайта ишлаш тармоқларини, энг аввало маҳаллий хом ашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори сифатли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш»<sup>1</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, жумладан *Mentha piperita* ўсимлигидан ментолнинг эфирларини ажратиб олиш ва таркибини ўрганиш, икки асосли карбон кислоталари билан янги ҳосилаларини синтез қилиш, ментол (Мт) нинг ГК ва унинг айрим тузлари билан супрамолекуляр комплекс бирикмаларини олиш ҳамда уларнинг биологик фаоллигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

чора-тадбирлар тўғрисидаги», 2018 йил 18 майдаги ПҚ-3729-сон «Ўзбекистон Республикасида грип ва бошқа ўткир респиратор инфекцияларнинг тарқалишига қарши курашиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисидаги», 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019 — 2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисидаги» Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика Фан ва технологиялар ривожланишининг: VI.Тиббиёт ва фармакология йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунё миқёсида ҳозирда ментол ва уларнинг ҳосилаларининг биологик фаолликлари кўплаб илмий лабораторияларда тадқиқ этилмоқда. *Wistar* линиясига мансуб каламушларда олиб борилган тадқиқотларда ментол монотерпеноиди этил спирти ёрдамида ҳосил бўлган ошқозон ярасини тикловчи хусусиятини намоён қилганлиги A.L. Rozza ва бошқ. (2014), Levin M. (2012), Akehurst R., Kaltenthaler E. (2001) лар томонидан аниқланган. Ментолнинг 50 мг/кг миқдори гастропротектив таъсир этиб, ошқозон шиллик қават хужайраларида апоптоз яллиғланишга қарши ва антиоксидант фаолликларини A.L.Rozza ва бошқ. (2014), ўрганишган. Cheang ва бошқ.(2013) ментол каламуш аорта ва қоранар қон томирининг силиқ мускул хужайраларида  $Ca^{2+}$  каналларга ингибирловчи таъсир этиб релаксант фаоллигини намоён этиши устида илмий тадқиқот олиб боришган. *In vitro* тадқиқотларда ментол ва бошқа гидрофобик монотерпенлар мембрана ион каналларига 10  $\mu$ M дан 10 mM гача бўлган диапазондаги концентрацияларда Lee A.G. ва бошқ (2013) томонидан таъсир этиши кўрсатилган

МДХ мамлакатларида Мамедбейли Э.Г., Исмайилова С.В ва ҳамкасблари томонидан (2017) Манних реакцияси асосида формальдегид иштирокида оптик фаол L-(-)-ментолнинг гетероциклик аминлар (пиперидин, морфолин, гексаметиленамин) билан ҳосилалари синтези амалга оширилган.  $\beta$ -ментол ва ритцинолеик кислотанинг илгари синтез қилинмаган ҳосилалари хашоратларнинг паст молекуляр биорегуляторлари сифатида қўлланилган (Яковлева М.П., 2010), ментол ва унинг ҳосилаларини фармакологик хоссалари Киравченко У.Г., Сидакова Т.М. (2012) томонидан ўрганилган.

Ўзбекистонда олиб борилган тадқиқотлар асосида «*Mentha piperita*» мойи таркибидаги ментол ва унинг ҳосилалари миқдори уни амалда ишлатиш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатади, жумладан, Мухаммадиев А.Н. (2020), Сулиева А.В. (2017), Арипова Н.Б. (2018) лар томонидан қалампир ялпиз (*Mentha piperita* L) ўсимликлари асосида олинган тинчлантирувчи, юқори самарали дори воситаларини яратиш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Гулистон давлат университетининг илмий-тадқиқот ишлари режаси АМЗ-2019-41 «Шўрланган тупроқларда илдиз тизимининг маҳсулдорлиги ва ҳосилдорлигини ошириш учун ширинмия ўстириш технологиясини ишлаб чиқиш» мавзусидаги амалий тадқиқот доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Ментол ҳосилалари синтези ва супрамолекуляр комплекслари ҳамда уларнинг биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ялпиз («*Mentha piperita*») ўсимлиги қуюқ экстрактидан ментол тутган эфирларини ажратиб олиш ва таркибини масс-спектроскопик усулда таҳлил қилиш;

ментолнинг икки асосли карбон кислоталари билан янги ҳосилаларини синтез қилиш ва уларнинг физик-кимёвий хусусиятларини ҳамда кимёвий тузилишини таҳлил қилиш;

ментолнинг ГК ҳамда глицирризин кислотаси моноаммоний тузи (ГКМАТ) билан турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш ва уларнинг физик-кимёвий ҳамда спектрал хусусиятларини ўрганиш;

янги супрамолекуляр комплексларнинг барқарорлик константаларини аниқлаш;

олинган супрамолекуляр комплексларининг мембранафаоллик, антиоксидантлик ҳамда ўсимликларнинг ўсиш ва ривожланишига таъсирини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ментол ва икки асосли карбон кислоталар билан ҳосил қилган янги ҳосилалари, шунингдек, ментолнинг ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекс бирикмаларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг предмети** ментолнинг икки асосли карбон кислоталари билан янги ҳосилалари, ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекс бирикмаларининг кимёвий тузилиши, физик-кимёвий хоссалари ва уларнинг биологик фаоллиги ҳисобланади.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертацияда янги синтез қилинган моддаларнинг тузилишини тадқиқ қилиш учун замонавий физик-кимёвий ва физикавий таҳлил усуллари: юпка қатламли хроматографияси (ЮҚХ), колонкали хроматография, инфрақизил (ИҚ) ва ультрабинафша (УБ) спектроскопия, масс-спектроскопия ва дифференциал центрифугалаш, фотометрия ва биокимёвий усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:**

илк бор ментолнинг икки асосли карбон кислоталари билан янги ҳосилалари синтез қилиниб, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари аниқланган;

илк бор ментол ва ГК ҳамда ГКМАТ билан турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплекс бирикмалари олинган ҳамда физик-кимёвий ва спектрал усуллар асосида уларнинг кимёвий тузилишлари аниқланган;

олинган комплекс бирикмаларнинг барқарорлик константаси  $1.79 \pm 1 \times 10^4$  га тенг эканлиги исботланган;

олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларининг биологик фаолликлари аниқланиб, ГК:Мт (4:1) нисбатдаги супрамолекуляр бирикмасининг аллоксан диабет шароитида чақирилган гипогликемик фаоллиги ва митохондрия мембранасини стабилловчи хоссаси ментол, ГК ва унинг ГК:Мт (2:1) ва ГК:Мт (9:1) комплексларига нисбатан фаолроқ эканлиги аниқланган;

ментол ва ГК ҳамда ГКМАТ билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплекслари буғдой (*Triticum aestivum* L.) ўсимлигининг ўсиши ва ривожланишига ижобий таъсир этиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

«*Mentha piperita*» ўсимлиги таркибидан эфир ёғларининг ажратиб олиш усули ишлаб чиқилган;

Ментолнинг икки асосли карбон кислоталар билан хосилалари синтез қилинганлиги, унинг физик-кимёвий хоссалари ва тузилишини тадқиқ қилиш усуллари яратилган;

илк бор ментол ва ГК ҳамда ГКМАТ билан олинган супрамолекуляр комплексларнинг аллоксан диабет шароитида гипогликемик фаоллиги ва митохондрия мембранасини стабилловчи хоссаси аниқланган;

янги синтез қилинган супрамолекуляр комплексларнинг буғдойнинг ўсиши ва ривожланиши самарали таъсири мавжудлиги аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти биринчи марта «*Mentha piperita*» ўсимлигидан ажратиб олинган ментол билан «*Glycyrrhiza glabra* L» ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган ГК ва ГКМАТ асосида янги супрамолекуляр комплекс бирикмалари олишга асос бўлади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «*Mentha piperita*» ўсимлигидан эфир ёғларининг ажратиб олиниши, ментолнинг янги супрамолекуляр комплексларининг биологик фаоллиги аллоксан диабет шароитида гипогликемик фаоллиги ва митохондрия мембранасини стабилловчи хусусияти ҳамда буғдой (*Triticum aestivum* L.) ўсимлигининг ўсиши ва ривожланишига стимуловчи таъсирга эга восита яратишга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий физик-тадқиқот усуллари: инфрақизил, ултрабинафша, масс-спектрометрия, юқори самарали суюқлик хроматографияси, дифференциал центрифугалаш усуллари асосида таҳлил қилинганлиги ҳамда олинган натижалар Республика ва дунё миқёсидаги бир қатор илмий-амалий конференциялардаги тақдироти, бир



катор хорижий ва Республика рецензияланган журналларда чоп этилиши билан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ментолнинг икки асосли карбон кислоталар билан ҳосилалари, ГК ҳамда ГКМАТ билан олинган супрамолекуляр комплексларининг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ширинмия ўсимлиги илдиз поясидан олинган глицирризин кислотасининг ментол билан супрамолекуляр комплексини С-А-2018-004 «Анор (*Punica granatum* L.)нинг биотехнологик коллекциясини яратиш ва патогенсиз кўчатларини олиш технологиясини йўлга қўйиш» амалий лойиҳасида анорнинг вегетатив органларини *in vitro* шароитда ривожланишини авжлантириш хусусиятини қиёсий таҳлил қилишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 21 июлдаги 89-03-2621-сон маълумотномаси). Натижада супрамолекуляр комплекс озуқа муҳитига кўшилганда *in vitro* шароитида анорнинг янги новдачалари ва илдиз ҳосил бўлиши тезлашиб, каллус тўқима ривожланишига имкон берган;

Ширинмия ўсимлиги илдизпоясидан олинган глицирризин кислотаси ва унинг моноамонийли тузининг ментол билан турли нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари (ГК:Мт ва ГКМАТ:Мт препарати) Сирдарё вилояти Боёвут тумани фермер хўжаликларида амалиётга жорий этилган. (Ўзбекистон қишлоқ хўжалиги вазирлигининг 2020 йил 28 августдаги 02/021-2732 сон маълумотномаси) Натижада, назорат майдонига нисбатан ҳосилдорликни гектарига ўртача 8 центнерга ошириш имконияти яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида бажарилган илмий ишларнинг долзарблиги ва зарурийлиги асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланиб, натижаларнинг

назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Терпеноид бирикмаларининг амалиётда фойдаланиш истиқболлари**» деб номланган биринчи бобида, терпенлар (моно- ди- ва тритерпен бирикмалари), уларнинг классификацияси, тузилиши ва кимёвий хоссалари, ментолнинг кимёвий тузилиши ва хоссалари, кимёвий модификация қилиш, биологик фаолликлари ҳамда «*Glycyrrhiza glabra*» ўсимлиги илдизининг асосий таъсир этувчи моддаси - глицирризин кислотаси, кимёвий тузилиши, биологик фаоллиги, физик-кимёвий хусусиятлари ҳамда биологик фаол супрамолекуляр комплекслари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ментол янги ҳосилалари синтези ва супрамолекуляр комплексларини олиш, кимёвий хоссаларини ўрганиш услублари**» деб номланган иккинчи бобида фойдаланилган асбоб ускуналар, инфрақизил спектроскопия, ЮҚХ ва хроматография учун қўлланилган системалар, ментолнинг айрим дикарбон кислоталар билан ҳосилаларининг синтез усуллари, супрамолекуляр комплексларнинг эритмаларини тайёрлаш, ментол ва ГК ҳамда ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексларини ҳосил қилиш ва идентификациялаш билан боғлиқ тадқиқот босқичлари, комплексларнинг барқарорлик константаларини ҳисоблаш усуллари келтирилган.

Диссертациянинг «**Ментол янги ҳосилалари синтези ва супрамолекуляр комплексларини олиш, кимёвий хоссаларини ўрганиш**» деб номланган учинчи бобида ментол ва айрим дикарбон кислоталари билан янги ҳосилаларининг синтези, ментол ва глицирризин кислотаси ҳамда унинг моноаммонийли тузи билан супрамолекуляр комплексини олиш ҳамда олинган комплексларнинг физик- кимёвий таҳлили келтирилган.

**Ментолнинг икки асосли карбон кислоталар билан янги ҳосилалари тузилишини тадқиқ қилишнинг спектроскопик усуллари.** Янги синтез қилинган ментолнинг дикарбон кислоталар билан ҳосилаларининг ИҚ спектрида карбонил  $C=O$  гуруҳининг валент тебранишлари  $1730-1710\text{ см}^{-1}$  соҳада кузатилса, ментолнинг  $-OH$  гуруҳларининг валент тебранишлари  $3500-3250\text{ см}^{-1}$  соҳада кузатилади ва гидроксил гуруҳларининг карбоксил гуруҳларига алмашилиб бориши натижасида уларга тегишли бўлган тебранишлар частотаси сўниб бориши билан изоҳланади.

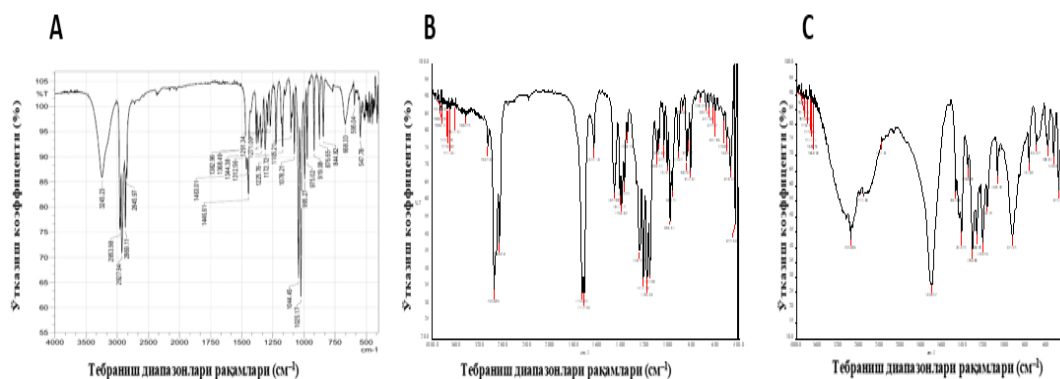
Олинган мураккаб эфирларнинг физик-кимёвий катталиклари аниқланди, уларнинг тузилиши ИҚ-спектрларини дастлабки моддалар спектри билан таққослаш йўли билан тасдиқланди. Мураккаб эфирнинг ИҚ спектрида  $3245\text{ см}^{-1}$  соҳада  $-OH$  тебраниш частотаси кузатилмайди, бу ўз навбатида ментолнинг гидроксил гуруҳи билан дикарбон кислотаси карбонил гуруҳи ўртасида мураккаб эфир боғи ҳосил бўлганлигини кўрсатди.  $1726\text{ см}^{-1}$  соҳада функционал гуруҳлар тебраниши соҳасида  $-C=O$  (карбонил) гуруҳи

валент тебранишлари кузатилишини яна бир бор адабиётларга таянган ҳолда эфир боғи ҳосил бўлганлигини кўрсатди. Олинган натижалар 1- жадвалда келтирилган.

