

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.03/30.12.2019.K.05.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ТОШОВ ҲАМЗА САЙИДМУРОДОВИЧ

**ГОССИПОЛ ВА УНИНГ ҲОСИЛАЛАРИ:
СУВДА ЭРУВЧАН ШАКЛЛАРИ, БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИ**

**02.00.10-Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

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

Фарғона – 2020 йил

**Кимё фанлари бўйича фалсафа (PhD) доктори диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on chemical
sciences**

Тошов Ҳамза Сайидмуродович

Госсипол ва унинг ҳосилалари: сувда эрувчан шакллари, биологик
фаолликлари..... 3

Тошов Ҳамза Сайидмуродович

Госсипол и его производные: водорастворимые формы,
биологическая активность..... 21

Toshov Khamza Sayidmurodovich

Gossypol and its derivatives: water-soluble forms, biological activity
..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.03/30.12.2019.K.05.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ТОШОВ ҲАМЗА САЙИДМУРОДОВИЧ

**ГОССИПОЛ ВА УНИНГ ҲОСИЛАЛАРИ:
СУВДА ЭРУВЧАН ШАКЛЛАРИ, БИОЛОГИК ФАОЛЛИКЛАРИ**

**02.00.10-Биоорганик кимё
(кимё фанлари)**

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

Фарғона – 2020 йил

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/К134 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме). Илмий кенгаш веб-саҳифада (www.fdu.uz) ва «ZiyoNET» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хаитбаев Алишер Хамидович
кимё фанлари доктори, доцент

**Расмий
оппонентлар:**

Арипова Салимагон
кимё фанлари доктори, профессор

Жалолов Иқбол Жамолович
кимё фанлари номзоди (PhD)

Етакчи ташкилот:

Тошкент Фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Фарғона давлат университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи PhD.03/30.12.2019.К.05.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «15» XII соат 13⁰⁴ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 150100, Фарғона шаҳри, Мураббийлар кўчаси, 19-уй. Тел: (+99873) 244-44-02, факс: (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz).

Диссертацияси билан Фарғона давлат университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил, 150100, Фарғона шаҳри, Мураббийлар кўчаси, 19-уй. Тел: (+99873) 244-44-02. факс: (+99873) 244-44-93).

Диссертация автореферати 2020 йил «4» XII куни тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).



В.У.Хўжаев
Илмий даражалар берувчи
Илмий кенгаш раиси к.ф.д., профессор

М.Нишонев
Илмий даражалар берувчи
Илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.н., профессор

Ш.В.Абдуллаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
кошидаги Илмий семинар раиси к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда жаҳонда янги биологик фаол моддалар синтези, улар асосида тиббиётда вирус касалликларини даволаш ва профилактика қилиш, турли хил этиологияли иммунотанқисликлар учун хусусан инсон иммунитетини вирусинфекциясини, гепатит В, С ва янги респиратор вирус инфекциялари (парранда гриппи) даволашда янги дори воситаларни яратиш муҳим хисобланади. Табиий бирикмаларнинг ҳосилалари ва ўзгартирилган аналоглари орасидан турли усуллар ёрдамида биологик фаол бирикмаларни ажратиб олиш, янги дори воситаларини яратиш алоҳида аҳамият касб этади.

Сўнгги йилларда бутун дунёда табиий манбаалардан ажратиб олинган доривор моддаларга бўлган эҳтиёж тобора ортиб бормоқда. Тиббиёт амалиётида қўлланиладиган доривор воситаларнинг 1/3 қисмини эса ўсимлик моддаларидан ажратиб олинган дори препаратлари ташкил қилади. Шунинг учун, таркибида госсипол сақлаган бирикмаларни янги ҳосилаларининг мақсадли синтезини ва модификациясини амалга ошириш, уларнинг тузилишини замонавий усуллар ёрдамида аниқлаш, олинган бирикмаларни турли биологик хоссаларини текшириш, танлаб олинган биологик фаол моддалар асосида янги дори воситаларини яратиш бўйича илмий тадқиқотлар бажарилмоқда.

Республикамизда маҳаллий хомашёлар асосида янги биологик фаол моддаларни синтез қилиш, улар асосида иммунитет ҳасталикларига қарши дори воситаларини яратиш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришга қаратилган Ҳаракатлар стратегиясида «Маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш, принципиал жиҳатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзлаштириш, ички ва ташқи бозорларда миллий товарларнинг рақобатбардошлигини таъминлаш¹»га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада госсипол асосида турли хил юқумли касалликларни келтириб чиқарувчи вирус ва бактерияларга қарши қўлланилаётган дори воситаларнинг сезувчанлигини ошириш хусусиятига эга бўлган интерферон индукторловчи моддаларни синтез қилиш ва уларни тиббиёт соҳасида қўллаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони ҳамда 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ-3983-сонли «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2019 йил 3 апрелдаги ПҚ-4265-сонли «Кимё саноатини янада ислоҳ қилиш ва инвестицион жозибдорлигини ошириш» тўғрисидаги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ПФ-4947-сонли Фармони.

белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий манбаларда берилган маълумотларга кўра, госсипол ва унинг турли ҳосилаларини олиш, органик лигандлар билан металл тузларининг синтези, таркиби, тузилиши, реакцион қобилияти, электрон тузилиши, термик таҳлили ва биологик хоссалари бўйича дунё миқёсида ва республикамизда P. Przybulski, E.P. Clark, R. Adams, Z.G. Wang, A. Kenar, D.Y. Naumov, C.H. Pominski, Ю.А. Харитонов, О.С. Содиков, А.И. Глушенкова, Х.А. Асланов, Б.Т. Ибрагимов, С.А. Ауелбеков, А.И. Исмаилов, Н.И.Барам, Л. Биктемиров, Д.Н. Далимов, К.С. Сулаймонкулов, Е.Н. Мухаммаджанова, А.М. Сайиткулов, С.А.Талипов, Х. Зияев, А.Х. Хаитбаев, Қ. Реджепов ва кўплаб ёш олимлар илмий фаолиятларида чуқур ўрганилган бўлиб, ҳозирда ҳам илмий изланишлар давом эттирилмоқда.

Шунга қарамадан госсипол Шифф асосларининг турли d-металл тузлари ва глицирризин кислотаси моноаммонийли тузи (ГКМАТ), поливинилпирролидон (ПВП) кабилар билан таъсирлашиши натижасида ҳосил бўладиган супрамолекуляр комплекслари синтези, тузилиши, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ҳамда биологик фаоллиги етарли даражада ўрганилмаган.

Шуларни ҳисобга олган ҳолда, иммуностимуллаш хусусиятига эга бўлган госсиполнинг янги Шифф асосларини синтез қилиш, уларнинг d-металл тузлари ва сувда эрувчи супрамолекуляр комплексларини олиш асосида кенг терапевтик таъсирга эга бўлган дори воситаларини яратиш илмий-амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ИТД-11-04 “Госсипол ҳосилалари супрамолекуляр комплекслари асосида герпесга қарши препаратлар яратиш ва ишлаб чиқиш” (2012-2014 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади госсипол ҳосилаларини синтез қилиш ва 3d металл тузлари билан металлокомплексларини ҳамда турли сувда эрувчи полимер моддалар билан супрамолекуляр комплексларини олиш, уларнинг индивидуаллиги ва тузилиши, ҳамда биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

госсиполни таркибида бирламчи $-NH_2$ гуруҳи тутган турли табиатли аминокбирикмалар билан кимёвий модификация қилиш;

синтез қилинган госсипол Шифф асосларининг физик-кимёвий ва

биологик хусусиятларини назарий ва амалий жиҳатдан таққослаш мақсадида 3d металл тузлари металлокомплекслари ҳамда, глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи (ГКМАТ) ва поливинилпирролидон (ПВП) иштирокида супрамолекуляр комплексларини олиш;

синтез қилинган Шифф асослари ва улар асосида олинган комплекс бирикмаларнинг индивидуаллиги, айрим физик-кимёвий хусусиятларини ИҚ-, УБ-, ПМР спектроскопия, ИБП-МС (ISP-MS) спектрометрия ва рентген тузилишини таҳлил қилиш;

госсипол Шифф асослари иштирокида 3d металл тузлари билан олинган металлокомплекслари барқарорлигини аниқлаш;

госсипол ва унинг Шифф асослари таутомериясини ярим эмпирик усуллар ёрдамида квант-кимёвий ҳисоб-китоб қилиб ўрганиш;

Шифф асослари металлокомплексларининг назарий жиҳатдан фазовий тузилишини ўрганиш мақсадида ChemOffice дастурининг эмпирик усули (MM2) ҳамда HyperChem дастурининг яримэмпирик усуллари ёрдамида квант-кимёвий ҳисоблашлар ўтказиш;

синтез қилинган моддаларнинг айрим бактерия, замбуруғ ва яллиғланишга қарши фаоллигини қиёсий таҳлил қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида госсипол, алифатик, ароматик ва гетероциклик бирламчи аминлар, 3d металл (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}) тузлари, ПВП, ГКМАТ танланган.

Тадқиқотнинг предмети кимёвий ўзгаришлар, азометин ҳосилалар, металл ва супрамолекуляр комплекслар, тузилиш, компьютер моделлаштириш, айрим бактерия, замбуруғ ва яллиғланишга қарши фаоллигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот иши натижаларини олишда моддаларни филтрлаш, тозалаш, қайта кристаллаш, лиофил куриштириш, юпка қатламли хроматография (ЮҚХ), УБ-, ИҚ- ва ПМР спектроскопия, масс-спектрометрия (ISP-MS), кукунли дифрактометрия, рентген структура анализ, квант-кимёвий ҳисоблашлар (MOPAC, ChemOffice (MM2), HyperChem) ва биологик тадқиқот усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор госсиполнинг турли табиатли (алифатик, ароматик ва гетероциклик) бирламчи аминлар билан 8 та Шифф асослари синтез қилинган;

илк бор Шифф асосларининг Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари иштирокида 40 та металлокомплекслари шунингдек поливинилпирролидон ва глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи иштирокида 16 та янги супрамолекуляр комплекслари олинган;

госсиполнинг 7-аминодезоксивазицин-9-тион билан ҳосил қилган Шифф асосининг Cu^{2+} ва Co^{2+} металл ионларига нисбатан танлаб таъсир этиш хоссаси исботланган;

госсипол ҳосилалари билан Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари металлокомплексларининг барқарорлиги ушбу $Cu > Ni > Co > Mn$ каторда ўзгариши ва бу Ирвинг-Вильямс қаторига мос келиши аниқланган;

олинган супрамолекуляр комплекслар кучсиз кислотали ва кучсиз ишқорий мухитларда 48 соат давомида деярли гидролизга учрамаслиги аниқланган;

госсипол Шифф асослари ва супрамолекуляр комплексларининг айрим бактерия, замбуруғ ва яллиғланишга қарши фаоллигини аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

госсипол асосида синтез қилинган Шифф асосларининг айрим физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини назарий ва амалий жиҳатдан таққослаш мақсадида Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари ва ПВП, ГКМАТ иштирокида комплекслари олинган;

синтез қилинган Шифф асосларининг металлокомплекслари таркибидаги Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ионлари ФЭК, ИҚ- ва ПМР спектроскопия, масс-спектрометрия (ISP-MS), кукунли дифрактометр (XRD-6100) усуллари ёрдамида аниқланган;

госсиполнинг 7-аминодезоксивазицин-9-тион билан ҳосил қилган Шифф асосининг Cu^{2+} ва Co^{2+} металл ионларига нисбатан танлаб таъсир этиш хоссаси аниқланган ва ушбу моддага Ўз Стандарт агентлигидан “Ташкилотнинг стандарти” (Ts 303324424-001:2020) олинган;

госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)нинг ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекси субстанциясини олиш регламентини ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги замонавий хроматография (ЮҚХ), УБ-, ИҚ-, масс-спектрометрия (ISP-MS), кукунли дифрактометр (XRD-6100), рентген тузилишини таҳлил қилиш, квант-кимёвий ҳисоблашлар (ChemOffice (MM2), HyperChem, PASS), биологик ва бошқа тадқиқот усуллари ёрдамида ишончли тарзда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, госсипол асосида алифатик, ароматик, гетероциклик бирламчи аминлар билан 8 та янги Шифф асослари синтез қилинган, Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан металлокомплекслари ҳамда супрамолекуляр комплекслари олиниб, уларнинг сувда эрувчан шаклга ўтиши, сувли эритмаларда 48 соат давомида деярли гидролизга учрамаслиги аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти илк мартаба госсипол асосида синтез қилинган Шифф асослари, уларнинг Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} тузлари билан ҳосил қилган металлокомплекслари ва ПВП ҳамда ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари орасида яллиғланишга қарши сезиларли фаолликни намоён қилувчи моддалар борлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Госсипол ва унинг ҳосилалари: сувда эрувчан шакллари, биологик фаолликлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

экологик объектларда мис ва кобальт ионларини аниқлашда қўлланиладиган ди-(7-аминодезоксивазицин-9-тион)-госсипол органик реагенти учун ташкилотнинг стандарти (Ts 303324424-001:2020) «Ўзстандарт» агентлиги томонидан тасдиқланган. Натижада янги органик

реагент ёрдамида экологик объектларда мис ва кобальт ионларини аниқлаш имконини берган;

госсиполиден-ди(2-аминоэтилен сульфит натрий) ва госсиполиден-ди (7-аминодезоксивазидин-9-тион) моддалари «Муборак газни қайта ишлаш заводи» АЖда амалиётга жорий қилинган («Муборак газни қайта ишлаш заводи» нинг 08.09.2020 йилдаги 993/GK-09 сонли маълумотномаси). Натижада чиқинди сувлардан кобальт (II) ва никел (II) ионларини ажратиб олиш имконини берган;

янги иммуностимулловчи препарат яратиш имконини берувчи госсипол асосида синтез қилинган моддалардан Ф-6-05 рақамли «Полифенол ва тритерпеноидларнинг янги ҳосилаларининг антибиотиклар таъсирига резистент бўлган патоген бактерияларга қарши фаоллик таъсир механизмини ўрганиш» мавзусидаги фундаментал лойиҳада патоген бактерияларга қарши фаоллик таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 30 июндаги 89-03-2334-сон маълумотномаси). Натижада маҳаллий хом ашё асосида антибиотиклик хоссасини намоён қилувчи доривор препаратлар яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 16 та, жумладан 5 та халқаро ва 11 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та илмий мақола, жумладан 3 та мақола республика ва 1 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Госсипол: тузилиши, хоссалари, таутомерияси (адабиётлар таҳлили)**» деб номланган биринчи бобида госсипол тузилиши ва унинг хоссалари бўйича адабиётлар таҳлили, госсиполнинг ҳосилалари ва уларни синтез қилишнинг физик-кимёвий хусусиятлари, биологик фаолликлари ҳақида маълумотлар келтирилган. Таҳлил натижаларига кўра госсипол ҳосилаларининг аксарияти бактерияларга, вирусларга, ўсувчи

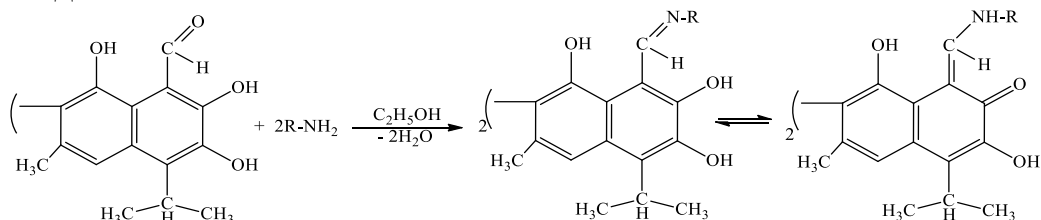
хужайраларга ва кўплаб микроорганизмларга қарши фаолликларга эга. Кам дозали препаратлар яратишда супрамолекуляр кимё усулларидан фойдаланиш натижасида препаратлар сувда эрувчан шаклга ўтади ҳамда биологик фаоллиги бир неча мартаба ортади. Шифф асосларининг турли металлокомплексларининг лиганд қуршовида турли N-, O-донор марказлар тугувчи металлокомплексларни ҳосил қилувчи металллар тўғрисида илмий адабиётлардаги тадқиқотлар натижалари баён қилинган.

Диссертациянинг «Госсиполнинг янги ҳосилалари синтези, уларнинг тузилишини ва биологик фаоллигини таҳлил қилиш (олинган натижалар таҳлили)» деб номланган иккинчи бобида ғўза ўсимлиги илдизидан госсиполни ажратиб олиш, турли тузилишли (алифатик, ароматик ва гетероциклик) аминокислоталарнинг Шифф асослари синтези, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} тузлари, ПВП ва ГКМАТ билан комплекслари олиниши, уларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар билан аниқланиши баён этилган.

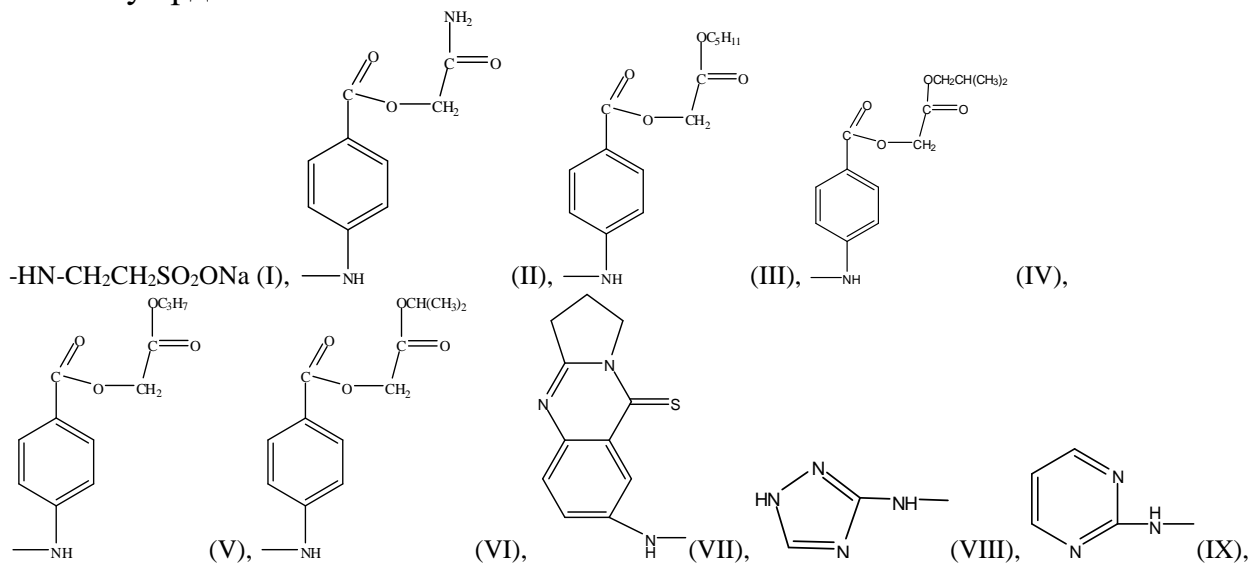
Госсипол билан аминокислота тугган моддаларнинг реакцияси натижасида ҳосил бўлган моддаларнинг Шифф асосларини синтез қилишда госсипол ва бирламчи амин 1:2 моль нисбатда тортиб олиниб, унинг эриши учун етарли миқдорда 96%ли этил спирти қўшилади ва магнитли аралаштиргичда қиздирган ҳолатда ($70-80^{\circ}\text{C}$) уч соат давомида аралаштирилади. Реакциянинг бориши ЮҚХ (юпка қатламли хроматография) ёрдамида назорат қилинади.

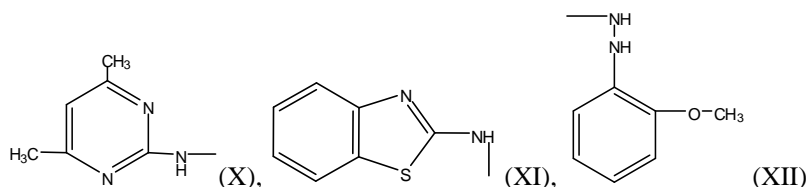
Синтез қилинган Шифф асосларининг барчаси сариқ рангдан то жигар ранггача бўлган, сувда эримайдиган, бензол, ацетон, хлороформда эрийдиган кристалл моддалардир.

Госсиполнинг Шифф асослари синтези қуйидаги схема бўйича амалга оширилади:

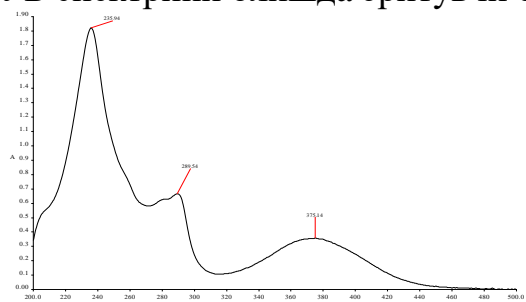


Бу ерда R=:

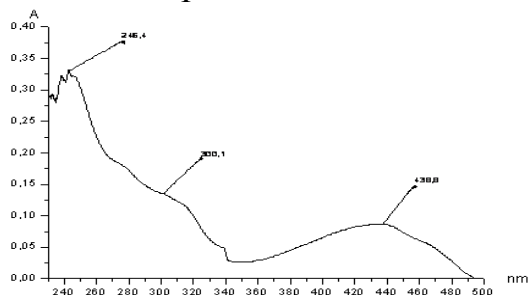




Госсипол моддасининг УБ спектрида 235 нм соҳада, 289 нм соҳада ва 375 нм соҳада ютилиш максимумларини кузатиш мумкин. Бу ютилиш максимумлари госсипол моддаси таркибидаги хромофор гуруҳлар (кўш боғлар), π - π ва n - π электрон ўтишлар ҳисобига юзага келади. Моддаларнинг УБ спектрини олишда эритувчи сифатида этил спирти ишлатилди.