1-жадвал

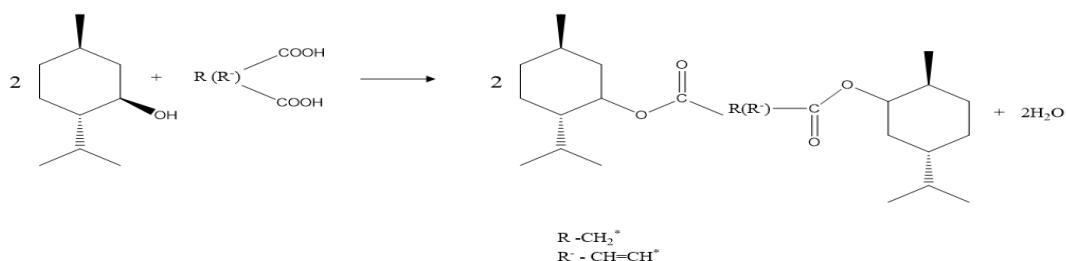
**Ментолнинг икки асосли карбон кислоталари гомологик қатори билан янги ҳосилаларини физик- кимёвий константалари натижалари**

№	Моддалар	Брутто формуласи ва ташқи кўриниши Мг.	$T_{\text{суюқ}}^{\circ}\text{C}$	$R_f^*$ (система)	Эрувчанлиги	ИК спектри $^{-1}\text{см}$
1.	Ментол (М)	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$ Оқ кристалл 156	$42\pm 2$	0,3	Этанол, Ацетон Диоксан, Пиридин	2869- 2953( $\text{CH}_2$ ) 2927( $\text{CH}_3$ ) 3245(OH)
2	Диментол-оксалат	$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4$ 366	$103\pm 2$	0,35	Гексан, Этилацетат Хлороформ Бензол, этанол	1712(CO), 2956( $\text{CH}_3$ )
3	Ментолмалонат	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 242	$98\pm 2$	0,4	Этанол, Ацетон, Хлороформ, бензол	1718(CO) 2937( $\text{CH}_3$ ) 3350(OH)
4	Ментолмалеинат	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 254	$95\pm 2$	0,35	Гексан, Этилацетат, Хлороформ, Бензол этанол	3063 (OH); 1712-1729 - (CO), 2954( $\text{CH}_3$ )
5	Диментолсукцинат	$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4$ 394	$110\pm 2$	0,5	Гексан, Этилацетат Хлороформ, Бензол, этанол	2957-2869 ( $\text{CH}_2$ ), 1712- 1728 -(CO)
6	Диментол-глутарат	$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4$ 408	$100\pm 2$	0,6	Гексан, Этилацетат Хлороформ, Бензол, этанол	1698(CO), 2954- 2351( $\text{CH}_2$ )

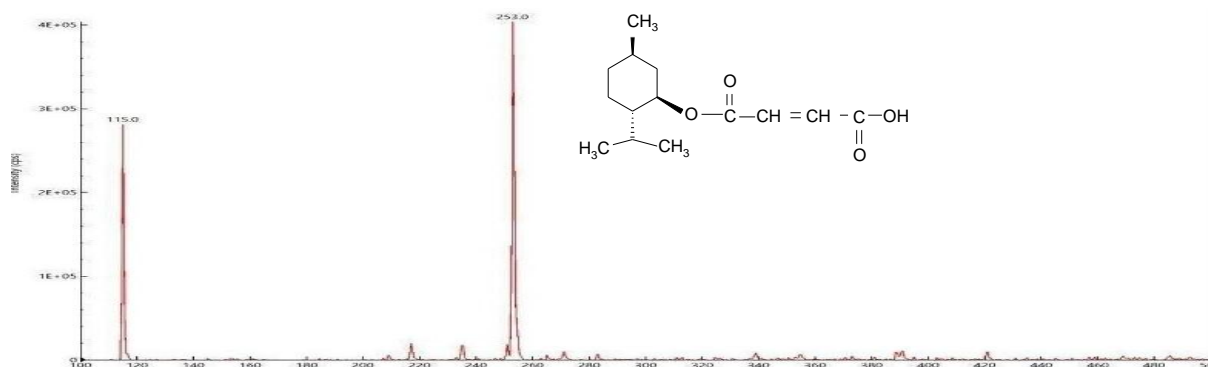


**1-расм.** А)ментолнинг ИҚ спектри; В) ментолмалеинат мураккаб эфирининг ИҚ спектри; С) диментолсукцинат мураккаб эфирининг ИҚ спектри;

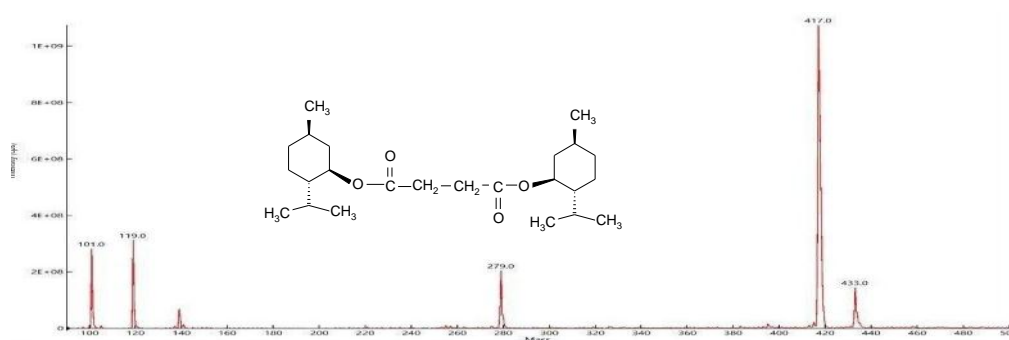
Ментолнинг икки асосли карбон кислоталар билан янги ҳосилларининг синтези қуйидаги реакция схемаси билан олиб борилди:



Ментолнинг икки асосли карбон кислоталар билан янги ҳосиллари тузилишини тадқиқ қилишнинг масс-спектроскопик усуллари. Ментолнинг икки асосли карбон кислоталари билан янги ҳосилларининг кимёвий тузилишини аниқлаш мақсадида унинг масс-спектрометрик таҳлили амалга оширилди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ментол ва малеин кислотаси орасидаги кимёвий реакция натижасида ҳосил бўлган маҳсулот ментолмалеинат, ментол таркибидаги гидроксил гуруҳи ва дикарбон кислотанинг карбоксил гуруҳи билан реакцияга кириши натижасида ҳосил бўлган. Назарий жихатдан битта карбон кислотасига иккита ментол бирикиши керак эди. Лекин масс-спектрал таҳлил шуни кўрсатдики, улар ўзаро 1:1 нисбатда реакцияга киришган. Ҳосил бўлган модданинг молекуляр массаси 253,0 га тенг бўлиши керак. Масс-спектрал таҳлил натижасида спектрда асосий молекуляр ион  $m/z$  253[M-H]<sup>-</sup> дан ташқари молекуляр фрагмент  $m/z$  115 ментолмалеинат молекуласидаги малеин кислотаси иони ҳам мавжуд бўлганлигини кўрсатади (2- расм).

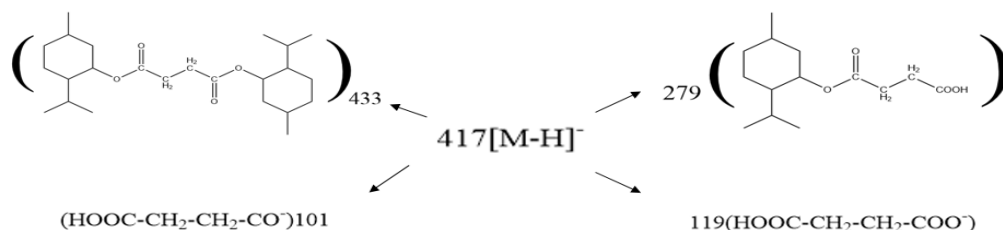


2- расм. Ментолмалеинатнинг масс-спектри



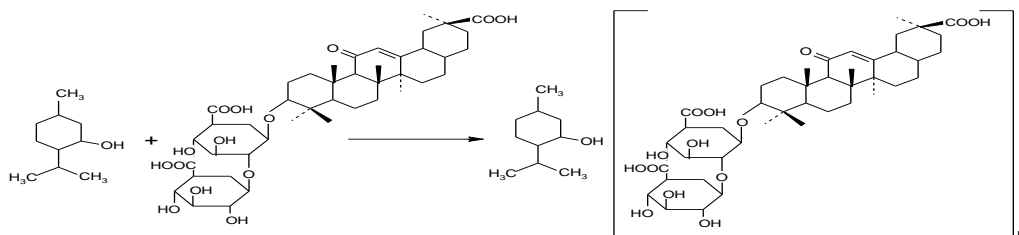
3-расм. Диментолсукцинатнинг масс-спектри

Шунингдек, ментол ва қахрабо кислотаси билан олинган реакция маҳсулотининг масс-спектроскопик таҳлилида асосий квазимолекуляр ион  $m/z$  417,0  $[M-H]^-$  тўғри келади. Бу молекуляр масса назарий ҳисобланган диментолсукцинат бирикмасига тўғри келади. Демак ментол қахрабо кислотаси билан 1:2 моль нисбатда реакцияга киришганлигидан далолат беради. Масс-спектрометрик таҳлилда асосий квазимолекуляр ион  $m/z$  417,0  $[M-H]^-$  дан ташқари бир қанча молекуляр фрагмент ионларнинг  $m/z$  119,0 диментолсукцинат молекуласидаги қахрабо кислотаси иони зарчасига,  $m/z$  279,0 эса ментолсукцинит ионига тўғри келади.



Олинган натижалардан шундай хулоса қилиш мумкинки, кислоталарнинг кимёвий хоссаларига қараб, уларнинг ментол билан реакцияга киришиш хусусиятини белгилаш мумкин бўлади. Қолган бошқа ҳосилаларининг масс-спектроскопик таҳлили ҳам ўхшаш натижаларни берди.

Ментолнинг ГК ва ГКМАТ лар билан 1:2, 1:4, 1:9 (моль) нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари. Глицирризин кислотасининг ментол билан 2:1; 4:1; 9:1 моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплекслари сув: спирт системасида олинди. ГКнинг ментол билан супрамолекуляр комплекси қуйидаги реакция схемасига асосан олинди:



Бу ерда  $n = 2, 4, 9$ .

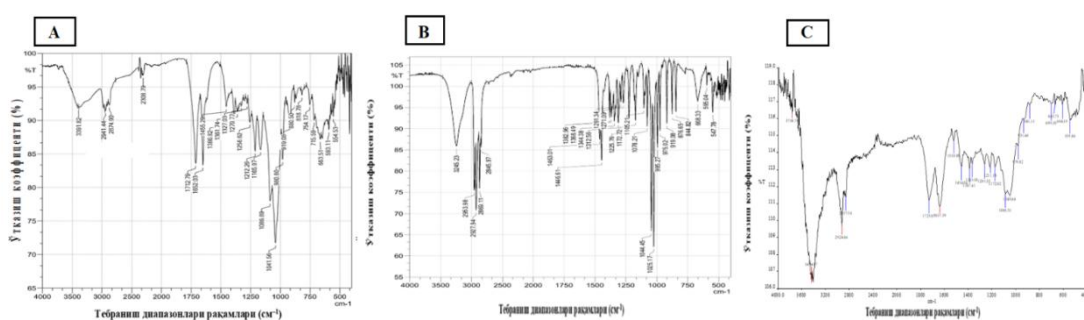
Олинган янги супрамолекуляр комплексларнинг айрим физик-кимёвий хусусиятлари ва спектрал тавсифлари қуйидаги 2-жадвалда келтирилди. 2-жадвалда келтирилган катталиклардан кўриниб турибдики, олинган барча комплекс бирикмалар сувда яхши эрийди. Суюқланиш ҳарорати 200- 230 °С оралиғида эканлигини кўриш мумкин.

Супрамолекуляр комплекснинг тузилиши органик молекулаларнинг электромагнит нурлар билан таъсирлашувига асосланган физикавий усуллар, хусусан, уларнинг ИҚ- (молекуладаги атомларнинг тебраниш частоталари,  $\lambda = 10^{-4} - 10^{-2} \text{ см}^{-1}$ ) спектрлари асосида ўрганилди.

## ГКнинг ментол билан супрамолекуляр комплексининг баъзи физик-кимёвий тавсифлари

№	Моддалар	$T_{\text{суюқ}},$ $^{\circ}\text{C}$	$R_f^*$ (система)	Эрувча нлиги	ИҚ спектри, $\text{см}^{-1}$
1	ГК: Мт 2:1	$218 \pm 2$ $^{\circ}\text{C}$	0.8	Сув Спирт	3434-3500(OH); 2857(CH <sub>3</sub> ); 2947-(CH <sub>2</sub> ); 1637-1725-(CO); 1085-(-O-)
2	ГК: Мт 4:1	$220 \pm 5$ $^{\circ}\text{C}$	0.9	Сув Спирт	3432- 3500(OH); 2957(CH <sub>3</sub> ); 2926(CH <sub>2</sub> ); 1642-1725-(CO); 1079-(-O-)
3	ГК: Мт 9:1	$228 \pm 2$ $^{\circ}\text{C}$	0.8	Сув Спирт	3469- 3500(OH); 2940(CH <sub>3</sub> ); 2873-(CH <sub>2</sub> ); 1645-1720-(CO); 1043-(-O-)

Бунда таҳлил жараёни бошланғич маҳсулотлар (ГК ва Мт) ва якуний маҳсулот яъни ГК:Мт (2:1) супрамолекуляр комплексининг ИҚ-спектрларини ўзаро солиштириш асосида амалга оширилди. Бунда ГК ва Мт нинг супрамолекуляр комплекси «меzbон-меҳмон» тузилишида шаклланиши асосланган. ГКнинг Мт билан комплекси юқорида мазкур метод билан тадқиқ этилганда, комплекслар ўзаро гидрофоб таъсир, шунингдек, водород боғлар ҳисобига ҳосил бўлиши кўрсатилган (4-А, В, С-расм).