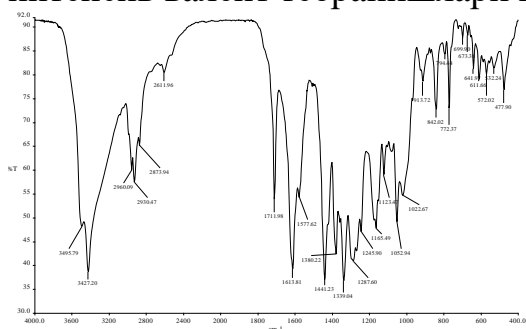
1-расм. Госсиполнинг УБ спектри



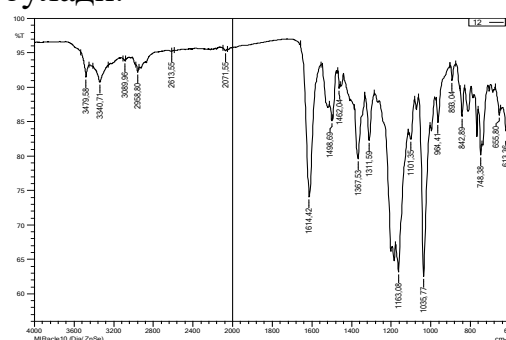
2-расм. Госсиполиден-ди (2-амино-4,6-диметилпиримидин)нинг УБ спектри

Госсиполиден-ди (2-амино-4,6-диметилпиримидин)нинг УБ спектрида 246 нм соҳада, 330 нм соҳада ҳамда 439 нм соҳада ютилиш максимумларини кўриш мумкин. Госсипол моддаси УБ спектридаги 235 нм соҳада кузатилган ютилиш максимуми Шифф асосида 246 нм соҳага, 289 нм соҳадаги ютилиш максимуми 330 нм соҳага ва 375 нм соҳадаги ютилиш максимуми эса 439 нм соҳага батаҳром силжиганини кузутишимиз мумкин. Бу эса госсипол моддасига нисбатан Шифф асоси таркибида хромофор гуруҳлар, π - π ва n - π электрон ўтишлар сони ортганидан далолат беради.

Госсипол таркибида 6 та $-OH$ гуруҳи, 2 та карбонил, 2 та метил, 2 та изопропил ҳамда нафталин ҳалқаси мавжуд. Госсипол ИҚ-спектрида (ν , cm^{-1}) 3495, 3424 cm^{-1} соҳаларда $-OH$ гуруҳига тегишли бўлган валент тебранишларни кўришимиз мумкин. 1614 ва 1441 cm^{-1} соҳа ораллиғида иккита нафталин ҳалқасига тегишли валент тебранишлар кузатилганига гувоҳ бўламиз. Шунингдек госсипол моддаси учун энг характерли частоталардан ҳисобланган альдегид гуруҳининг карбонил боғининг 1712 cm^{-1} соҳада интенсив валент тебранишлари намоён бўлади.



3-расм. Госсиполнинг ИҚ спектри



4-расм. Госсиполиден-ди(2-амино этилен сульфат натрий)нинг ИҚ спектри

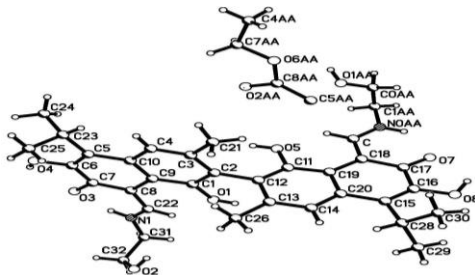
Синтез қилиб олинган госсиполнинг Шифф асослари ИҚ спектрида 3479-3340 см^{-1} $-\text{NH}_2$ гуруҳга тегишли бўлган ютилиш максимумларининг яққол ўзгарганлигини кўришимиз мумкин. Госсипол моддаси спектрида кузатилган $-\text{CHO}$ гуруҳи тегишли 1712 см^{-1} даги валент тебранишлар ўрнига Шифф асоси спектрида 1614 см^{-1} соҳада $-\text{CH}=\text{NH}-$ ва $=\text{CH}-\text{NH}-$ гуруҳлари хос бўлган интенсив валент тебранишлари кузатилди. Бу янги боғлар янги маҳсулот Шифф асосларига хос бўлиб, янги бирикма ҳосил бўлганидан маълумот беради.

Госсипол ва аминлар ўртасида реакция боришининг спектр мезони сифатида уларнинг ПМР спектрлари танланган. Синтез қилинган моддаларнинг ПМР спектрларини тасвирлаш учун ДМСО ва CF_3COOH эритмалари асосий эритмалар бўлиб хизмат қилади.

Госсипол молекуласининг C^{15} ва $\text{C}^{15'}$ ҳолатида протонни кимёвий ҳаракати ўзгариши ва протон сигнали ҳосил бўлиши 10 м.у. дан 11 м.у. (карбонил гуруҳи таркибидаги протон сингнали)гача бўлган соҳада ётади. Госсиполнинг ПМР спектридан фарқли равишда Шифф асоси бирикмаси азаметин боғи ($\text{CH}=\text{N}$ ёки $\text{CH}=\text{NH}$)даги протон учун эса 8 м.у. дан 9.4 м.у. гача бўлган соҳада ётади. Шунинг учун альдегид гуруҳининг протон сигнали йўқолиши ва унинг ўрнида госсиполиден-ди(2-амино-4,6-диметилпири-мидин)нинг ПМР спектрида азаметин гуруҳи протон сигнали ҳосил бўлиши (8 м.у. дан 9.4 м.у. гача соҳа) госсипол ва аминокбирикмалар ўртасида реакция борганлигидан далолат беради.

Госсипол ҳосилалари бир хил меҳмон компоненти билан ҳар хил кристаллик модификацияларни ҳосил қилиши мумкинлиги кўрсатилган. Бунинг сабаби клатрат ҳосил бўлиши чўктиришнинг термодинамик шароитига боғлиқлигидир.

Госсиполиден-ди(моноэтанолламин)нинг этилацетат билан ўрганилган клатрат кристаллари ацетон эритмасидан хона ҳароратида ўстирилган, m:n - 1:1 таркибига эга ва $\text{P}2_1/n$ фазовий гуруҳда кристалланади. Асимметрик қисмида умумий позицияда госсиполиден-ди(моноэтанолламин)нинг бир молекуласи ва этилацетатнинг бир молекуласи мавжуд. Монокристалларнинг кристаллографик параметрлари «Xcalibur Oxford Diffraction» CCD-дифрактометрида аниқланган (CuK_α -нурланиш, графитли монохроматор, хона ҳароратида): кристаллар моноклинник, пр.гр. $\text{P}2_1/c$, $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{N}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, $a=11.743(5) \text{ \AA}$, $b=10.585(5) \text{ \AA}$, $c=28.976(5) \text{ \AA}$, $\beta=97.277(5)^\circ$, $V=3573(2) \text{ \AA}^3$, $M=692.74$, $Z=4$, $D_{\text{выч.}}=1.28 \text{ г/см}^3$.

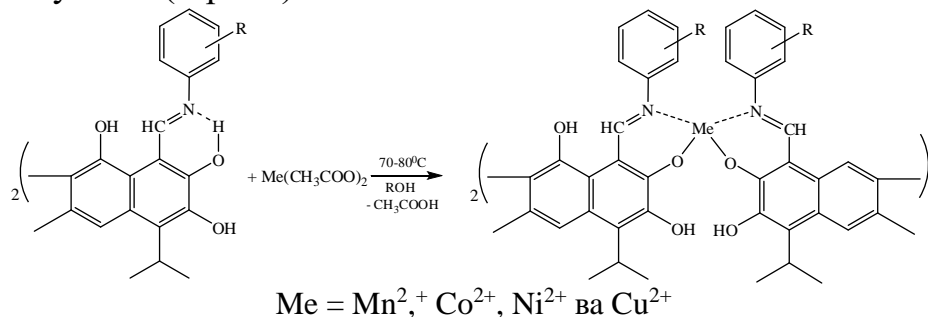


5-расм. Госсиполиден-ди(моноэтанолламин)нинг этилацетат билан клатрат тузилишидаги молекулаларнинг конформацияси ва атомларнинг номерацаяси

Госсиполиден-ди(моноэтанолламин)нинг этилацетат билан клатратининг молекулалари (5-расм) ҳам энамин таутомер шаклида бўлиб, узунлиги 1.511(4) Å, оддий C(2)-C(12) боғ билан боғланган иккита бир хил фрагментдан иборат. Бу боғ туфайли молекула аниқ конформацион ҳаракатчанликка эга. Ди-моноэтанолламин молекуласида валент бурчак ва атомлараро масофаларнинг қиймати стандарт катталиклардан кам фарқланади. Молекула учун икки хил ичкимолекуляр Н-боғлар–N(1)-Н...О(3) бўлиб, C(7)-C(8)-C(22)-N(1)-Н...О(3) олти аъзоли халқани туташтиради ва C(6)-C(7)-O(3)...Н-О(4) беш аъзоли халқани туташтиради. Шунга ўхшаш боғлар молекуланинг бошқа ярмида ҳам кузатилади (9 жадвал). Ди-моноэтанолламин госсиполнинг молекуласида нафтил ядронинг текислиги бир хил эмас, C1-C10 да ўрта квадрат текисликдан фарқи 0,10 Å дан ошади (C8 атоми), C11-C20 учун эса максимал фарқи 0,10 Å га тенг (C18 атоми). Нафтил ядронинг ўрта квадрат текисликлар орасидаги икки ёкли бурчак қиймати 88,00(03)°га тенг. Нафтил ядронинг ўрта квадрат текисликлар ва ўрин олган бензол халқанинг орасидаги бурчак молекуланинг биринчи ярми учун 25,5(0,1)°, иккинчи ярми учун эса 23,4(0,1)°га тенг.

Иминоҳосилаларнинг Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} ва Cu^{2+} тузлари билан металлокомплексларини олиш

Госсипол Шифф асосларининг айрим 3d металл (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} ва Cu^{2+}) тузлари билан олиб борилган реакцияларни қуйидагича схематик равишда тасвирлаш мумкин (6-расм):



6-расм. Шифф асосларининг металлокомплексларини синтез қилиш схемаси

Синтез жараёнида реакция тўлиқ кетганлигини турли физик-кимёвий константаларини ўрганиш орқали аниқланди.

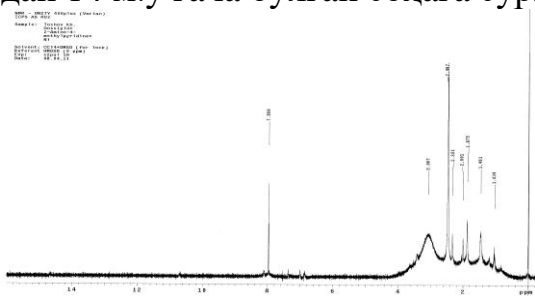
Госсипол Шифф асослари металлокомплексларининг тузилишини тўлиқ характерлаш учун ИҚ, УБ ва ПМР спектрлари натижаларининг қиёсий таҳлил қилинди.

Госсиполиден-ди(2-аминоэтилен сульфат натрий)нинг $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ тузи билан ҳосил қилган металлокомплексининг ИҚ спектрини таҳлил қилганимизда қуйидагича натижалар олинди. Бунда Шифф асосининг ИҚ спектридаги 1644 cm^{-1} соҳадаги азометин боғи валент тебранишларининг металлокомплекс ИҚ спектрида 1633 cm^{-1} соҳага сурилганини кўришимиз мумкин. Бу сурилиш, азометин боғи ҳосил бўлишида қатнашаётган азот атомининг металлокомплекс таркибида Ni^{2+} билан донор-акцептор боғ ҳосил қилиб боғланиши нажасида юзага келади.

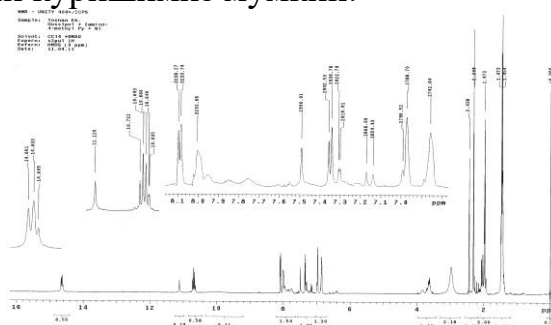
Шунингдек бу модда таркибидаги –ОН гуруҳига тегишли бўлган 3493 см⁻¹ соҳанинг металлокомплекс спектрида 3332 см⁻¹ соҳагача сурилганини ҳамда чўкки орасидаги масофанинг кенгайганини кузатилди. Бу ўзгаришлар Шифф асосидаги 7-ОН даги кислород атоми билан Ni²⁺ орасида ковалент боғ ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Шунга боғлиқ равишда металлокомплекс спектрида 754 см⁻¹ ва 650 см⁻¹ соҳаларда янги ютилиш максимумларини кўришимиз мумкин. Бу чўккилар металл-кислород ва металл-азот боғларига тегишли бўлган чўккилардир. Металлокомплексларда донор-ацептор боғларнинг ҳосил бўлиши ҳисобига баъзи бир сигналларнинг кенгайишлари кузатилди. 2956-2875 см⁻¹ соҳадаги тебранишлар ички- ва молекулалараро Н-боғларнинг валент тебранишларидир.

Шифф асоси металлокомплексидаги 1290 см⁻¹ соҳадаги интенсив чўкки - С-О-боғининг валент тебранишлари ҳисобига юзага келган ютилиш чўккисидир.

Айрим синтез қилинган металлокомплексларнинг тузилиши ўрганишда ПМР спектроскопия усулидан ҳам фойдаланилди. Госсиполиден-ди(2-амино-4-метилпиридин)нинг Ni(CH₃COO)₂*4H₂O тузи билан ҳосил қилган металлокомплексининг ПМР спектри ўрганилганда, азометин боғидаги протон учун сигналлар (СН=N) 8 м.у. дан 9.4 м.у. гача бўлган соҳада намоён бўлди. Ўрганилган металлокомплекс ПМР спектрида сигналларнинг 11 м.у. дан 14 м.у. гача бўлган соҳага сурилганини кўришимиз мумкин.



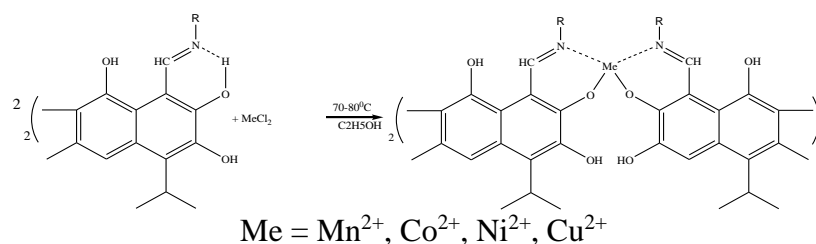
7-расм. Госсиполиден-ди(2-амино-4-метилпиридин)нинг ПМР спектри



8-расм. Госсиполиден-ди(2-амино-4-метилпиридин)нинг Ni(CH₃COO)₂*4H₂O билан комплекси ПМР спектри

ПМР спектроскопия маълумотлари УБ ва ИҚ спектроскопия натижаларини тасдиқлайди. Лиганд ва улар асосида олинган металлкомплексларнинг ПМР спектрлари таққосланганда азометин боғлар (-СН=N-) ва ОН-гуруҳларга тегишли бўлган сигналлар тўлиқ ўзгаради, бу эса мазкур гуруҳлар металлкомплекслар ҳосил бўлишида иштирок этишидан дарак беради.

Биз умумий ҳолатда Со(II), Ni(II), Cu(II) ва Mn(II) ларнинг нитратлари, ацетатлари асосида 48 та янги металлокомплекслар синтез қилдик. Синтез қилинган комплекс бирикмалар таркиби ва тузилиши замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари натижалари билан тавсифлаб берилди. Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг олинган рентгенографик анализ, УБ, ИҚ ва ПМР спектроскопия натижалари асосида назарий жиҳатдан қуйидаги тузилиш таклиф этилди:



9-Расм. Госсиполнинг Шифф асослари металлкомплексларини олинган маълумотлар асосида таклиф этилаётган структуралари

Ҳосил бўлган координацион бирикмаларнинг фазовий тузилишини ханузгача аниқ деб бўлмайди, чунки уни аниқлаш учун рентгенструктур анализ олиб бориш учун монокристаллар олинмади. Шунинг учун, олинган комплексларни спектроскопия усулларида характерлашга ҳаракат қилинди.

Шунингдек металлокомплекслар таркибидаги металлни ФЭК ёрдамида аниқланди. Госсиполнинг 2-амино 3-метил пиридин, 2-амино 4-метил пиридин, 2-амино 5-метил пиридинлар билан ҳосил қилган Шифф асосининг Ni(CH₃COO)₂·4H₂O тузи ёрдамида синтез қилинган металлокомплексларининг таркибидаги металл атомлари учун ФЭК ускунасида моддаларнинг оптик зичлиги ўлчадик. Металлокомплекс эритмаси ФЭК усулида текширилганда тўлиқ Ламберт-Бугер-Бэр қонунига бўйсунган ҳолда оптик зичликни намоён қилди.

Металлкомплексларнинг барқарорлик константалари. Синтез қилинган комплексларнинг барқарорлик константаларини аниқлаш, уларнинг аналитик имкониятларини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Ишнинг бу бўлимида потенциометрик титрлаш усулида госсиполнинг иккита азометинларини Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Mn²⁺ билан металлкомплексларининг барқарорлик константалари аниқланди. Булар госсиполиден-ди(7-аминодезоксивазисин-9-тион) ва госсиполиден-ди(2-амино, 4,6-диметил пиридин) бирикмалари. K_{бар} ҳисоблари натижалари қуйидаги 1 -жадвалда келтирилган.

1-Жадвал

Ўрганилган металлокомплекслар учун K_{бар} ҳисоби натижалари

R	K _{бар}			
	Cu ²⁺	Ni ²⁺	Co ²⁺	Mn ²⁺
Госсиполиден-ди(7-аминодезоксивазисин-9-тион)	7.33	7.19	6.99	6.82
Госсиполиден-ди(2-метоксифенил гидразин) госсипол	7.21	7.14	6.95	6.78

4 давр оралиқ металллар комплекс бирикмаларининг барқарорлиги лиганд табиатига деярли боғлиқ бўлмайди. Юқорида келтирилганларни инобатга олган ҳолда, комплексларнинг барқарорлик константаси Cu>Ni>Co>Mn қаторда ўзгариб боради. Баъзи бир металлларнинг баъзи бир комплекслар учун намоён қиладиган хусусиятлари биологик танлаш қобилиятининг самарасини тушунтириб беради.

Металлокомплексларнинг барқарорлиги лиганднинг табиатига кам боғлиқ бўлади. Барқарорлик қуйидаги кетма-кетликда Cu>Ni>Co>Mn ўзгаради деб аниқ айтиш мумкин. Қўшимча гуруҳча элементларининг ташқи

валент қобиғидаги электронлари ядро зарядининг таъсиридан заифлашади ва бу ўз навбатида ионланиш потенциалининг ортишига олиб келади. Шу сабабли Cu^{2+} иони Ni^{2+} , Co^{2+} ва Mn^{2+} га нисбаттан, Ni^{2+} эса Co^{2+} ва Mn^{2+} га нисбаттан лиганд электрон булутларини кучлироқ тортади ва боғ мустаҳкамлиги ортади.

Шифф асосларининг сувда эрувчан шакллари олиш. Фармацевтика саноатида янги дори шакллари ишлаб чиқаришда комплекс ҳосил қилиш усули кенг ишлатилади. Комплекс ҳосил қилувчи модда сифатида хавфсизлик, гипоаллергенлик, биомойиллик каби тамойиллар муҳим ҳисобланади. Биологик ҳоссага эга бўлган моддалардан дори воситаси яратиш учун аввало бу модда сувда эрувчан бўлиши лозим. Шунини ҳисобга олган ҳолда, олинган моддаларнинг сувда эрувчан ҳолатга келтириш мақсадида, ПВП, ГКМАТ каби ташувчилар ёрдамида 1:2 масса нисбатда супрамолекуляр комплексларини синтез қилдик. Реакция туби ясси қолбага қайтар совутгич уланган ҳолатда олти соат давомида магнитли айлантиргичда қиздирилган шароитда ($70-80^\circ\text{C}$) олиб борилди. Реакциянинг боришини кузатиш мақсадида ҳар бир соатда Юпка катламли хроматография усули ёрдамида назорат қилинди. Реакция тўлиқ борганидан сўнг реакция маҳсулоти филтрланиб олиниб 2-3 марта этил спирти билан ювилди. Олинган модда кўш нури тушмайдиган жойда қуритилди.