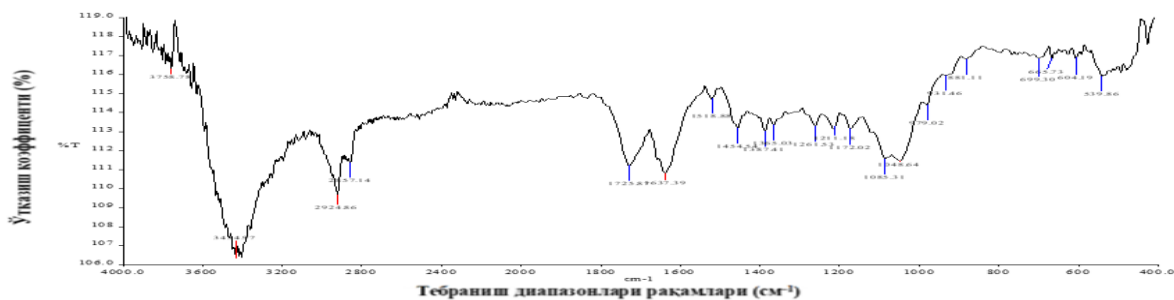


4-расм. А) ГК нинг ИҚ-спектри; В) Мт нинг ИҚ-спектри; С) ГК:Мт (2:1) супрамолекуляр комплексининг ИҚ-спектри.

Комплексининг спектридан кўришиб турибдики, ГК ва Мт спектрларига нисбатан сигналларнинг сезиларли даражада сурилиши кузатилмайди, бу эса комплексларда сигналлар силжишига сабаб бўладиган етарли даража кучли водород ёки ион боғлари йўқлигини билдиради.

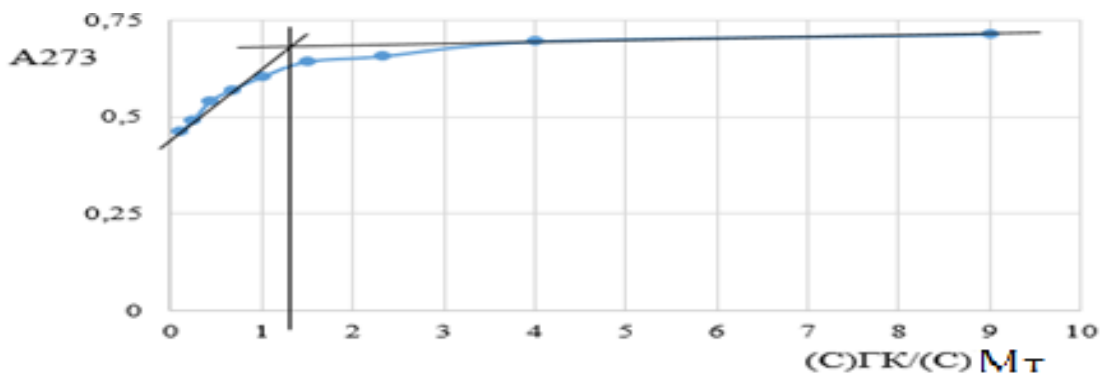
Ширинмия илдизидан ажратиб олинган ГК ва Мт супрамолекуляр комплексларини кимёвий идентификациялаш  $4000-400 \text{ см}^{-1}$  ютилиш диапазонида «Shimadzu» ИҚ-Фурье спектрофотометри қурилмаси (Япония) ва «Perkin-Elmer Spectrum IR»-10.6.1 (АҚШ) ёрдамида амалга оширилди. Тажрибаларда ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр комплексининг ИҚ-спектрлари куйидаги тавсифларга эгаллиги аниқланди. Жумладан, ГК: Мт(4:1) супрамолекуляр комплексининг ИҚ-Фурье-спектрларида бир қатор валент соҳаларнинг дастлабки агентлар кўрсаткичларига нисбатан силжиш

ҳолатлари қайд қилинди. -ОН гуруҳига тегишли валент тебранишлар ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр комплексида  $3432\text{ см}^{-1}$  соҳада ютилиши аниқланди ва бу ҳолат, водород боғлар ҳосил бўлишидан далолат беради. Шунингдек, ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр комплекси таркибида С-О-С ва С-ОН боғларнинг ютилиши соҳалари  $1079\text{ см}^{-1}$  ҳолатда интенсив пик кўринишига эга ҳисобланади. Бунда ГК нинг С=О карбоксил гуруҳларининг ютилиш соҳаси ўзгармаслиги қайд қилинди (5-расм).



**5-расм. ГК :ментол(4:1) билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплексининг ИҚ спектри.**

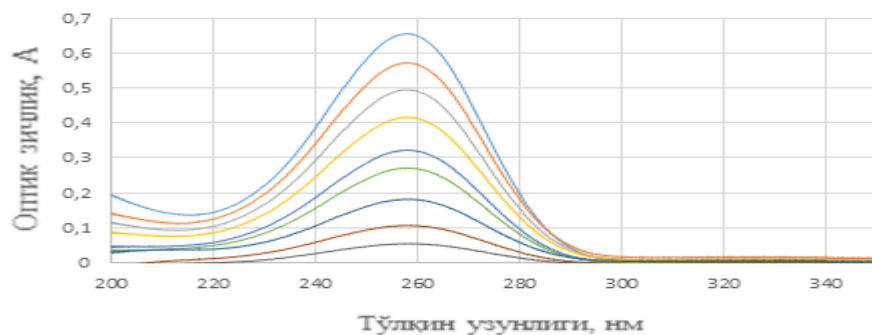
ГКнинг ментол билан супрамолекуляр комплекслари стехиометрик таркиби Остромысленский–Жобанинг изомолярли тизим методи билан аниқланди. Жумладан, адабиётларда қайд этилганидек, комплекслар 1:1 нисбатда ҳосил бўлади. Қуйидаги графикавий эгри чизиқда кўрсатилганидек, компонентларнинг нисбатига кўра оптик зичликнинг ўзгаришидан I комплекснинг изомоляр тизими кўрсаткичи  $\approx 1,0$  га тенг бўлиб, шунга асосан комплексдаги компонентлар нисбати 1:1 нисбатда бўлиши қайд қилинди.



**6-расм.  $\lambda=273\text{ нм}$  да ( $C(\text{Мт})=10^{-4}\text{ М}$ ,  $C(\text{ГК})=10^{-4}\text{ М}$ ,  $\text{pH } 7,2$ ) компонентлар изомоляр тизими нисбатига кўра оптик зичлиги ( $\Delta A$ )нинг ўзгариши.**

Супрамолекуляр комплекс (I) тизими эгри чизиғига кўра кўрсатилганидек, 220 ва 285 нм оралиғидаги нуқталарда спектрларнинг ютилиши кузатилади (7-расм). Маълумки, изобестик нуқталарнинг мавжудлиги компонентлар оралиғида битта типга мансуб комплекс шаклланади. Шунга кўра эритмада ГК ва Мт компонентлари асосида ГК:Мт комплекси аниқланди:  $\text{ГК} + \text{Мт} \leftrightarrow \text{ГК} \cdot \text{Мт}$ .





7-расм. Эритмаларнинг изомоляр тизимда спектрларнинг ютилиш эгри чизиғи ( $C_{(MT)} = 10^{-4} M$ ,  $C_{(ГК)} = 10^{-4} M$ ,  $pH 7,2$ ).

Таркиби 1:1 нисбатда бўлган эритмадаги комплекслар нисбати бўйича  $K$  коэффиценти куйидаги формула асосида ҳисобланди (1):

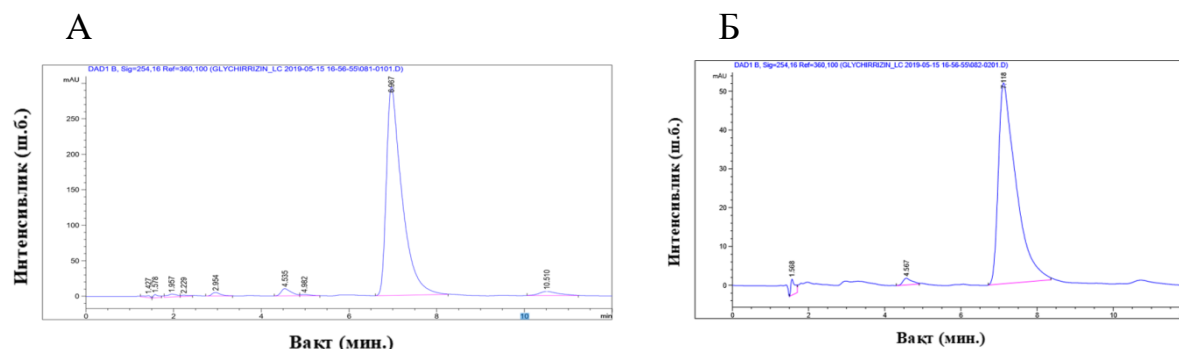
$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (1)$$

Бу ерда:  $c$  – модданинг умумий концентрацияси,  $\Delta A_0$  – диссоциаланиш бўлмаган жараёнда оптик зичликнинг ўзгариши,  $\Delta A_1$  – спектрларнинг ютилиш эгри чизиғига мос ҳолда оптик зичликнинг ўзгариши.

Комплекс ҳосил бўлиш жараёни учун Гиббс эркин энергияси ( $\Delta G$ ) (2) формула ёрдамида ҳисобланди:

$$\Delta G = -2,3RT \lg K. \quad (2)$$

Тадқиқотнинг кейинги босқичида олинган супрамолекуляр комплексларни идентификация қилиш ва миқдорий таҳлил қилиш мақсадида ЮССХ усулидан фойдаланилди. Ментолнинг ГК билан олинган супрамолекуляр комплексларининг хроматографияси элюент изократика усулида, оқим тезлиги 1 мл/мин да бўлиб, элюент сифатида ацетонитрил:ацетатли буфер системасидан фойдаланилди (8-расм).



8-расм. А) Ишчи стандарт эритмаси ГК хроматограммаси Б) ГК билан ментолнинг супрамолекуляр (2:1) комплекси хроматограммаси.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, супрамолекуляр комплекс бирикмалар таркибидаги глицирризин кислотасининг миқдори назарий жиҳатдан ҳисоблангандаги билан бир хил эканлиги ва хатолик даражаси  $\pm 1-1.5\%$  ни ташкил қилиши аниқланди.

Миқдорий аниқлаш ишлари стандарт ГК эритмасига нисбатан олиб борилди. Ментол молекуласи таркибида хромофор гуруҳлари йўқлиги учун уни оддий спектроскопик усулларда аниқлаб бўлмайди. Шунинг учун



тажрибаларимизда сифат ва миқдор жиҳатдан аниқлашда ГК миқдорини аниқлашдан фойдаландик. Миқдорий жиҳатдан ҳисоблашларни стандарт эритманинг ушланиш вақтидаги чўққининг майдониغا нисбатан солиштирма тарзда аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

**ГКнинг ментол билан супрамолекуляр комплексининг ЮССХ асосида ўрганиш натижалари**

Комплекслар	колонкада ушланиш вақти мин.	назарий жиҳатдан ҳисобланган миқдор. мг/100мл	амалий олинган натижа мг/100мл
ГК	6.967	100.0	99.1
2:1	7.118	100.0	98.7
4:1	7.129	100.0	99.1
9:1	7.159	100.0	98.6

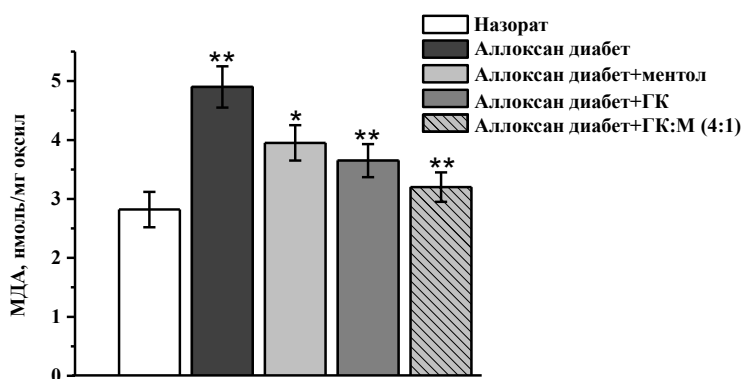
Назарий жиҳатдан олинган комплексларнинг миқдорлари амалий жиҳатдан олинган натижаларга мос келади ва уларнинг фарқи 1.0-1.5% дан ошмаслигини кўриш мумкин. Бу эса олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларини стандартлашда ЮССХ усулидан фойдаланиш мумкин эканлигини кўрсатади. Сифат жиҳатидан стандарт ГК нинг колонкада ушланиш вақти (6,5-7,0 мин) га қараб белгиланди.

Диссертациянинг «**Ментол хосилалари ва супрамолекуляр комплексларини биологик фаоллиги**» деб номланган тўртинчи бобида олинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги келтирилган. Ментол ва ГК асосида олинган супрамолекуляр бирикмаларнинг биологик фаолликлари жуда кам тадқиқ этилган бўлиб, уларнинг каламуш жигар митохондрияси функционал кўрсаткичларига таъсири деярли ўрганилмаган. Шу мақсад асосида тажрибаларимизда ментол, ГК ва уларнинг турли нисбатларда олинган супрамолекуляр комплексларининг *in vitro* ва *in vivo* тадқиқотларда каламуш жигар митохондриясига таъсири ўрганилди.