Шифф асосларининг сувда эрувчан шакллари тузилишини тўлиқ характерлаш учун ИҚ ва ПМР спектрлари натижаларининг қиёсий таҳлил қилинди. Хусусан Шифф асоси ИҚ спектридаги 1614 см^{-1} соҳадаги азометин боғига тегишли бўлган ютилиш чўққисининг супрамолекуляр комплекс ИҚ спектрида 1591 см^{-1} соҳага сурилганини ва чўққилар орасидаги масофанинг кенгайганини кўришимиз мумкин. Шунингдек 3305 см^{-1} ва 2924 см^{-1} соҳадаги –ОН гуруҳларга тегишли ютилиш чўққисининг ҳам кенгайиб сигнал берганини кузатиш мумкин. Шифф асоси ИҚ спектридаги 1035 см^{-1} соҳадаги ютилиш чўққисининг супрамолекуляр комплекс спектрида 1053 см^{-1} соҳага сурилганини ва кенгайганини кузатилди. Шифф асоси ИҚ спектридаги 1163 см^{-1} даги соҳа супрамолекуляр комплекс спектрида йўқолиб кетади. Шунингдек Госсиполиден-ди(2-аминоэтансульфонат натрий)нинг ГКМАТ билан ҳосил қилган комплекси ПМР спектри олиниб таҳлил қилинди.

Синтез қилинган супрамолекуляр бирикмаларнинг кислотали ва ишқорий муҳитда гидролизи ўрганилди. Ўрганиш жараёнида шу нарса маълум бўлдики, кислотали муҳитда 470 нм да ютилиш максимуми пайдо бўлади, ишқорий муҳитда эса бу ютилиш максимуми тўлиқ йўқолади. Шундай қилиб, адабиётлардан маълум бўлган ишқорий гидролиз кузатилмади. Агар ҳосил бўлган азометин молекуласида ўриндошлар, ундаги кислотали хоссаларнинг асослик хоссаларидан устун бўлишига сабаб бўлса, ишқорий гидролиз кечиши мумкин. Бу ўриндошни (асослик хоссаси кам) гидролизга таъсири билан тушунтирилади, азометинларнинг ишқорий гидролизи тўғрисидаги маълумотлар билан мос келади. Модда спектрида эритмалар сақланиш вақти ортиши билан аввал оптик зичликларнинг интенсивлигини камайиши, сўнг ортиши кузатилади, бунда спектрнинг

умумий тасвири ўзгармайди. Барча спектрларда 252 дан 485 нм соҳада ютилиш нтенсивлигининг максимуми кузатилади. Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)нинг ГКМАТ билан ҳосил қилган комплексида оптик зичликнинг ортиши 275 нм соҳада кузатилади (0,14 дан 0,41 гача), лекин спектрнинг умумий кўриниши ўзгармайди Шундай қилиб, госсиполнинг азометинли ҳосилаларини супрамолекуляр комплексларининг сувли эритмалари 48 соат ичида деярли гидролизга учрамайди. Бирикмаларнинг супрамолекуляр комплексларини бу хоссалари дори препаратларини яратишда туртки вазифасини ўтайди. Дори препаратларни супрамолекуляр комплексларини олиш ҳам бу препаратларга сувда эрувчанлик хоссасини беради, бу эса препаратларнинг биомойиллигини оширади.

Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) нинг ГКМАТ билан ҳосил қилган комплекси сувли эритмаларининг УБ спектрларини таққосий ўрганиш шуни кўрсатадики, кучсиз ишқорий муҳитда (рН-10,96) олинган 3 хил вақт (10 дақ., 24 соат, 48 соат) оралиғидаги УБ спектрларининг деярли ўзгармаганлиги, бунда фақат айрим λ_{max} қийматларининг камайиши кузатилди. Кучсиз килотали ва кучсиз асос муҳитидаги госсиполга тегишли Шифф асосларининг ГКМАТ билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплексларининг гидролизга учрамаслигини аниқланди. Бу натижа эса ўз навбатида келажакда инсон организмнинг турли қисмларида турлича рН (ошқозонда кислотали, ичакларда асосли муҳит) қийматларининг намаён қилиши ва бу муҳитларда госсипол Шифф асосларининг ГКМАТ билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплексларининг узоқ вақт (48 соат) гидролизга учрамаслиги амалий аҳамиятга эга. Бу эса ўз навбатида дори моддаларнинг организмга таъсир қилиш вақтини узайтириш имкониятини яратади.

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ва хоссаларини компьютерда моделлаштириш» деб номланган учинчи бобида госсипол ҳосилалари ва металлокомплексларининг квант-кимёвий ҳисоб-китоб натижалари келтирилган. Битта таутомер ҳолатидан иккинчисига ўтишидаги тўсиқни ҳисоблаш учун госсиполнинг (кето-альдегидли шакл) ва Шифф асосларини (имин-енамин шакл) оралик структурасининг геометриялари тузилди.

2-Жадвал

Госсипол ва ди-(7-аминодезоксивазицин-9-тион)-госсиполнинг таутомер шаклларини RM1, RM6 ва RM7 яримэмпирик усулларда ҳисобланган ҳосил бўлиш иссиқликлари (ΔH , ккал/моль)

Таутомер	RM1	RM6	RM7
	Госсипол		
Альдегид - альдегид	-306.37	-300.42	-311.25
Альдегид -кетол	-302.44	-300.26	-309.93
Кетол- кетол	-298.49	-300.11	-308,56
	Ди-(7-аминодезоксивазицин-9-тион)-госсипол		
Имин-имин	-135.76	-112.61	-127.82
Имин-енамин	-138,11	-121.12	-132.07
Енамин-енамин	-142,83	-129.85	-139.90

Госсиполдан фарқ қилиб, барча Шифф асослари учун имин-имин шаклга нисбатан енамин-енамин шакл ўртача 20.18 ккал/мольга барқарорроқ (2-жадвал).

Шундай қилиб, ўрганилган Шифф асосларида енамин-енамин шакл структурадаги R радикалга боғлиқ бўлмаган ҳолда, оптимал ҳисобланади.

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида госсипол ҳосилаларининг яллиғланишга ва баъзи бактерия, замбуруғларга қарши сезиларли фаолликни намоён қилувчи моддалар борлиги аниқланди.

Препаратларнинг айрим микроорганизмларга қарши фаоллигини аниқлаш. Госсипол билан биргаликда госсиполиден-ди(2-аминоэтилен натрий сульфит) ва унинг ГКМАТ билан сувда эрувчан комплекси структуравий фрагментларига фаоллигининг қай даражада боғлиқлигини учта тест-хужайраларда ўргандик. Ўрганилган учта микроорганизмларга қарши, соф ҳолда олинган 2-аминоэтилен натрий сульфитнинг госсиполга нисбатан ҳамда уларнинг ўзаро реакцияга киришиши натижасида ҳосил бўлган госсиполиден-ди(2-аминоэтилен натрий сульфит) моддаси энг юқори фаолликни намоён қилди. Текширилган моддалар орасида, госсиполиден-ди(2-аминоэтилен натрий сульфит) моддаси юқори антибактериал ва замбуруғга қарши фаолликни намоён қилди. Кейинчалик, синтез қилинган баъзи бир бирикмаларнинг антибактериал ва замбуруғга қарши фаоллигини ўрганилди. Олинган натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Госсипол ва синтез қилинган госсиполнинг Шифф асосларини антибиотикли фаоллиги

Модда	Ишлатилган микроорганизмлар			
	Микроорганизмларни ўсишини тўхатиш зонаси диаметри (мм)			
	<i>B.subtilies</i>	<i>St.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>Ps.aureginosa</i>
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)	28,26,28	30,30,30	26,28,28	26,28,28
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) +ГКМАТ 1:2	22,22,20	24,24,24	24,22,24	20,21,22
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) +ГКМАТ 1:4	21,20,22	20,20,20	21,20,22	18,16,18
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) +ПВП	20,18,20	18,18,18	20,20,20	22,20,20
Госсипол	15,16,16	15,12,14	0	0
β-Амино этилен натрий сульфит	0	0	0	0

Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) госсиполнинг ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексининг яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиш

Асептик артритнинг экспериментал моделини келтириб чиқариш учун каламушларнинг орқа оёғига субплантар киритиш йўли билан 0,1 мл ҳажмда

6% декстран юборилди. Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)нинг ГКМАТ билан турли композицияли (1:1, 1:2 ва 1:4) супрамолекуляр комплекси ва глицирризин кислотанинг (25, 50 ва 100 мг/кг) дозаларида профилактик таъсири ўрганилди. Юқоридаги препаратлар превентив тарзда ошқозон ичига металл зонд ёрдамида икки марта 1 кун давомида ва флагоген юборишдан 1 соат олдин юборилди. Ҳайвонларнинг оёқларини ҳажми плетизмометр ёрдамида флагоген юборишдан олдин ва 60, 120, 180 ва 240 минутдан кейин ўлчанди. Яллиғланишга қарши препаратларнинг фаолликларини қийматлари қуйидаги формуладан топилди:

$$ПВА = \frac{V_{\text{кон}} - V_{\text{оп}}}{V_{\text{кон}}} \times 100 = \%$$

бунда, $V_{\text{кон}}$ - назоратдаги оёқларнинг ҳажмини ўртача ортиши, см^3 ; $V_{\text{оп}}$ – тажрибадаги оёқларнинг ҳажмини ўртача ортиши, см^3 .

Тажрибалар “Тажриба ҳайвонлари ёрдамида ишларни ташкил этиш қоидалари” га мувофиқ ҳамда тажриба тадқиқотларида ёки бошқа илмий мақсадларда ишлатилган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш тўғрисидаги Европа конвенциясида қабул қилинган қоидаларга мувофиқ олиб борилди (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 й.).

Тажриба тадқиқотларининг олинган натижалари StatPlus 2009 стандарт дастурлари пакетидан фойдаланган ҳолда статистик усулда, вариацион статистиканинг умумқабул қилинган усуллари бўйича кўрсаткичларни ($M \pm m$) қийматини баҳолаш ва Стьюдентнинг t-тамоёйили бўйича кўриб чиқилган намуналарнинг фарқи бўйича қайта ишланди. Эҳтимоллик даражаси 95% ёки ундан кўп бўлганда ($P < 0,05$) фарқ ишончли деб тахмин қилинди. Агар 25 мг/кг дозадаги бирикма экссудация жараёнини 21,0; 24,0 ва 27,3%га 1:1, 1:2 ва 1:4 нисбатларда тўхтатса, у ҳолда дозанинг икки марта оширилиши эффектнинг ортишига олиб келади, айниқса, 1:4 нисбатдаги бирикмаларда бу қиймат 31,0%ни ташкил этди. 2:1 нисбатдаги бирикмада дозанинг 100 мг/кг ортиши яллиғланишга қарши фаолликни 26,7%га, 1:4 нисбат эса 32,8%га оширади.

4-жадвал

Госсипол, госсиполиден-ди-(2-амино этилен натрий сульфит) нинг ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекси ва глицирризин кислотадан ташкил топган бирикмаларнинг турли композицияларини яллиғланишга қарши фаоллиги (%)

Доза, мг/кг	Ингредиентларнинг нисбати		
	1:1	1:2	1:4
25	21,0	24,0	27,3
50	22,5	25,5	31,0
100	23,8	26,7	32,8

Демак, госсипол, госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) ва ГКМАТ ёрдамида ташкил топган комплекс препарат, ўзининг яллиғланишга қарши фаоллиги бўйича глицирризин кислотадан устун.

Шундай қилиб, олиб борилган тажриба тадқиқотларининг натижалари асосида қуйидагича хулоса қилиш мумкин, госсипол, госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) ва ГКМАТ билан комплексдан ташкил топган бирикмалар аниқ антиэкссудатив фаолликка эга. Бу фаоллик

бирикмадаги глицирризин кислотанинг улуши ортиши билан ортиб боради. Бирикмани тадқиқ қилиш, яллиғланишга қарши янги самарали бирикмани яратишда қизиқиш уйғотиши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Госсиполиден-ди-(моноэтанолламин) Шифф асосининг клатратларини кристалл тузилиши ўрганилди, аниқланишича, этил ацетат молекулаларини Шифф асослари билан ўзаро таъсирлашуви водород боғлар эвазига амалга ошади, рентген тузилиши таҳлили натижалари назарий ва амалий биоорганик кимёда қўллаш учун тавсия этилади.

2. Госсиполдан госсиполиден-ди-(7-аминодезоксивазисин-9-тион) синтез қилинди, унга органик реагентлар иммобилланганидан кейин ташувчи сифатида экологик объектларда мис ва кобальт ионларини кимёвий лаборатория шароитларида аниқлаш учун ишлатилди. («Ўзстандарт» агентлиги томонидан рўйхатга олинган (Ts 303324424-001:2020) рақамли ташкилотнинг стандарти олинди). Натижада экологик объектлардан мис ва кобальт ионларини кимёвий лабораторияларда аниқлашда органик реагент сифатида қўллашга тавсия этилди.

3. Чиқинди сувлардан кобальт (II) ва никел (II) ни чўктиришда органик реагент сифатида қўлланилиши мумкин бўлган госсиполиден-ди(2-аминоэтилен натрий сульфит) ва госсиполиден-ди (7-аминодезоксивазисин-9-тион) моддалари синтез қилинди ҳамда «Ўзбекнефтгаз» АЖ «Муборак газни қайта ишлаш заводи»да дастлабки синовдан ўтказилди («Муборак газни қайта ишлаш заводи»нинг 08.09.2020 йилдаги 993/ГК-09 сонли маълумотномаси). Натижада чиқинди сувлар таркибидаги кобальт (II) ва никел (II) ионларини чўктиришда органик реагент сифатида қўллашга тавсия этилди.

4. Илк мартаба госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)нинг ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексининг субстанциясини ишлаб чиқиш лаборатория регламенти яратилди (03.09.2020 йилда ЎЗМУ проректори Х.Х.Сабуров томонидан тасдиқланган). Миқдорий маълумотлар статистик усуллар билан қайта ишланди. Олинган натижалар истиқболда супрамолекуляр дори препаратларни кенг миқёсида ишлаб чиқариш учун хизмат қилади.

5. Шифф асосларининг биологик фаоллиги PASS дастури ёрдамида online ҳисоб-китоб қилинди, бунда олинган маълумотлар тажрибада олинган натижаларга пропорционаллиги ўрганилди. Бу ҳисоб-китоблар келажақда қимматбаҳо реагентларни иқтисод қилиш ва доривор препаратлар олишга кетадиган вақтни тежаш имконини беради.

6. Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) ва унинг ГКМАТ билан ҳосил қилган супрамолекуляр комплекси баъзи бактерия ва замбуруғларга ҳамда яллиғланишга қарши фаолликни намоён қилиши аниқланди. Олинган натижалар истиқболда маҳаллий хом ашё асосида антибиотиклик хоссасини намоён қилувчи импорт ўрнини босувчи доривор препаратлар ишлаб чиқишга имкон яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.03/30.12.2019.K.05.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ФЕРГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ТОШОВ ХАМЗА САЙИДМУРОДОВИЧ

**ГОССИПОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ: ВОДОРАСТВОРИМЫЕ
ФОРМЫ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**02.00.10-Биоорганическая химия
(химические науки)**

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

Фергана - 2020 год

Тема диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.2.PhD/K134.

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.fdu.uz) и Информационно-образовательном портале Ziyonet (www.ziyonet.uz).

**Научный
руководитель:**

Хаитбаев Алишер Хамидович
доктор химических наук, доцент

**Официальные
оппоненты:**

Арипова Салимахон
доктор химических наук, профессор

Жалолов Икбол Жамолович
кандидат химических наук (PhD)

**Ведущая
организация:**

**Ташкентский фармацевтический
институт**

Защита диссертации состоится « 15 » XII 2020 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета PhD.03/30.12.2019.K.05.01 при Ферганском государственном университете. (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел: (+99873) 244-44-02, Факс: (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ферганского государственного университета (зарегистрирован за ___). (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел: (+99873) 244-44-02. факс: (+99873) 244-44-93).

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



[Signature]
В.У.Хужаев
Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней
д.х.н., профессор.

[Signature]
М.Нишонов
Учёный секретарь научного
совета по присуждению учёных степеней
к.т.н., профессор.

[Signature]
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. На сегодняшний день в мире синтез новых биологически активных веществ, использование их в медицине для лечения и профилактики вирусных заболеваний, создание новых препаратов для лечения этиологических иммунодефицитов, в частности, иммунодефицита человека, новых респираторных вирусных инфекций (птичий грипп), гепатитов В, С имеют важное значение. Извлечение биологически активных соединений различными методами из производных природных соединений и их измененных аналогов является одним из перспективных методов создания новых лекарственных средств.

В последние годы по всему миру растёт потребность в лекарственных препаратах, полученных на основе природных источников. 1/3 часть лекарственных препаратов, используемых в медицине, составляют лекарственные препараты, выделенные из растительных веществ. Поэтому проводятся научные исследования с целью проведения целенаправленного синтеза и модификации новых производных госсиполсодержащих соединений, определения их структуры современными методами, изучения различных биологических свойств полученных соединений, создания новых лекарственных препаратов на основе выбранных биологически активных веществ. В стране приняты масштабные меры по синтезу новых биологически активных веществ на основе местного сырья, на основе которых создаются препараты против иммунных заболеваний, и достигнуты определенные результаты. В связи с этим можно выделить препараты на основе госсипола, выделяемого из состава хлопчатника, применяемые против вирусов и бактерий, вызывающих различные инфекционные заболевания ("Мегосин" против герпеса, "Рагосин" против гепатита, "Гозалидон" против вирусов).

В стране приняты масштабные меры по синтезу новых биологически активных веществ на основе местного сырья, на основе которых создаются препараты против иммунных заболеваний, и достигнуты определенные результаты. Стратегия действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определяет важные задачи, направленные на «производство готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на основе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов, освоение принципиально новых видов продукции и технологий, на этой основе обеспечение конкурентоспособности отечественных товаров на внутреннем и внешнем рынках²». В связи с этим актуален синтез индукторов интерферона на основе госсипола, обладающих свойством повышать чувствительность препаратов, применяемых против вирусов и бактерий, вызывающих различные инфекционные заболевания, и их применение в медицине.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947- «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»

Данное диссертационное исследование будет в определенной степени служить для реализации задач, поставленных в указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и ПК-3983 от 25 октября 2018 г. «О мерах по ускорению развития химической промышленности в Республике Узбекистан» и 3 апреля 2019 г. № ПК-4265 Постановлении «О дальнейшем реформировании химической промышленности и повышении инвестиционной привлекательности» и других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование проводилось в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. VI. Химическая технология и нанотехнологии.

Степень изученности проблемы. По данным из научных источников получение госсипола и его производных, синтез органических лигандов с солями металлов, изучение состава, строения, реакционной способности, электронного строения, термический анализ и биологические свойства были изучены зарубежными учёными P. Przybulski, E.P. Clark, R. Adams, Z.G. Wang, A. Kenar, D.Y. Naumov, C.H. Pominski, Ю.А. Харитоновым и в нашей республике О.О. Садыковым, А.И. Глушенковой, Х.А. Аслановым, Б.Т. Ибрагимовым, С.А. Ауелбековым, А.И. Исмаиловым, Н.И. Барамом, Л. Биктемировым, Д.Н. Далимовым, К.С. Сулаймонкуловым, Е.Н. Мухаммаджановой, А.М. Сайиткуловым, С.А. Талиповым, Х. Зияевым, А.Х. Хаитбаевым, К. Реджеповым и некоторыми другими молодыми учёными.

Несмотря на это, синтез, строение, физико-химические свойства и биологическая активность супрамолекулярных комплексов, полученных взаимодействием солей Шифф оснований госсипола с d-металлами, моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты (МАСГК), поливинилпирролидоном (ПВП), недостаточно изучены.

Учитывая это, синтез новых Шифф оснований госсипола, обладающих свойством иммуностимуляторов, создание препаратов с широким терапевтическим эффектом на основе их солей d-металлов и получением водорастворимых супрамолекулярных комплексов, имеет важное научно-практическое значение.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертационная работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного научного проекта научно-исследовательских работ Национального Университета Узбекистана ГНТП-11-04 «Создание и производство противогерпесных препаратов на основе супрамолекулярных комплексов производных госсипола» (2012-2014 г).

Целью исследования является синтез производных госсипола и получение супрамолекулярных комплексов с солями 3d-металлов и водорастворимыми полимерными веществами (МАСГК, ПВП), определение их индивидуальности, строения и биологической активности.