Аллоксан билан чақирилган диабет шароитида каламушлар қонидаги глюкоза миқдори ва жигар тўқимасидаги гликоген миқдорига ГК, ментол ва унинг супрамолекуляр комплексининг таъсири куйидаги жадвалда келтирилган. Олинган натижаларга кўра, аллоксан диабет шароитида қондаги глюкоза миқдори назоратга нисбатан кескин ортиши, жигарда гликоген миқдори эса кескин камайиши кузатилди. Аллоксан диабет шароитида жигардаги гликоген синтезининг бузилиши эҳтимол гликогенсинтетаза фаоллигининг пасайиши ва пируват дегидрогеназа комплексидаги нуқсон туфайли глюкоза оксидланишининг сусайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Аллоксан диабет чақирилган ҳайвонларга ментол (50 мг/кг), ГК (50 мг/кг) ва ГК:Мт (4:1) (50 мг/кг) бирикмаларини суткасига бир марта 10 кун давомида перорал юборилиши натижасида улардаги глюкоза миқдори ва жигардаги гликоген миқдори назоратга нисбатан камайганлиги аниқланди.

Аллоксан диабетга чалинган каламушларга ГК, ментол ва унинг супрамолекуляр комплекси билан фармакотерапия қилинганда уларнинг қондаги глюкоза миқдори камайиши ва жигаридаги гликоген миқдори эса ортиши ГК:Мт (4:1) да самарали бўлганлиги аниқланди. Бунда ГК:Мт (4:1) қабул қилингандан кейин аллоксан диабет ҳайвонларнинг қонидаги глюкоза концентрациясини тиклаш механизмларидан бири гликогенез жараёнларининг ўзгариши туфайли қон ва жигар ўртасида углеводлар алмашинувини қайта тиклаши натижасида юз бериши мумкин.

Табиий биологик фаол моддалар синтетик бирикмаларга қараганда антирадикал хусусиятни намоён қилиб, биомембраналарда липидларни пероксидланишини олдини олиши мумкин. Ментол, ГК ва унинг *in vitro* тажрибаларда фаоллигини намоён қилган ГК:Мт (4:1) комплекслари диабет шароитида митохондриялар МДА(малон диалдегид) миқдорида таъсири бўйича адабиёт маълумотлари умуман учрамайди. Ушбу *in vivo* тажрибамизда ментол, ГК ва ГК:Мт (4:1) комплексини аллоксан диабетда каламуш жигар митохондрияси ЛПО (липидларнинг периксли оксидланиши) га таъсири ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, аллоксан диабет чақирилган каламушларнинг жигардан ажратилган митохондрияларда МДА ҳосил бўлиши назоратга нисбатан  $73,7 \pm 3,5\%$  га ортиши маълум бўлди (9-расм). Аллоксан диабетга чалинган ҳайвонларни ментол, ГК ва ГК:Мт (4:1) бирикмалари билан суткасига бир марта 10 кун давомида перорал юборганимизда, уларнинг жигар митохондриясидаги МДА миқдори камайганлиги қайд қилинди. Бунда аллоксан диабет шароитида ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр комплексини митохондрия МДА миқдорини камайтирувчи таъсири ментол ва ГКга нисбатан яққол намоён бўлди. ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр комплекси билан даволанган аллоксан диабет ҳайвонларнинг жигардан ажратилган митохондрияларда МДА миқдори диабет гуруҳига нисбатан  $60,3 \pm 3,1\%$  га камайтириши қайд қилинди (9-расм).



9-расм. Аллоксан диабет шароитида ГК, ментол бирикмалари ва унинг ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр бирикмасини жигар митохондрияси МДА миқдорида таъсири (назоратга нисбатан ишонччилик \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n=5$ ).

Олинган натижалар асосида шундай хулосага келиш мумкинки, тадқиқ этилган ментол, ГК ва улар асосида олинган турли нисбатдаги супрамолекуляр бирикмаларни мембранафаол ҳоссалари ва антиоксидантлик

фаолликлари уларнинг структура тузилишидаги гидроксил гуруҳлар сонига, уларнинг ўзаро жойлашиш ўрнига боғлиқ бўлиши мумкин. Шундай қилиб, ментол, ГК ва улар асосида олинган ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр бирикмаси аллоксан диабетда жигар митохондриясидаги функционал бузилишни яъни қайта тиклаши мумкин ва мембранадаги липидларни пероксидланишини ингибирлади. Бунда ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр бирикмасининг аллоксан диабет шароитида гипогликемик фаоллиги ва митохондрия мембранасини стабилловчи хоссаси ментол, ГК ва унинг ГК:Мт (2:1) ва ГК:Мт (9:1) бирикмаларига нисбатан кучлироқ намоён бўлди.

*Янги синтез қилинган супрамолекуляр комплексларнинг буғдой (Triticum aestivum L.) нинг ўсиши ва ривожланишига стимуляторлик таъсири натижалари.* Тадқиқот объекти сифатида кузги буғдойнинг Дўстлик, Земница навлари танланди. Бўртиш жараёнига комплекс бирикма эритмаларнинг таъсирини аниқлаш учун буғдой дони бўртишдан олдин оғирлиги тарозида тортиб ҳисобланди. Бўртишнинг 24, 48, 72 соатида ҳар бир дон оғирлиги ҳисобланиб, сарфланган сув миқдори аниқланди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, доннинг бўртишига супрамолекуляр комплексларнинг эритмалари таъсир этди. Назоратда бўртишнинг биринчи кунида (24 соатда) жами бўлиб 63,67 мг сувни қабул қилган бўлса, бўртишнинг иккинчи кунида -6.90 мг, учинчи кунида 17.06 мг сувни қабул қилди (5-жадвал).

Ушбу маълумотларда, бўртиш жараёни биринчи кунида жадал, иккинчи ва учинчи кунларида секинлашганлиги аниқланди. Жами бўлиб уруғ соф оғирлигига нисбатан 1.8 баравар сувни қабул қилди. Супрамолекуляр комплекс эритма таъсирида бўртиш жараёнининг жадаллашганлиги илдиз ва майсанинг ўсишидан ҳам аниқлаш мумкин (5-жадвал).

#### 5-жадвал

#### Доннинг бўртишига супрамолекуляр комплекс эритмаларнинг таъсири

№	Вариант	Бўртишдан олдин дон оғирлиги, г	Бўртиш жараёни учун сарфланган сув миқдори, мг			Бўртиш жараёнида сарфланган сувнинг дон оғирлигига нисбати	Буғдой илдизининг ўсиши, 5 кунда	Буғдой майсаниннинг ўсиши, 5 кунда
			24 соатда	48 соатда	72 соатда			
1	Сув	50,24 ±1.84	63,67 ±3.22	6,90 ±2.08	17,06 ±4.56	1,80 ±0.15	2,78 ±0.34	1,40 ±0.21
2	ГК 10 <sup>-7</sup>	46.41 ±1.83	62,12 ±3.10	11.54 ±2.65	47,36 ±4.73	2.67± 0.17	5.35±0.4 4	4.96±0. 46
3	Mentol 10 <sup>-6</sup>	48.52 ±1.50	68,51 ±2.80	20.70 ±3.68	36,68 ±5.14	2.64 ±0.16	3.21 ±0.42	3.19 ±0.51
4	ГК :Мт 2:1 10 <sup>-5</sup>	48.92 ±1.96	64.56 ±2.71	9.55±3.5 3	26.04 ±5.80	2.06 ±0.17	4.39 ±0.52	3.83±0. 72
<b>5</b>	<b>ГК :Мт 4:1 10<sup>-7</sup></b>	<b>47.86 ±1.85</b>	<b>65.78 ±3.74</b>	<b>15.74±4. 80</b>	<b>26.28 ±5.99</b>	<b>2.34 ±0.24</b>	<b>4.62 ±0.40</b>	<b>3.66±0. 55</b>
6	ГКМАТ:Мт 2:1 10 <sup>-7</sup>	47.56 ±2.17	64.19 ±2.54	8.33±4.6 3	29.91± 6.02	2.26 ±0.21	4.05 ±0.39	2.18±0. 37

Назоратда илдиз узунлиги 2.78 см ни ташкил этган бўлса, супрамолекуляр комплекс эритмада 5,35 см га тенг бўлди. Айнан шундай натижа буғдой майсасининг узунлиги бўйича ҳам қайд этилди. Назоратда 1.40 см га тенг бўлган бўлса, тузли эритмада 4,96 см га тенг эканлиги аниқланди.

Ушбу маълумотлар эритма концентрацияси  $10^{-7}$  тенг бўлганида бўртиш жараёни учун ижобий муҳит яратилганлигига ишонч ҳосил қилиш мумкин.

## ХУЛОСАЛАР

1. Биринчи марта ментолнинг икки асосли карбон кислоталар билан янги ҳосилалари синтез қилиниб, уларнинг физик-кимёвий катталиклари ва спектрал хусусиятлари келтирилди.

2. Синтез қилинган янги моддаларнинг тузилиши ИҚ-, масс-спектроскопик усулларда ўрганиш билан изоҳланади.

3. Биринчи бор ментолнинг ГК ва ГКМАТ билан ҳар хил нисбатлардаги супрамолекуляр комплекслари олинди. Олинган супрамолекуляр комплексларининг физик-кимёвий хусусиятлари аниқланиб, тузилиши ИҚ-УБ-спектроскопик усулларда ўрганиш билан изоҳланади.

4. Ментолнинг ГК, ГКМАТ билан турли нисбатларда олинган бирикмалари «меҳмон-меzbон» типдаги супрамолекуляр комплекслари эканлиги ҳамда улар ўзаро водород боғлар асосидаги гидрофоб-гидрофоб таъсирлашишлар асосида стабиллашганлиги илмий асосланди.

5. Ментолнинг ГК ва ГКМАТ билан ҳар хил нисбатлардаги супрамолекуляр комплексларининг биологик фаолликлари буғдой (*Triticum aestivum* L.) ўсимлигининг ўсиши ва ривожланишига таъсири исботланди.

6. Ментолнинг ГК ва ГКМАТ билан янги олинган супрамолекуляр комплекслари буғдойнинг ўсиш жараёнига таъсири ўрганилганда уларнинг концентрацияси билан бошоқли ўсимликлар бўртиши ўртасидаги корреляцион боғланиш мавжудлиги кўрсатилди.

7. Илк бор ментол, ГК ва улар асосида олинган ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр бирикмаси аллоксан диабетда жигар митохондриясидаги функционал бузилишни қайта тиклаши мумкинлиги ва мембранадаги липидларни пероксидланишини ингибирлаш хусусиятига эга эканлиги билан изоҳланди.

8. ГК:Мт (4:1) супрамолекуляр бирикмасининг аллоксан диабет шароитида гипогликемик фаоллиги ва митохондрия мембранасини стабилловчи хоссаси ментол, ГК ва унинг ГК:Мт (2:1) ва ГК:Мт (9:1) бирикмаларига нисбатан кучлироқ намоён бўлиши кўрсатилди ва келажақда амалий тиббиётда гипогликемик хоссали дори воситаси сифатида фойдаланиш учун тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD 03/30.12.2019.К.05.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ФЕРГАНСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**

---

**ГУЛИСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ЕТТИБАЕВА ЛОЛАХОН АБДУМАЛИКОВНА**

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ МЕНТОЛА И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ  
КОМПЛЕКСЫ ТАК ЖЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

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

**Фергана – 2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана за номером В2020.3.PhD/К314.**

Диссертационная работа выполнена в Гулистанском Государственном Университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ([www.flora-fauna.uz](http://www.flora-fauna.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Абдурахманова Угилой Коххоровна**  
кандидат химических наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Абдуллаев Шавкат Воҳидович**  
доктор химических наук, профессор

**Назаров Отабек Мамадалиевич**  
доктор философии (PhD) химическим наукам

**Ведущая организация:**

**Андижан государственный университет**

Защита диссертации состоится « 15 » XII 2020 г. в 10.00 часов на заседании Научного совета PhD.03/30.12.2019.К.05.01 при Ферганском государственном университете (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел. (+99873) 244-44-02, факс (+99873) 244-44-93).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационном ресурсном центре Ферганского государственного университета (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел. (+99873) 244-44-02, факс (99873) 244 44 93, e-mail: [fardu-info@umail.uz](mailto:fardu-info@umail.uz).

Автореферат диссертации разослан « 4 » XII 2020 г.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г).



*Handwritten signature in blue ink.*

**В.У. Хўжаев**

Предстатель Научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

*Handwritten signature in blue ink.*

**М. Нишонов**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, к.т.н., профессор

*Handwritten signature in blue ink.*

**Ш.В. Абдуллаев**

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

## ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Сегодня одним из важнейших направлений исследований современной биоорганической химии в мире является синтез биологически активных веществ, действующих в определенном направлении, и их модификация. Природные соединения, выделенные из растений, обладают высокой биологической активностью и вместе с тем, низкими побочными эффектами по отношению к синтетическим соединениям, совместимостью с живыми организмами и выделяются тем, что имеют ряд преимуществ перед синтетическими лекарствами. Среди таких природных соединений особое значение имеют ментол и его производные, относящиеся к классу монотерпенов.

Для обоснования актуальных научных решений по созданию высокоэффективных низкодозовых препаратов, используемых для терапии ряда заболеваний, полученных в настоящее время во многих крупных исследовательских центрах мира, необходимо: синтез ментола (Мт) и его производных с двухосновной карбоновой кислотой, получение супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты (ГК) и с некоторыми её солями, повышение их свойств водорастворимости, уменьшение дозы применения, создание препаратов с биологической активностью.

Сегодня в нашей республике достигаются определенные теоретические и практические результаты по созданию эффективных лекарственных препаратов на основе местного сырья и обеспечению отечественного фармацевтического рынка качественными лекарствами. В третьем направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи, направленные на «производство высококачественной готовой продукции на основе глубокой переработки высокотехнологичных производств, прежде всего местного сырья»<sup>2</sup>. В этом отношении имеют важное значение исследования, в том числе, по выделению эфиров ментола из растения *Mentha piperite* и изучению его состава, по синтезу новых производных с двухосновными карбоновыми кислотами, получению супрамолекулярных комплексных соединений ментола (Мт) с ГК и некоторыми её солями, а также изучению их биологической активности.

Данное диссертационное исследование в определённой степени послужит выполнению задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года за №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года за №УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947.

февраля 2018 года за №ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», Постановлении Президента Республики Узбекистон от 18 мая 2018 года за №ПП-3729 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению гриппа и других острых респираторных инфекций в Республике Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 10 апреля 2019 года за №УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также в других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики:** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день биологические особенности ментола и его производных исследуются во многих научных лабораториях всего мира. Зарубежные ученые Rozza A.L. и др. (2014), Levin.M (2012), Akehurst R, Kaltenthaler E (2001) в своих исследованиях, проведенных у крыс линии *Wistar*, выявили, что монотерпеноид ментола проявляет восстанавливающее свойство язвы желудка вызванной этиловым спиртом. Rozza A.L. и др. (2014) установили, что 50 мг/кг ментола оказывает гастропротективное действие, а также изучили антиоксидантную активность, действие против апоптоза и воспаления в клетках слизистой оболочки желудка. Cheang и др.(2013) провели научное исследование над проявлением релаксантной активности ментола и ингибирующее действие на ионные каналы  $Ca^{2+}$  в клетках гладких мышц кровеносных сосудов крыс. Учеными Lee A.G. и др. (2013) в *in vitro* исследованиях показано влияние ментола и других гидрофобных монотерпенов на ионные каналы мембраны в концентрациях в диапазоне от 10  $\mu$ M до 10 mM.

В странах СНГ Мамедбейли Э.Г., Исмайылова С.В и др. (2017) на основе реакции Манних с участием формальдегида провели исследования, обоснованные на оптически активные L-(-)-ментол и гетероциклические амины (пиперидин, морфолин, гексаметиленамин). Киравченко У.Г., Сидакова Т.М.(2012) исследовали фармакологические особенности ментола и его производных, синтезированы низкомолекулярные биорегуляторы насекомых - ранее несинтезированные производные  $\beta$ -ментола и ритцинолеической кислоты (Яковлева М.П., 2010).

На основе исследований, проведенных в Узбекистане показана целенаправленность применения на практике масла "*Mentha piperita*" за счет содержания в составе ментола и его производных, в том числе, учеными Мухаммадиев А.Н. (2020), Сулиева А.В. (2017), Арипова Н.Б. (2018) проведены научные исследования по созданию высоко эффективных успокаивающих лекарственных средств на основе растения *Menhta piperita* L.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.**



Диссертационное исследование выполнено по научно-исследовательскому плану Гулистанского государственного университета в рамках практического исследования на тему АМЗ-2019-41 «Разработка технологии выращивания солодки для повышения продуктивности и урожайности корневой системы на засоленных почвах».

**Цель исследования** является синтеза производных ментола и супрамолекулярных комплексов, а также их биологической активности.

**Задачи исследования** выделение эфиров ментола из густого экстракта мяты («*Mentha piperita*») и анализ его состава масс-спектроскопическим методом;

синтез двухосновных карбоновых кислот и новых производных ментола, изучение физико-химических свойств и химического строения;

получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов в разных молярных отношениях МАСГК и ГК ментола, изучение физико-химических и спектральных свойств;

определение констант устойчивости новых комплексных соединений;

изучение мембранноактивности и антиоксидантности полученных супрамолекулярных комплексных соединений, а также их влияние на рост и развитие растений.

**Объектом исследования** являются новые производные ментола с двухосновными карбоновыми кислотами, а также супрамолекулярные комплексные соединения ментола с ГК и МАСГК.

**Предметом исследования** являются химическое строение, физико-химические свойства и биологическая активность новых производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами и супрамолекулярных комплексных соединений ментола с ГК и МАСГК.

**Методы исследования.** В диссертации для исследования строения новых синтезированных веществ использованы современные физико-химические и физические методы: тонкослойная хроматография (ТСХ), колоночная хроматография, инфракрасная (ИК) и ультрафиолетовая (УФ) спектроскопия, масс-спектроскопия, дифференциальное центрифугирование, фотометрия и другие биохимические методы.

**Научная новизна исследования** состоит из нижеследующих:

впервые синтезированы новые производные ментола с двухосновными карбоновыми кислотами, выявлены их физико-химические свойства;

впервые получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы ментола и ГК, а также МАСГК в различных молярных соотношениях, проанализирована их химическая структура на основе физико-химических и спектральных методов;

доказано, что константа устойчивости полученных комплексных соединений равна  $1.79 \pm 1 \times 10^4$ ;

выявлена биологическая активность полученных супрамолекулярных комплексов, определено, что гипогликемическая активность вызванного в условиях диабета супрамолекулярного соединения аллоксан в отношении

ГК:Мт (4:1) и стабилизирующее свойство мембраны митохондрии активнее в отношении ментола, ГК и ее ГК:Мт (2:1) и ГК:Мт (9:1) комплексов;

доказано, что супрамолекулярные комплексы, образованные ментолом с ГК и МАСГК, положительно влияют на рост и развитие растений пшеницы (*Triticum aestivum* L.).

**Практические результаты исследования** состоят из нижеследующих:

разработан метод выделения эфирных масел из состава растения «*Mentha piperita*»;

созданы методы исследования синтеза производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами, изучения их физико-химических свойств и структуры;

впервые выявлены гипогликемическая активность супрамолекулярных комплексов, полученных из ментола и ГК, а также с МАСГК в условиях аллоксан диабета и стабилизирующее свойство мембраны митохондрии;

выявлено наличие эффективного влияния новых синтезированных супрамолекулярных комплексов на рост и развитие пшеницы.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования в том, что впервые выделенный из растения «*Mentha piperita*» ментол с ГК, выделенной из корня растения «*Glycyrrhiza glabra* L.» станет основанием для получения новых супрамолекулярных комплексных соединений на основе МАСГК.

Практическая значимость исследования в том, что выделение эфирных масел из растения «*Mentha piperita*», биологическая активность новых супрамолекулярных комплексов ментола послужат созданию средства, имеющего стимулирующее влияние на гипогликемическую активность в условиях аллоксан диабета и стабилизирующих свойств мембраны митохондрии, а также на рост и развитие растения пшеницы (*Triticum aestivum* L.).

**Достоверность результатов исследования** подтверждена современными физико-исследовательскими методами: анализом на основе методов инфракрасной, ультрафиолетовой, масс-спектрометрии, хроматографией высокоэффективной жидкости, дифференциальной центрифугизации, а также презентацией полученных результатов в ряде научно-практических конференций республиканского и мирового (международного) масштаба, опубликованием (опубликованностью) в ряде зарубежных и республиканских рецензируемых журналах.

**Внедрение результатов исследования.**

На основе полученных результатов по химической структуре и биологической активности производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами, регенерированных супрамолекулярных комплексов ГК и МАСГК:

супрамолекулярный комплекс глицирризиновой кислоты, полученной из корневища солодки, с ментолом, использован в практическом проекте С-А-2018-004 «Создание биотехнологической коллекции граната (*Punica granatum*

L.) и разработка технологии получения беспатогенных проростков», был использован при сравнительном анализе свойств развития вегетативных органов граната *in vitro*. (Справка Министерства высшего и среднего специального образования от 21 июля 2020 года за №89-03-2621). В результате добавление супрамолекулярного комплекса к питательной среде ускоряет образование новых ветвей и корней граната *in vitro*, что способствует развитию каллусной ткани;

супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты, полученной из корневища солодки, и ее моноаммониевой соли с ментолом в различных пропорциях (препарат ГК: Мт и МАСГК: Мт) внедрены в практику в фермерских хозяйствах Баяутского района Сырдарьинской области (Справка Министерства сельского хозяйства Республики Узбекистан от 28 августа 2020 года за №02/021-2732). В результате, по сравнению его показателя с контрольным полем, дана возможность увеличить урожайность в среднем на 8 центнеров с гектара.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 20 научных работ, из них 4 научных статей, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

**Объем и структура диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 118 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность выполненных научных работ, представлены цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследования направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость результатов, приведены данные о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «**Перспективы использования терпеноидных соединений на практике**» приведены сведения о терпеноидных соединениях (моно- ди – и тритерпен), их классификация, строение и химические свойства, строение и химические свойства ментола, химическая модификация, биологическая активность, глицирризиновая кислота – основное влияющее вещество корня растения «*Glycyrrhiza glabra*», химическое строение, биологическая активность,

физико-химические свойства и биологически активные супрамолекулярные комплексы.

Во второй главе диссертации, названной **«Синтез новых производных ментола и получение супрамолекулярных комплексов, методы изучения химических свойств»** изложены данные об использованных оборудовании, инфракрасная спектроскопия, системы, примененные для ТСХ и хроматографии, методы синтеза дикарбоновых кислот и производных ментола, приготовление растворов супрамолекулярных комплексов, этапы исследования идентификации и образование супрамолекулярных комплексов ментола с ГК и МАСГК, а также методы учета константа устойчивости комплексов.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Синтез новых произвольных ментола и получение супрамолекулярных комплексов, изучение химических свойств»** приведены синтез новых производных ментола с гомологическим рядом дикарбоновых кислот, получение супрамолекулярных комплексов ментола с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты, а также физико-химический анализ полученных комплексов.

*Спектроскопические методы исследования строения новых производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами.* Если валентные колебания  $C=O$  карбонильных групп новых синтезированных производных ментола с дикарбоновыми кислотами в инфракрасном спектре наблюдается при  $1730-1710\text{ см}^{-1}$ , то валентные колебания  $-OH$  групп ментола наблюдается при  $3500-3250\text{ см}^{-1}$ , и в результате смены гидроксильных групп на ацетиловые затухает частота колебаний.

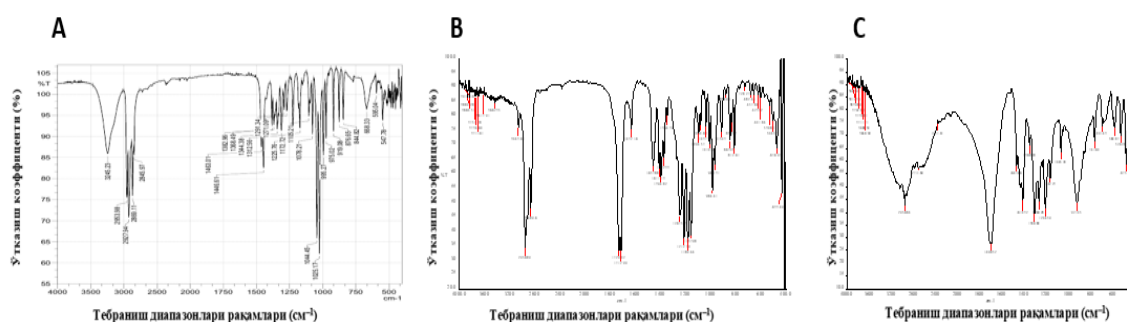
Определены физико-химические величины полученных сложных эфиров, их строение подтверждено путем сравнения их инфракрасного спектра со спектром первичных веществ. Полученные результаты приведены в 1-таблице. Из за отсутствия хромофорных групп в ментоле, в его полученном сложном эфире в УФ спектре не наблюдается поглощение (или абсорбция, окклюзия). В ИК спектре сложного эфира не наблюдается колебания  $-OH$  групп при  $3245\text{ см}^{-1}$ , это, в свою очередь, доказывает образование сложного эфира дикарбоновой кислоты с гидроксильной группой ментола. Валентные колебания карбонильных групп  $-C=O$  при  $1726\text{ см}^{-1}$  еще раз свидетельствует об образовании эфирной связи (табл. 1).

С целью определения химического строения новых производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами осуществлен масс-спектрометрический анализ. Полученные результаты показывают, что продукт полученный в результате химической реакции ментола и малеиновой кислоты ментолмалеинат, образуется за счет гидроксильной группы в составе ментола и карбоксильной группы дикарбоной кислоты (рис. 1 и 2).

Таблица 1

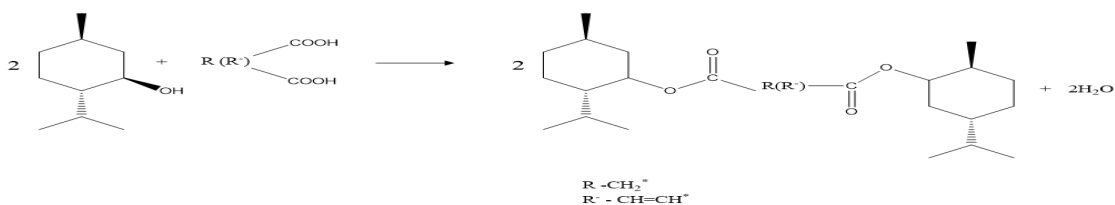
**Результаты физико-химической константы новых производных ментола с гомологическим рядом двухосновных карбоновых кислот**

№	Вещества	Формула Брутто и внешний вид М.М.	T <sub>жидкий</sub> °C	R <sub>f</sub> <sup>*</sup> (система)	Растворимость	ИК спектр см <sup>-1</sup>
1	Ментол (М)	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O Белый кристалл 156	42-45	0,3	Этанол, Ацетон Диоксан, Пиридин	2869- 2953(CH <sub>2</sub> ) 2927(CH <sub>3</sub> ) 3245(OH)
2	Диментол-оксалат	C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> 366	103- 105	0,35	Гексан, Этилацетат Хлороформ Бензол, этанол	1712(CO), 2956(CH <sub>3</sub> )
3	Ментолмалонат	C <sub>23</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> 380	98-100	0,4	Этанол, Ацетон Хлороформ, бензол	1718(CO) 2937(CH <sub>3</sub> ) 3350(OH)
4	Ментолмалеинат	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> 392	95-98	0,35	Гексан, Этилацетат Хлороформ, Бензол этанол	3063 (OH); 1712-1729 - (CO), 2954(CH <sub>3</sub> )
5	Диментол-янтарат	C <sub>24</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> 394	110- 112	0,5	Гексан, Этилацетат Хлороформ, Бензол, этанол	2957-2869 (CH <sub>2</sub> ), 1712- 1728 -(CO)
6	Диментол-глутарат	C <sub>25</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub> 408	100- 102	0,6	Гексан, Этилацетат Хлороформ, Бензол, этанол	1698(CO), 2954- 2351(CH <sub>2</sub> )



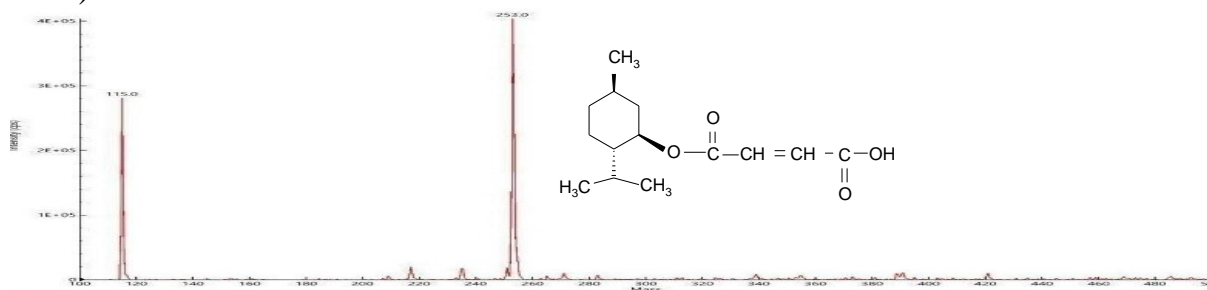
**Рис. 1. А) ИК спектр ментола; В) ИК спектр сложного эфира ментолмалеината; С) ИК спектр сложного эфира диментолянтарата**

Синтез новых производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами проводится по следующей схеме реакции.