Задачи исследования:

химическая модификация госсипола с аминсоединениями, содержащими первичную NH_2 -группу;

с целью теоретического и практического сравнения физико-химических и биологических свойств синтезированных Шифф оснований госсипола получить металлокомплексы солей 3d металлов и супрамолекулярных комплексов с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты (МАСГК) и поливинилпирролидоном (ПВП);

изучение индивидуальности синтезированных Шифф оснований и полученных на их основе комплексных соединений путём анализа некоторых физико-химических свойств методами ИК, УФ, ПМР спектроскопии, ИБП-МС (ISP-MS) спектрометрии и рентгеноструктурного анализа;

определение стабильности металлокомплексов, полученных 3d солями металлов в присутствии оснований Шиффа госсипола;

изучение таутомерии госсипола и оснований Шиффа полуэмпирическим методом квантово-химическими расчётами;

в целях теоретического изучения пространственного строения металлокомплексов оснований Шиффа проведение квантово-химических расчётов эмпирическим методом (ММ2) программы ChemOffice и полуэмпирическим методом программы HyperChem;

сравнительный анализ противобактериальной, противогрибковой и противовоспалительной активности синтезированных веществ.

Объектами исследования являются госсипол, алифатические, ароматические и гетероциклические первичные амины, соли 3d металлов (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}), ПВП, МАСГК.

Предметом исследования является химические изменения, азометиновые производные, металлические и супрамолекулярные комплексы, структуры, компьютерное моделирование, определение противобактериальной, противогрибковой и противовоспалительной активности.

Методы исследования. Для получения результатов исследования использовали методы фильтрации, очистки, перекристаллизации, лиофильной сушки, тонкослойной хроматографии (ТСХ), УФ, ИК, ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии (ISP-MS), дифрактометрии, рентгенструктурного анализа, квантово-химические расчёты (MOPAC, ChemOffice (ММ2), HyperChem) и методы биологических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые были синтезированы 8 новых оснований Шиффа госсипола с первичными аминами различной природы (алифатические, ароматические и гетероциклические);

впервые получены 40 новых металлокомплексов в присутствии солей Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} оснований Шиффа, а также 16 новых супрамолекулярных комплексов в присутствии поливинилпирролидона и моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты (ПВП и МАСГК);

доказано селективное действие оснований Шиффа госсипола с 7-

аминодезоксивазицин-9-тионом на ионы металлов Cu^{2+} и Co^{2+} ;

выявлено изменение в ряду $\text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co} > \text{Mn}$ при определении устойчивости металлокомплексов солей Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} с производными госсипола и подтверждено его соответствие с рядом Ирвинг-Вильямса;

определено, что полученные супрамолекулярные комплексы в течение 48 часов практически не подвергаются гидролизу;

выявлены антибактериальный, грибковый и противовоспалительный активность оснований госсипола Шиффа и супрамолекулярного комплекса.

Практические результаты исследования:

с целью теоретического и практического сравнения некоторых физико-химических и биологических свойств Шифф оснований, синтезированных на основе солей госсипола, были получены комплексы с солями Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} и ПВП, МАСГК;

Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ионы в составе металлокомплексов синтезированных Шифф оснований определены методами ФЭЖ, ИК, ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии (ISP-MS), порошковой дифрактометрии (XRD-6100);

определено селективное воздействие Шифф основания госсипола с 7-аминодезоксивазицин-9-тионом на ионы металлов Cu^{2+} и Co^{2+} , был получен "Стандарт организации" (Ts 303324424-001:2020) агентства УзСтандарт;

разработан регламент получения субстанции супрамолекулярного комплекса МАСГК с госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)ом.

Достоверность результатов исследования: достоверно проанализированы современными хроматографическими (ТСХ), УФ, ИК и методами масс-спектрометрии (ISP-MS), порошковой дифрактометрии (XRD-6100), рентгенструктурным анализом, квантово-химическими расчётами (ChemOffice (MM2), HyperChem, PASS), биологическими и другими методами исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе госсипола синтезированы 8 новых оснований Шиффа с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими первичными аминами, получены металлокомплексы и супрамолекулярные комплексы с солями Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , их водорастворимые формы, практически не подвергающиеся гидролизу в течение 48 часов в водных растворах.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что среди синтезированных на основе госсипола Шифф оснований и их металлокомплексов, образованных с солями Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , и супрамолекулярных комплексов с ПВП и МАСГК имеются вещества, проявляющие значительную противовоспалительную активность.

Внедрение результатов исследования. Госсипол и его производные: на основе научных результатов, полученных по биологической активности:

технические условия на "Стандарт организации", разработанный для органического реагента "Ди-(7-аминодезоксивазисин-9-тион)-госсипол",

используемого при определении ионов меди и кобальта в экологических объектах, зарегистрированы агентством “Узстандарт” (Ts 303324424-001:2020). Результаты дали возможность обнаруживать ионы меди и кобальта в экологических объектах с помощью нового органического реагента;

вещества госсиполиден-ди(2-аминоэтилен сульфит натрия) и госсиполиден-ди (7-аминодезоксивазицин-9-тион) были внедрены на практику АО "Мубаракском газоперерабатывающем заводе" (справка № 993/GK-09 АО “Мубаракском газоперерабатывающем заводе” от 08 сентября.2020 г.). Результаты дали возможность отделить ионы кобальта (II) и никеля (II) из сточных вод.

вещества, синтезированные на основе госсипола, позволяющие создать новый иммуностимулирующий препарат, были использованы в фундаментальном проекте Ф-6-05: ”Изучение механизма активного влияния новых производных полифенолов и тритерпеноидов против патогенных бактерий, резистентных к действию антибиотиков“ для определения активного влияния против патогенных бактерий (Справка Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан 89-03-2334 от 30 июня 2020 года). В результате на основе местного сырья удалось разработать лекарственные препараты, обладающие антибиотическими свойствами.

Апробация результатов исследования. Результаты этих исследований были представлены и обсуждены на 16 международных и 11 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 7 научных статей, в том числе 3 статьи опубликованы в республиканских и 4 статьи опубликованы в зарубежных журналах и в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций доктора философских наук (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во вводной части диссертации представлены актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, обосновано соответствие исследования направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, приведены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость диссертации, приведены данные по внедрению результатов исследования в практику, опубликованность результатов исследования, структура диссертации.

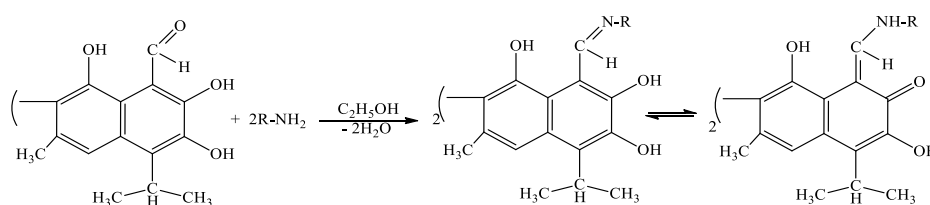
В первой главе диссертации под названием "**Госсипол: структура, свойства, таутомеризация (обзор литературы)**" представлен анализ

литературы по строению госсипола и его свойствам, о производных госсипола и физико-химическим особенностям их синтеза, данные о биологической активности. Согласно результатам анализа большинство производных госсипола обладает активностью в отношении бактерий, вирусов, растущих клеток и многих микроорганизмов. В результате применения методов супрамолекулярной химии при создании низкодозированных лекарственных средств, препарат переводят в водорастворимую форму и его биологическая активность возрастает в несколько раз. Приведены результаты исследований, представленных в научной литературе по металлам, образующим металлокомплексы оснований Шиффа, содержащие лиганды с донорными атомами N-, O-.

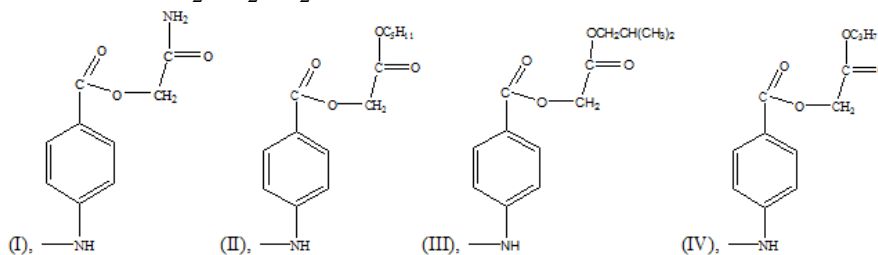
Во второй главе диссертации, озаглавленной "**Синтез новых производных госсипола, анализ их строения и биологической активности**", приведены данные по экстракции госсипола из корней растения хлопчатника, синтезу оснований Шиффа аминосоединений (алифатические, ароматические, гетероциклические) различной структуры, получению солей Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , получению комплексов с ПВП, МАСГК, определению их структуры физико-химическими методами. Для синтеза оснований Шиффа веществ, образованных в результате реакции госсипола с аминосоединениями, госсипол и первичный амин используются в соотношении 1:2 моль, растворяют в достаточном количестве 96%-ного этилового спирта, перемешивают в течение 3 часов в нагретом состоянии ($70-80^\circ\text{C}$). Ход реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ).

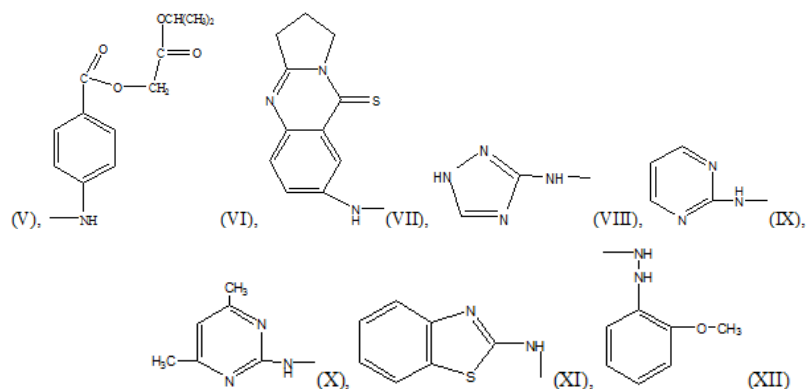
Все синтезированные основания Шиффа представляют собой кристаллические вещества от жёлтого до коричневого цвета, нерастворимые в воде, растворимые в бензоле, ацетоне, хлороформе.

Синтез оснований Шиффа госсипола осуществляется по следующей схеме:



Здесь $\text{R} = \text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ona}$





В УФ спектре вещества госсипол максимумы поглощения наблюдаются в области 235, 289 и 375 нм. Эти максимумы поглощения возникают за счёт хромофорных групп (двойных связей), содержащихся в веществе госсипол, π - π и n - π электронных переходов. В качестве растворителя при получении УФ спектра веществ использовали этиловый спирт.

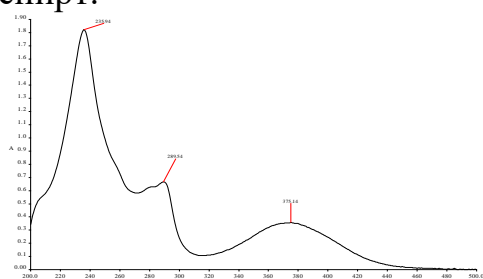


Рис. 1. УФ спектр госсипола

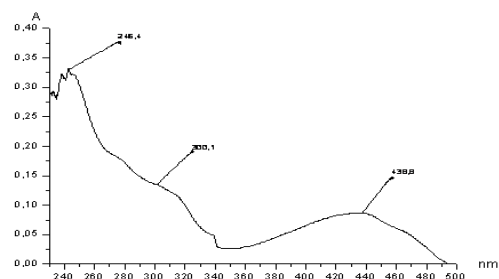


Рис. 2. УФ спектр госсиполиден-ди(2-амино-4,6-диметилпиримидина)

Максимумы поглощения в УФ спектре госсиполиден-ди(2-амино-4,6-диметилпиримидина) можно наблюдать в области 246, 330 и 439 нм. Максимум поглощения, наблюдаемый в УФ спектре госсипола в области 235 нм, в УФ спектре основания Шиффа этот максимум за счёт батахромного сдвига наблюдается в области 246 нм, максимум поглощения в сфере 289 нм наблюдается в области 330 нм и максимум поглощения в сфере 375 нм наблюдается в области 439 нм. Это свидетельствует об увеличении числа хромофорных групп, π - π и n - π электронных переходов в составе основания Шиффа по отношению к веществу госсипол.

Госсипол имеет 6 $-OH$ групп, 2 карбонильных, 2 метильных, 2 изопропильных и нафталиновых кольца. В ИК спектре госсипола (ν , cm^{-1}) мы видим валентные колебания, принадлежащие OH -группе, в областях 3495, 3424 cm^{-1} . Можно видеть, что валентные колебания двух нафталиновых колец наблюдаются в диапазоне 1614-1441 cm^{-1} . Также проявляются интенсивные валентные колебания в области 1712 cm^{-1} карбонильной связи альдегидной группы, наиболее характерные для вещества госсипол.

В ИК спектре синтезированного основания Шиффа госсипола видно, что в области 3479-3340 cm^{-1} наблюдается выраженное изменение максимумов поглощения, относящихся к группе $-NH_2$. Вместо валентных колебаний в соответствующей группе $-CHO$ в области 1712 cm^{-1} в спектрах оснований Шиффа наблюдаются интенсивные валентные колебания

СН=NH- и =СН-NH-групп в области 1614 см^{-1} . Эти новые связи характерны для нового основания Шиффа, это свидетельствует об образовании новых соединений.

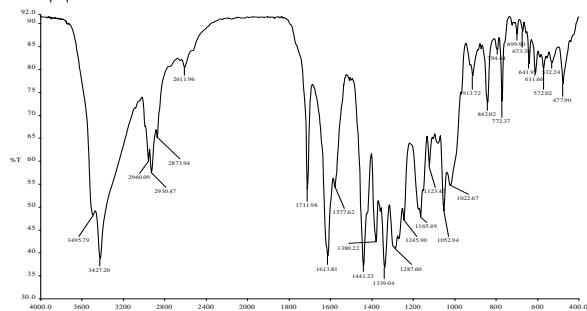


Рис. 3. ИК спектр госсипола

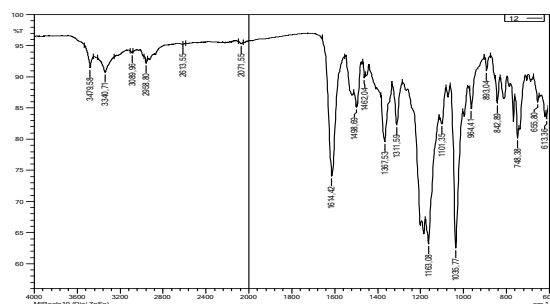


Рис. 4. ИК спектр госсиполиден-ди(2-амино этилен сульфат натрия)

В качестве спектрального критерия протекания реакций между госсиполом и аминами были выбраны их ПМР спектры. Для описания спектра ПМР синтезированных веществ основными растворами служат растворы ДМСО и CF_3COOH .

Изменение химического сдвига протона в положении C^{15} и C^{15} , и образование сигнала протона лежит в пределах от 10 м.д. до 11 м.д. (сигнал протона карбонильной группы). В отличие от ПМР спектра госсипола, для протона азометиновой связи (СН=N или СН= NH) сигнал лежит в пределах 8 м.д. до 9,4 м.д.

Поэтому потеря сигнала протона альдегидной группы приводит к образованию протонного сигнала азометиновой группы в ПМР спектре госсиполиден-ди(2-амино-4,6-диметилпири-мидина) (от 8 м.д. до 9,4 м.д.) и является признаком того, что существует реакция между госсиполом и аминсоединениями. Было показано, что производные госсипола могут образовывать различные кристаллические модификации с одним и тем же гостевым компонентом. Это связано с тем, что образование клатрата обусловлено термодинамическими условиями осаждения.

Изученные с помощью этилацетата госсиполиден-ди(моноэтанолamina) кристаллы клатрата выращиваются при комнатной температуре из раствора ацетона, имеют состав m:n - 1:1 и кристаллизуются в пространственной группе $R2_1/n$. В общем положении в асимметричной части находится одна молекула госсиполиден-ди(моноэтанолamina) и одна молекула этилацетата.

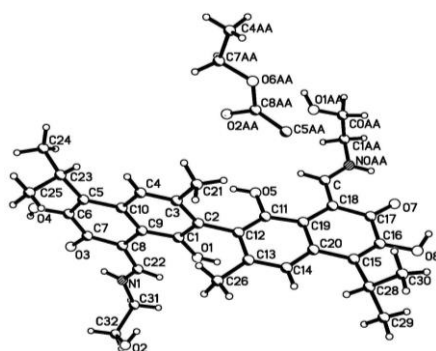


Рис. 5. Конформация молекул и нумерация атомов в структуре клатрата госсиполиден-ди(моноэтанолamin)а с этилацетатом

Кристаллографические параметры монокристаллов определены в «Xcalibur Oxford Diffraction» CCD-дифрактометре (CuK α -облучение, графитовый монохроматор, комнатная температура): кристаллы моноклинические, пр.гр. P2 $_1$ /c, C $_{34}$ H $_{40}$ O $_8$ N $_2$ •C $_4$ H $_8$ O $_2$, a=11.743(5) Å, b=10.585(5) Å, c=28.976(5)Å, β =97.277(5) $^\circ$, V=3573(2) Å 3 , M= 692.74, Z=4, D $_{\text{выч.}}$ = 1.28 г/см 3 .

Молекулы клатрата госсиполиден-ди(моноэтаноламина) с этилацетатом (рис. 5) также находятся в виде энаминового таутомера, длина которого составляет 1,511(4) Å, состоит из двух одинаковых фрагментов, соединенных простой C(2)-C(12) связью. Из-за этой связи молекула обладает точной конформационной подвижностью. Величина валентных углов и атомных расстояний в молекуле ди-моноэтаноламина мало отличается от стандартных размеров. Молекула для двух типов внутримолекулярных Н-связей -N(1)-Н...O(3) - C(7)-C(8)-C(22)-N(1)-Н...O(3) объединяет шестичленное кольцо и C(6)-C(7) - O (3)...Н-O(4) объединяет пятичленное кольцо. Такие связи наблюдаются и в другой половине молекулы (таблица 9). В молекуле ди-моноэтаноламина госсипола плоскость нафтильного ядра не одинакова, в С1-С10 отличие от среднеквадратичной плоскости превышает 0,10 Å (атом С8), в то время как для С11-С20 максимальная разница равна 0,10 Å (атом С18). Величина двустороннего угла между средними квадратными плоскостями нафтилового ядра равна 88,00(03) $^\circ$. Угол между средней квадратной плоскостью нафтильного ядра и соответствующим бензольным кольцом равен 25,5(0,1) $^\circ$ для первой половины молекулы и 23,4(0,1) $^\circ$ для второй половины.

Получение металлокомплексов иминопроизводных с солями Mn $^{2+}$, Co $^{2+}$, Ni $^{2+}$ и Cu $^{2+}$.

Реакции некоторых солей 3d металлов (Mn $^{2+}$, Co $^{2+}$, Ni $^{2+}$ и Cu $^{2+}$) с основаниями Шиффа госсипола можно схематически описать следующим образом (рис. 6):

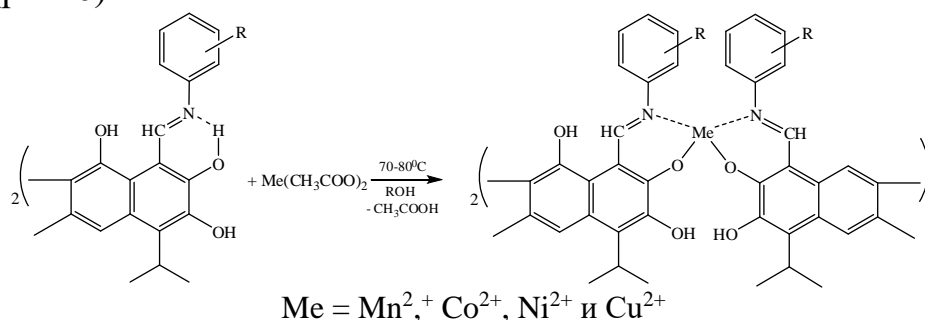


Рис. 6. Схема синтеза металлокомплексов оснований Шиффа

В процессе синтеза полное протекание реакции определяли изучением различных физико-химических констант. Для полной характеристики структуры металлокомплексов оснований Шиффа госсипола был проведен сравнительный анализ результатов ИК, УФ и ПМР спектров. При анализе ИК спектра металлокомплекса, образованного госсиполиден-ди(2-аминоэтиленсульфат натрия) с Ni(CH $_3$ COO) $_2$ • 4H $_2$ O солью, были получены следующие результаты. Видно, что валентные колебания азометиновой

связи оснований Шиффа в области ИК спектра 1644 см^{-1} сдвигаются в ИК спектре металлокомплекса в область 1633 см^{-1} .

Причиной этого сдвига является появление связи при образовании донорно-акцепторной связи между атомом азота, участвующего в образовании азометиновой связи и Ni^{2+} металлокомплекса. Также, максимумы в области 3493 см^{-1} , относящиеся к $-\text{OH}$ группе в спектре этого вещества, в спектре металлокомплекса сдвинуты в область 3332 см^{-1} . Эти изменения обусловлены тем, что между атомом кислорода в 7-ОН основания Шиффа и Ni^{2+} образуется ковалентная связь. В спектре металлокомплекса можно наблюдать максимумы поглощения в области 754 см^{-1} и 650 см^{-