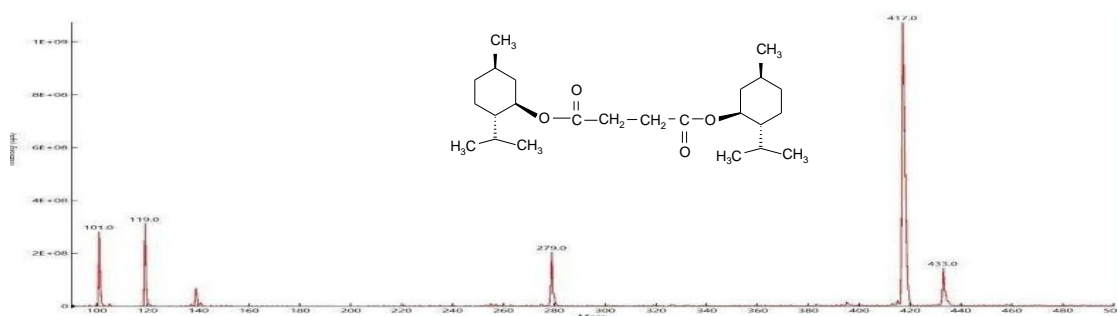
**Рис. 2. Масс-спектроскопические методы исследования строения новых производных ментола с двухосновными карбоновыми кислотами**

С теоретической точки зрения к одной карбоновой кислоте должно было бы соединиться два ментола. Но по результатам масс-спектрального анализа они вступают в реакцию в соотношении 1:1. Должен образоваться продукт с молекулярной массой 253,0. В результате масс-спектрального анализа в спектре кроме основного молекулярного иона  $253[M-H]^-$  существует молекулярный фрагмент  $m/z$  115 ионы малеиновой кислоты (рис.3.).



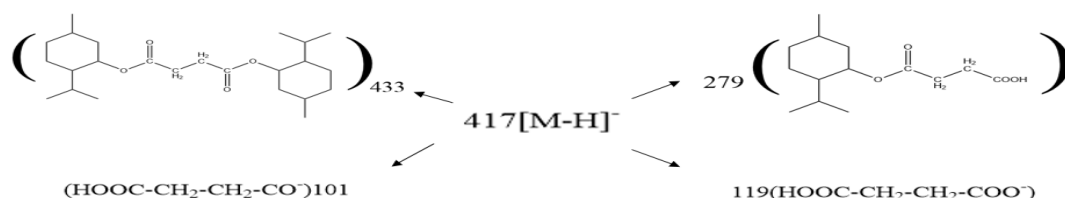
**Рис. 3. Масс-спектр ментолмалеината**

Кроме того, в масс-хроматографическом анализе продукта реакции ментола и янтарной кислоты существует основной квазимолекулярный ион  $m/z$  417,0  $[M-H]^-$ . Это молекулярная масса с теоретической точки зрения соответствует ментолдиантарному соединению. Это свидетельствует, что ментол с янтарной кислотой вступает в реакцию в соотношении 1:2 моль (рис.4).



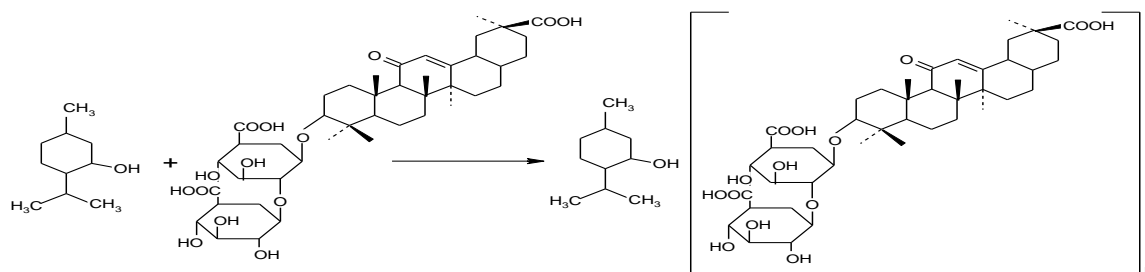
**Рис. 4. Масс-спектр диментолянтарата**

В масс-спектрометрическом анализе кроме основного квазимолекулярного иона  $m/z$  417,0  $[M-H]^-$  несколько молекулярных фрагментов ионов  $m/z$  119,0 приходится на частицы ионов янтарной кислоты ментолдиантарата, а  $m/z$  279,0 на ионы ментолянтарита.



Полученные результаты свидетельствуют о том, что по химическому строению кислот можно определить их особенность вступления в реакцию с ментолом.

Супрамолекулярные комплексы ментола с ГК и МАСГК в соотношении 1:2, 1:4, 1:9 (моль). Супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты с ментолом в соотношении 2:1, 4:1, 9:1 (моль) получены в системе вода:спирт. Супрамолекулярные комплексы ГК с ментолом получены на основе следующей схемы реакции.



Здесь  $n = 2, 4, 9$ .

Спектральная характеристика некоторых физико-химических свойств и строения полученных новых супрамолекулярных комплексных соединений приведена во второй таблице.

**Таблица 2**

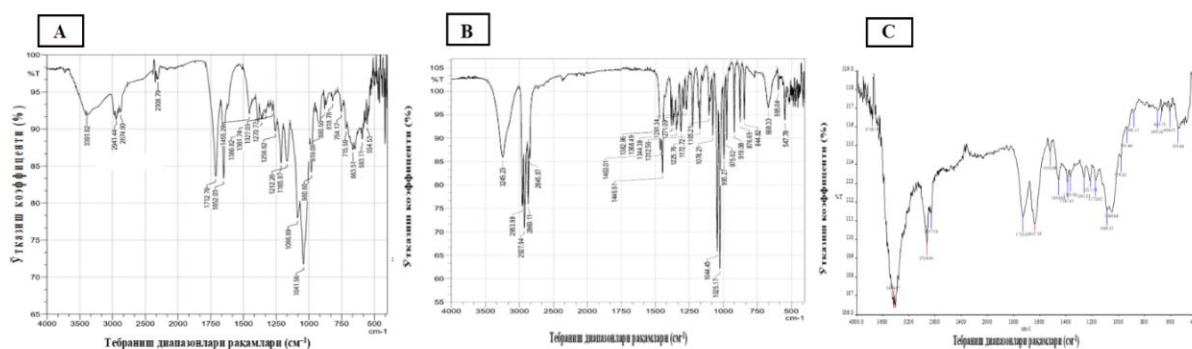
**Спектральная характеристика некоторых физико-химических свойств супрамолекулярных комплексов ГК с ментолом**

№	Вещества	$T_{\text{жидкий}},$ $^{\circ}\text{C}$	$R_f^*$ (система)	Раствори мость	ИК спектр, $\text{cm}^{-1}$
1	ГК: МГ 2:1	218-220 $^{\circ}\text{C}$	0.8	Вода Спирт	3434-3500(OH); 2857(CH <sub>3</sub> ) 2947-(CH <sub>2</sub> ); 1637-1725-(CO) 1085-(-0-)
2	ГК: МГ 4:1	220-225 $^{\circ}\text{C}$	0.9	Вода Спирт	3432- 3500(OH); 2957(CH <sub>3</sub> ) 2926-(CH <sub>2</sub> ); 1642-1725-(CO) 1079-(-0-)
3	ГК: МГ 9:1	228- 230 $^{\circ}\text{C}$	0.8	Вода Спирт	3469- 3500(OH); 2940(CH <sub>3</sub> ) 2873-(CH <sub>2</sub> ); 1645-1720-(CO) 1043-(-0-)

Из приведенных во 2 таблице видно, что все полученные комплексные соединения хорошо растворяются в воде. Температура растворения варьирует от 200 до 230  $^{\circ}\text{C}$ .

Строение супрамолекулярных комплексов изучено физическими методами, обоснованными на реагирование органических молекул с электромагнитными лучами, особенно, изучено на основе ИК спектра (частоты колебаний атомов в молекуле  $\lambda = 10^{-4} - 10^{-2} \text{ см}^{-1}$ ).

При этом, анализ осуществлен на основе взаимного сравнения ИК спектров супрамолекулярных комплексов первичных (ГК и Мт) и конечных ГК:Мт (2:1) продуктов. При этом, формирование супрамолекулярных комплексов ГК и ментола представлено в структуре «хозяин-гость». В исследовании комплекса ГК с Мт данным методом выявлено, что комплексы оказывают гидрофобное влияние и образуются за счет водородных связей (Рисунок 5. А, В, С).



**Рис. 5. А) ИК-спектр ГК; В) ИК-спектр Мт; С) ИК-спектр ГК:Мт**

Из спектров комплексов видно, что заметных сдвигов сигналов по сравнению со спектрами ГК и Мт не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии сильных водородных или ионных связей сдвигающих сигналы комплексов.

Химическая идентификация супрамолекулярных комплексов ГК и Мт, выделенных из корней солодки осуществлена в диапазоне поглощения  $4000-400 \text{ см}^{-1}$  при помощи ИК-Фурье спектрофотометра «Shimadzu» (Япония) и «Perkin-Elmer Spectrum IR»-10.6.1 (США).

В проведенных опытах выведена следующая характеристика ИК-Фурье-спектры супрамолекулярных комплексов ГК и Мт (4:1), в том числе, в ИК-Фурье-спектрах супрамолекулярных комплексов ГК и Мт (4:1) отмечены сдвиги ряда валентов по отношению к показателям первичных агентов. Аплентные колебания –ОН группы в супрамолекулярных комплексах ГК и Мт (4:1) поглощается при  $3432 \text{ см}^{-1}$  диапазоне, что свидетельствует об образовании водородных связей. Кроме того, в составе супрамолекулярных комплексов ГК и Мт (4:1) поглощение С-О-С и С-ОН связей в диапазоне  $1079 \text{ см}^{-1}$  достигает своего интенсивного пика. При этом, поглощение С=О карбоксильных групп ГК не меняется (рис. 6).

Стехиометрический состав супрамолекулярных комплексов ГК и ментола выявлен методом изомолярной системы Остромысленский–Жоба.



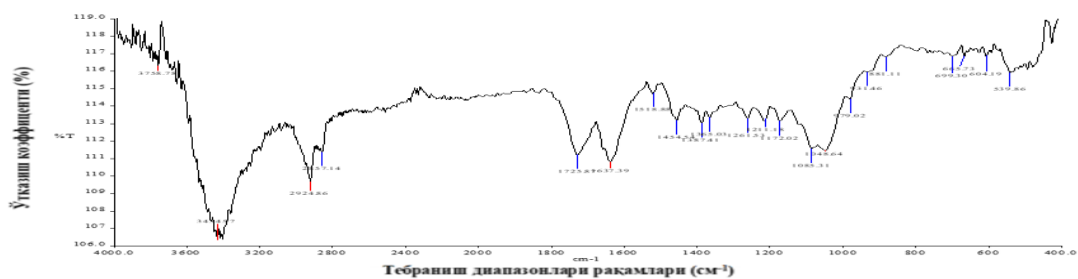


Рис. 6. ИК спектр супрамолекулярных комплексов ГК:Мт (4:1)

Как отмечается в литературах комплексы образуются в соотношении 1:1. Как показан в следующем графике кривой линии, показатель изомолярной системы 1 комплекса от изменения оптической плотности по отношению к компонентам равняется  $\approx 1,0$  и исходя из этого соотношение компонентов комплексов равняется 1:1. (рис. 7).

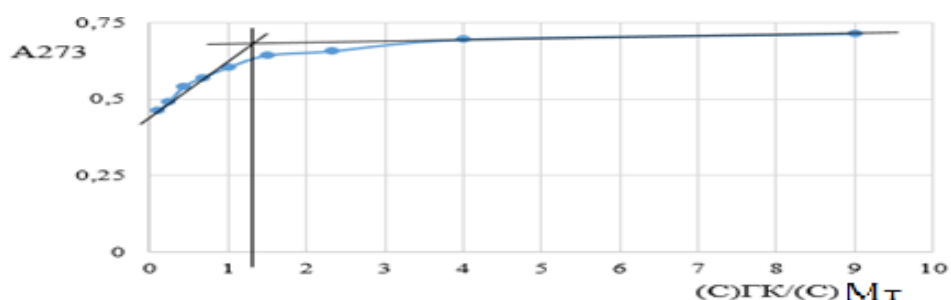


Рис. 7.  $\lambda=273$  нм ( $C(Mt)=10^{-4}$  М,  $C(ГК)=10^{-4}$  М, рН 7,2) изменение оптической плотности  $\Delta A$  по отношению к изомолярной системе компонентов

По кривой линии супрамолекулярной комплексной системы в промежутках 220 и 285 нм точек наблюдается поглощение спектра (рис. 8). Хорошо известно, что наличие изобестических точек способствует формированию комплексов одного типа. В растворе на основе компонентов выявлены ГК:Мт комплексы:  $ГК + Мт \leftrightarrow ГК \cdot Мт$ .

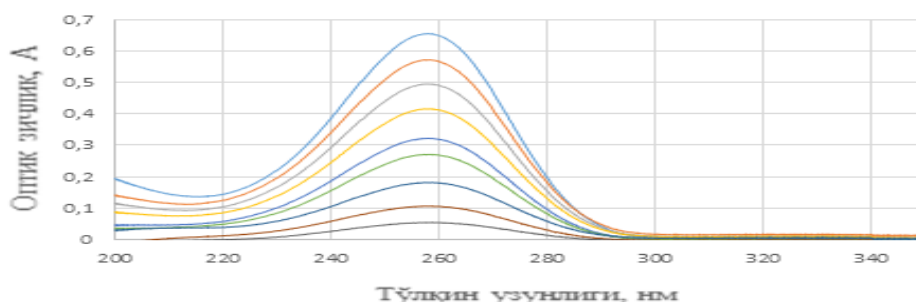


Рис. 8. Кривая линия поглощения спектров в изомолярной системе растворов ( $C(Mt) = 10^{-4}$  М,  $C(ГК) = 10^{-4}$  М, рН 7,2).

Коэффициент соотношения комплексов в растворе 1:1 определен по следующей формуле (1):

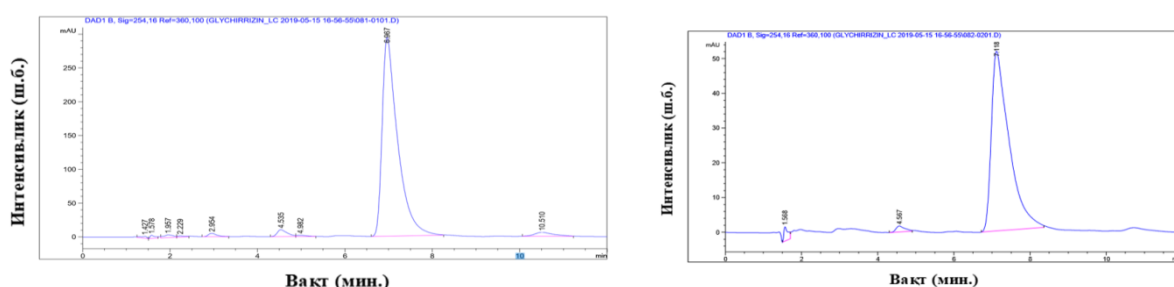
$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (1)$$

Здесь:  $c$  – общая концентрация вещества,  $\Delta A_0$  – изменение оптической плотности в процессах без диссоциации,  $\Delta A_1$  – изменение оптической плотности в соответствии с кривой линией поглощения спектров.

Свободная энергия Гиббса ( $\Delta G$ ) для процесса образования комплекса определена следующей формулой (2).

$$\Delta G = -2,3RT \lg K . \quad (2)$$

В последующих этапах исследования с целью идентификации и количественного анализа полученных супрамолекулярных комплексных соединений применен метод ТСХ. Хроматография полученных супрамолекулярных комплексных соединений ментола с ГК проведена путем элюентной изократики, скорость потока 1 мл/мин, в качестве элюента использована ацетонитрил: ацетатная буферная система (рис. 9).



**Рис. 9. А) ГК хроматограмма рабочего стандартного раствора Б) Хроматограмма супрамолекулярных комплексов ментола с ГК (2:1).**

По полученным результатам выявлено одинаковое количество глицирризиновой кислоты в составе супрамолекулярных комплексных соединений с теорией и степень ошибочности составляет  $\pm 1-1.5\%$ .

Количественные значения получены по стандартному ГК раствору. Из за отсутствия хромофорных групп в молекулах ментола его невозможно определить простыми спектроскопическими методами. Поэтому в опытах качественных и количественных значений установили определением количества ГК. Количественные значения определили сравнением пика времени задержания стандартного раствора по отношению к площади (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты изучения супрамолекулярных комплексов ГК с ментолом на основе ТСХ**

Комплексы	Время задержания в колонке, мин.	Теоретическое количество. мг/100мл	Практический результат мг/100мл
ГК	6.967	100.0	99.1
2:1	7.118	100.0	98.7
4:1	7.129	100.0	99.1
9:1	7.159	100.0	98.6

Из приведенных в 3-таблице величин видно, что количество теоретических комплексов полностью соответствует к практическим результатам, а различие между ними не превышает 1.0-1.5%. А это свидетельствует о возможности применения ТСХ в стандартизации полученных супрамолекулярных комплексных соединений. Качественные значения определены в зависимости от времени задержания ГК в колонке (6,5-7,0 мин).

В четвертой главе диссертации, названной «**Биологическая активность производных ментола и супрамолекулярных комплексов**» приведены сведения о биологической активности полученных соединений. Биологическая активность к некоторым бактериям и грибам, встречающихся на растениях, а также биологическая активность полученных на основе ментола и ГК супрамолекулярных соединений изучены на недостаточном уровне, а влияние их на функциональные показатели митохондрии печени крыс почти не изучено. В связи с этим, в наших опытах исследовано влияние ментола, ГК и их супрамолекулярных молекул полученных в разных отношениях на митохондрии печени крыс в условиях *in vitro* и *in vivo*.

В условиях диабета вызванного аллоксаном влияние ментола, ГК и их супрамолекулярных молекул на количества глюкозы в крови крыс и количества гликогена в тканях печени приведено в следующей таблице.

По полученным результатам выявлено резкое повышение количества глюкозы в крови и резкое снижение количества гликогена в печени по сравнению с контролем.

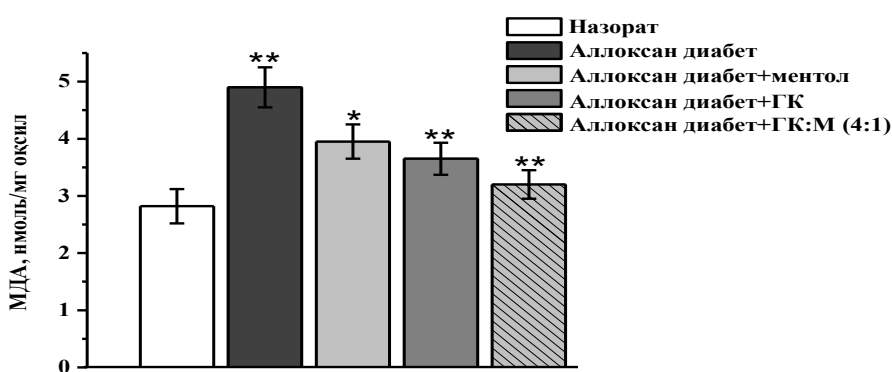
В условиях аллоксанового диабета нарушение синтеза гликогена в печени, возможно, связано со снижением активности гликогенсинтетазы и ослаблением окисления глюкозы из за дефекта в комплексе пируват дегидрогеназы. В результате перорального отправления ментолных соединений (50 мг/кг), ГК (50 мг/кг) ва ГК:Мт (4:1) (50 мг/кг) 1 раз в сутки в течение 10 дней у животных с аллоксановым диабетом наблюдается снижение количества глюкозы в крови и количества гликогена в печени по отношению к контролю.

При фармакотерапии крыс с аллоксановым диабетом супрамолекулярными комплексами ментола и ГК выявлена эффективность снижения количества глюкозы в крови и повышения количества гликогена в печени в ГК:Мт (4:1). При этом, после приема ГК:Мт (4:1) один из механизмов восстановления концентрации глюкозы в крови животных с аллоксановым диабетом может происходить в результате восстановления обмена углеводов между кровью и печенью из за изменения процессов гликогенеза.

Естественные биологические активные вещества проявляют антирадикальное свойство по сравнению с синтетическими соединениями и способствуют предотвращению окисления липидов в биомембранах.

Сведения по влиянию ментола, ГК и ГК:Мт (4:1) комплексов, проявляющих активность в *in vitro* опытах, на МДА(малондиальдегид)

количества митохондрий в литературах не встречаются. В *in vivo* опытах исследовали влияние ментола, ГК и ГК:Мт (4:1) комплексов на перекисного окисления липидов (ПОЛ) митохондрии печени крыс с аллоксановым диабетом. Данные о МДА количестве митохондрий, выделенных из печени здоровых животных, животных с аллоксановым диабетом и диабетных животных коррекцированных с ментолом, ГК и ГК:Мт (4:1) соединениями приведены в. По полученным результатам выявлено, что образование МДА в митохондриях, выделенных из печени крыс с аллоксановым диабетом повышается на  $73,7 \pm 3,5\%$  по отношению к контролю (рис. 10). При пероральном отпарвлении ментола, ГК ва ГК:Мт (4:1) соединений в животные с аллоксановым диабетом 1 раз в сутки в течение 10 дней количество МДА в митохондриях печени снижается. При этом, в условиях аллоксанового диабета явно проявляется влияние ГК:Мт (4:1) супрамолекулярных комплексов снижающие МДА количества митохондрий по отношению к ментолу и ГК. Количество МДА в митохондриях, выделенных из печени излечившихся с ГК:Мт (4:1) супрамолекулярными комплексами животных снижается на  $60,3 \pm 3,1\%$  по отношению к диабетной группе (рис. 10).



**Рис. 10.** Влияние ГК, ментолных соединений и его ГК:Мт (4:1) супрамолекулярных соединений на МДА количества митохондрии печени в условиях диабета (достоверность по отношению к контролю \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ;  $n = 5$ ).

На основе полученных результатов можно выводить итоги, что мембранноактивные свойства и антиоксидантная активность исследованных ментола, ГК и полученных на их основе разных супрамолекулярных соединений связаны с количеством гидроксильных групп с структурным строением и взаимным их месторасположением. Таким образом, ментол, ГК и полученные на их основе супрамолекулярные соединения ГК:Мт (4:1) в аллоксановом диабете могут восстановить функциональное нарушение в митохондриях печени и ингибируют окисления липидов в мембранах. При этом, гипогликемическая активность и стабилизирующее мембрану митохондрии свойство ГК:Мт (4:1) супрамолекулярного соединения в условиях аллоксанового диабета проявляется сильнее по отношению к ментолу, ГК, ГК:Мт (2:1) и ГК:Мт (9:1) соединений.

*Результаты стимулирующего действия синтезированных новых супрамолекулярных комплексов на рост и развитие осенней пшеницы сорта Triticum aestivum L.* Объектом исследования были выбраны сорта озимой пшеницы «Дружба» и «Земница». Для определения влияния растворов комплексных соединений на процесс проращивания зерна пшеницы взвешивали до начала процесса. Далее в ходе проращивания вес каждого зерна взвешивали через 24, 48 и 72 часа после начала процесса и рассчитывали необходимое количество воды, поглощенной зернами в ходе набухания. Полученные результаты показали, что растворы супрамолекулярных комплексов влияют на набухание зерна. На первый день набухания (24 часа) зерно впитывало 63,67 мг воды, в 48 часов - 6,90 мг и 17,06 мг на третий день. Как видно, что процесс набухания ускорялся в первый день, затем замедлялся. В целом, семена, обработанные супрамолекулярным комплексом, впитали в 1,8 раза больше воды, чем необработанные (табл. 4).

**Таблица 4**

**Влияние растворов супрамолекулярных комплексов на проращивание зерен пшеницы**

№	Вариант	Вес зерна до набухания, г	Количество воды необходимое для набухания, мг			Отношение количества воды к массе зерна	Рост корней пшеницы, за 5 дней	Рост стеблей пшеницы, за 5 дней
			24 часа	48 часов	72 Часа			
1	Сув	50,24 ±1.84	63,67 ±3.22	6,90 ±2.08	17,06 ±4.56	1,80 ±0.15	2,78 ±0.34	1,40 ±0.21
2	ГК 10 <sup>-7</sup>	46.41 ±1.83	62,12 ±3.10	11.54 ±2.65	47,36 ±4.73	2.67± 0.17	5.35±0.44	4.96± 0.46
3	Mentol 10 <sup>-6</sup>	48.52 ±1.50	68,51 ±2.80	20.70 ±3.68	36,68 ±5.14	2.64 ±0.16	3.21 ±0.42	3.19 ±0.51
4	ГК :МГ 2:1 10 <sup>-5</sup>	48.92 ±1.96	64.56 ±2.71	9.55± 3.53	26.04 ±5.80	2.06 ±0.17	4.39 ±0.52	3.83± 0.72
5	ГК :МГ 4:1 10 <sup>-7</sup>	47.86 ±1.85	65.78 ±3.74	15.74 ±4.80	26.28 ±5.99	2.34 ±0.24	4.62 ±0.40	3.66± 0.55
6	МАСГК :МГ 2:1 10 <sup>-7</sup>	47.56 ±2.17	64.19 ±2.54	8.33± 4.63	29.91± 6.02	2.26 ±0.21	4.05 ±0.39	2.18± 0.37

Ускорение процесса набухания под действием раствора супрамолекулярного комплекса также можно наблюдать по росту корней и стеблей. У зерен, пророщенных без обработки супрамолекулярным комплексом, длина корня составила 2,78 см, в то время как у обработанных зерен она составила 5,35 см. Такой же результат наблюдался и для ростка пшеницы. Без обработки длина стебля составила 1,40 см, а с обработкой супрамолекулярным комплексом 4,96 см.

Из данных исследования следует, что благоприятная среда для процесса набухания создается при концентрации раствора  $10^{-7}$  моль/л (табл. 4).

## ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы новые производные ментола с двух основными карбоновыми кислотами, приведены их физико-химические величины и спектральные особенности.

2. Строение новых синтезированных веществ исследовано ИК-, масс-спектроскопическим методами.

3. Впервые получены супрамолекулярные комплексы ментола с ГК и МАСГК в разных соотношениях. Выявлены физико-химические особенности полученных супрамолекулярных комплексов, их структура объясняется изучением ИК и УФ-спектроскопическими методами.

4. Научно обоснованы «гость-хозяинный» тип полученных в разных отношениях супрамолекулярных комплексов ментола с ГК и МАСГК и стабилизация на основе гидрофоб-гидрофобного воздействия водородных связей.

5. Доказан влияние биологической активности полученных в разных отношениях супрамолекулярных комплексов ментола с ГК и МАСГК на рост и развитие пшеницы (*Triticum aestivum* L.).

6. При изучении влияния новых полученных в разных отношениях супрамолекулярных комплексов ментола с ГК и МАСГК на процессы роста развития пшеницы выявлена корреляционная связь между набуханием злаковых растений и концентрацией супрамолекулярных комплексов ментола с ГК и МАСГК.

7. Впервые выявлено, что ментол, ГК и полученные на их основе супрамолекулярные соединения ГК:Мт (4:1) в аллоксановом диабете могут восстановить функциональное нарушение в митохондриях печени и ингибируют окисления липидов в мембранах.

8. Показано, что гипогликемическая активность и стабилизирующее мембрану митохондрии свойство ГК:Мт (4:1) супрамолекулярного соединения в условиях аллоксанового диабета проявляется сильнее по отношению к ментолу, ГК, ГК:Мт (2:1) и ГК:Мт (9:1) соединений и в дальнейшем рекомендуется для применения в практической медицине в качестве лекарственного средства с гипогликемическим свойством.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
PhD03/30.12.2019.K.05.01 UNDER FERGHANA STATE UNIVERSITY**

---

**GULISTAN STATE UNIVERSITY**

**ETTIBAEVA LOLAKHON ABDUMALIKOVNA**

**SYNTHESIS OF MENTHOL DERIVATIVES AND  
SUPRAMOLECULAR COMPLEXES AND THEIR BIOLOGICAL  
ACTIVITY**

**02.00.10 – Bioorganic chemistry**

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

**Ferghana – 2020**

**The title of dissertation of PhD has been registered with number B2020.3.PhD/K314 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.**

The dissertation has been prepared at the Gulistan State university.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Abdurahmanova Ugilay Koxorovna**  
doctor of philosophy on chemistry, docent

**Official opponents:**

**Abdullaev Shavkat Vohidovich**  
doctor of sciences on chemistry, professor

**Nazarov Otabek Mamadaliyevich**  
doctor of Philosophy (PhD)

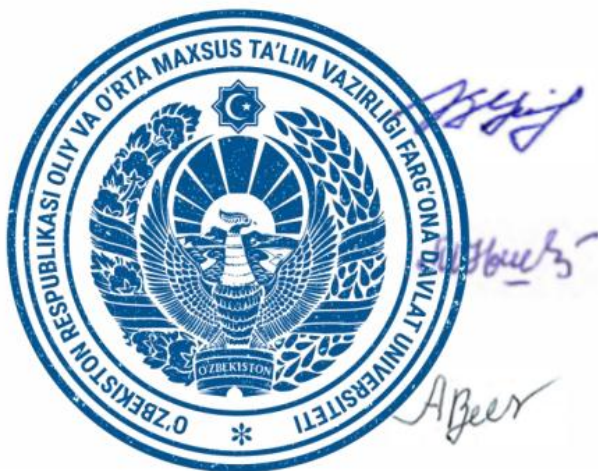
**Leading organization:**

**Andijan State University**

Defense will take place on «15» XII 2020 year 10.00 at the meeting of the Scientific council DSc.03/30.12.2019.K.05.01 of the Fergana State University at the following address: 150100, Fergana, Murabbiilar str., 19 Phone. (+99873) 244-44-02, fax (+99873) 244-44-93).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Fergana State University (registered under \_\_\_\_\_). (Address: 150100, Fergana, Murabbiilar str., 19. Phone. (+99873) 244-44-02, fax (+99873) 244-44-93, e-mail: [faru-info@umail.uz](mailto:faru-info@umail.uz)).

Abstract of the dissertation is distributed on «4» XII 2020.  
(protocol at the register № \_\_\_\_\_ dated «    » \_\_\_\_\_ 2020).



**V.U. Khojaev**  
Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

**M. Nishonov**  
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.T.Sc. professor

**Sh.V. Abdullaev**  
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc. professor



## INTRODUCION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research** is to isolate menthol esters from the plant *Mentha piperita* and study the composition, synthesis of dibasic carboxylic acids and new menthol derivatives, preparation of supramolecular complex compounds of menthol with GA and some of its salts.

**The object of the research** are new menthol derivatives with dibasic carboxylic acids, as well as supramolecular complex compounds of menthol with GA and MASGA.

**The scientific novelty of the research** is as following:

were studied new menthol derivatives with dibasic carboxylic acids were synthesized for the first time, their physicochemical properties;

soluble supramolecular complexes were obtained for the first time in different molar ratios of menthol with GA and MASGA, and their chemical structure was analyzed on the basis of physicochemical and spectral properties;

the stability constants of the obtained complex compounds are set to  $1.79 \pm 1 \times 10^4$ ;

the biological activity of the obtained supramolecular complex compounds was determined and it was found that the hypoglycemic activity and the mitochondrial membrane-stabilizing property of the GA:Mt (4:1) supramolecular compound in conditions of alloxan diabetes is more pronounced in relation to menthol, GA, GA:Mt (2:1) and GA:Mt (9:1) compounds;

the positive effect of supramolecular complexes of menthol with GA and MASGA on the growth and development of wheat (*Triticum aestivum* L.) is shown.

**Implementation of research results.** The preparation created within the framework of the dissertation work (supramolecular complexes of menthol and glycyrrhizin acid obtained from licorice rhizome) was used to determine the features of intensive development of vegetative organs of pomegranates in vitro in the applied project C-A-2018-004 «Creation of a biotechnological collection of pomegranates (*Punica granatum* L.) and technologies for obtaining pathogenic seedlings» of Gulistan state University with the guidance of Professor H.H.Kushiev (certificate 89-03-2621 of the Ministry of Higher and secondary special education of the Republic of Uzbekistan dated 21.07.2020).

Supramolecular complexes in different ratios of menthol with glycyrrhizin acid obtained from the licorice rhizome and its monoammonium salt (preparation GK:M and MASGA:M) planted on the area of farms and studied the impact on productivity and growth –development of wheat varieties «Zimnitsa» and «Dustlik».

Research works in 2018-2019 were implemented in 50 hectares of farms in the Bayavut District of the Sirdarya region (certificate 02/021-2732 of the Ministry of agriculture of Uzbekistan dated 28.08.2020).

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and appendixes. The volume of the thesis consists of 118 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLICATION WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К. Ментол ҳосилалари асосида оғир металллар анализи // Композитцион материаллар Илмий-техникавий ва амалий журнал.– 2018. – № 4. – Б.86-89. (02.00.00 №4)
2. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К.,Матчанов А.Д. L-(–)-mentolning supramolekulyar komplekslari va ayrim fizik kimyoviy konstantalari // Самарқанд давлат университети илмий тадқиқотлар ахборотномаси. – 2019 – № 5. – Б.109-115. (02.00.00 №9)
3. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Матчанов А.Д., Кушиев Х.Х., Кулиев Т. Глициррининг кислотаси ва унинг моноаммонийли тузининг ментол билан супрамолекуляр комплексларини олиш ҳамда уларнинг буғдой (*Triticum aestivum* L) нинг униш кўрсаткичларига таъсири // Ўзбекистон Миллий университети хабарлари. – 2019. – №3/2. – Б.42-49. (02.00.00 №12)
4. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Матчанов А.Д., Изучение физико-химических свойств супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты с ментолом // Журнал Universum: химия и биология, Выпуск: – 2020. – 5(71).– С.35-42. (02.00.00 №2)

**II бўлим (II часть; II part)**

1. Еттибаева Л.А., Умирова Н.К., Бердибоев Б. «*Mentha piperita*» ялпиз ўсимлигидан ажратиб олинган ментолнинг изовалериан кислота эфирининг синтези // ГулДУ ахборотномаси. – 2016. – № 4.– Б.19-23.
2. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова Ў.Қ., Менглиев М. «*Mentha piperita*» нинг таркибидан ажратиб олинган ментол ва унинг ҳосилаларининг реагентлик хусусиятлари. Профессор Д.Н.Долимовнинг 70 йиллигига бағишланган «Табиий бирикмалардан қишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» республика илмий-амалий анжумани. Гулистон. 2018 й. Б.114-115
3. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова Ў.Қ., Эшмурадов Ш.Қ. Ментол ва унинг ҳосилаларининг сифат тахлилидаги ахамияти. Профессор Д.Н.Долимовнинг 70 йиллигига бағишланган «Табиий бирикмалардан қишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» республика илмий-амалий анжумани. Гулистон. 2018 й. 119-120-бет.
4. Еттибаева Л.А., Алланазарова Д.М., Менглиев М.Ў. «*Mentha piperita*» нинг таркибидаги ментол бирикмаларини дориворлик хусусиятлари. «Ўзбекистонда аналитик кимёнинг ривожланиш истиқболлари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент. 2018 йил. Б.275-277.

5. Еттибаева Л.А., Халмуратова З.Т. «*Mentha piperita*» ялпиз ўсимлигидан ментол эфирларини ажратишнинг маҳаллий усули 2019 йил «Фаол инвестициялар ва ижтимоий ривожланиш йили»га бағишланган «Фан ва таълим-тарбиянинг долзарб масалалари» мавзусидаги Республика илмий-назарий анжуман материаллари. 5-бўлим.Нукус. 2019й. Б.156-157.

6. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Халмуратова З.Т. «*Mentha piperita*» ўсимлигининг кимёвий таркибини таҳлил қилиш «Актуальные проблемы химии природных соединений» научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110 летию академика С.Ю. Юнусова. Ташкент. 2019 год. 19-20 март. Б. 148-150

7. Еттибаева Л.А., Халмуратова З.Т. Ялпиз ўсимлигининг таркибидаги монотерпеннинг хоссалари «Биорганик кимё фани муаммолари» IX республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. II- том. Наманган. 2019 йил.26-27 апрел. Б.19.

8. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Халмуратова З.Т. Ментолнинг баъзи кимёвий хоссаларини тадқиқ қилиш. «Биорганик кимё фани муаммолари» IX республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. II- том. Наманган. 2019 йил. 26-27 апрел. Б.20

9. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова Ў. Chemical composition of the essential oil extracted from the mentha piperita of Uzbekistan XIII International symposium on thr chemistry of natural compounds. Shanghai. 2019 y.16- 19 october. P. 243.

10. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К. Матчанов А.Д., L-(–)-ментолнинг супрамолекуляр комплексларининг физик кимёвий константалари. «Фан ва таълимни ривожлантиришда ёшларнинг ўрни» Республика илмий ва илмий-техник конференцияси материаллари. Тошкент. 2019 й. 22 ноябрь. Б.66-68.

11. Еттибаева Л.А., Халмуратова З.Т. «*Mentha piperita*» ялпиз ўсимлигидан ментол эфирларини ажратишнинг маҳаллий усули. 2019 йил «Фаол инвестициялар ва ижтимоий ривожланиш йили»га бағишланган «Фан ва таълим-тарбиянинг долзарб масалалари» мавзусидаги Республика илмий-назарий анжуман материаллари. 5-бўлим. Нукус. 2019й. Б.156-157.

12. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Халмуратова З.Т. «*Mentha piperita*» ўсимлигининг кимёвий таркибини таҳлил қилиш. «Актуальные проблемы химии природных соединений» научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110 летию академика С.Ю. Юнусова. Ташкент. 2019 г. 19-20 март. С.148.

13. Еттибаева Л.А., Абдуазизов Ш., Мамиркулолова Г., Хамдамов С. Экстракция эфирных масел мяты и масс спектроскопический анализ его состава. «Perspectives of world science and education» Abstracts of V International Scientific and Practical Conference Osaka, Japan. 2020.29-31 January.P. 365.

14. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Кулиев Т. ГК:М 2:1 нисбатдаги супрамолекуляр комплексларини буғдойнинг (*triticum aestivum*l)

униш кўрсаткичларига таъсири. Профессор Атабаева Халима Назаровна таваллуд кунининг 85 йиллиги ва илмий – педагогик фаолиятининг 67 йиллигига бағишланган «Қишлоқ хўжалиги экинларини етиштиришда долзарб масалалар ва уни ривожлантириш истиқболлари» мавзусидаги халқаро илмий - амалий конференцияси материаллари тўплами. 2-қисм 2020 й. 10-11 январь. Б. 840-843.

15. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К., Мамиркулова Г., Абдуазизов Ш. Synthesis of supermolecular complex 1-(–) – menthol with glycyrrhizic acid. Материалы V Международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века» Нур-султан. 2019 г. С.146.

16. Еттибаева Л.А., Абдурахмонова У.К. Ялпиз ўсимлиги таркибидаги эфир мойларини ажратиб олиш ва таркибини масс спектроскопик таҳлили. «Ҳозирги Ўзбекистон шароитларида илм-фан ва инновациялар» республика илмий-амалий конференцияси материаллари. I бўлим. Нукус. 2020 й. 20 май. Б.74-75

17. Еттибаева Л.А., Абдурахманова У.К., Холмуратова З.Т, Ментолнинг янги ҳосилалари синтези. «Функционал полимерлар фанининг замонавий ҳолати ва истиқболлари» профессор ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий- амалий анжумани материаллари. Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети. 2020 й.19-20 мар.Б.140-141.

18. Еттибаева Л.А., Абдурахманова У.К., Холмуратова З.Т, Абдуазизов Ш. «Mentha piperita» ялпиз ўсимлиги таркибидаги эфир мойларини МАСС спектроскопик таҳлили «Функционал полимерлар фанининг замонавий ҳолати ва истиқболлари» профессор ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети. 2020 й. 19-20 мар. Б.102-104.

19. Еттибаева Л.А., Абдурахманова У.К. L-(–)-ментол ва глицерризин кислотаси асосида супрамолекуляр комплексларини буғдойнинг (*triticum aestivum*) униш кўрсаткичларига таъсири. «Биохилма-хилликни сақлаш ва ривожлантириш» Республика онлайн илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами, Гулистон давлат университети. 2020 й. 17-18 апрель. Б.225-229.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» тахририятида тахрирдан ўтказилди ва унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади.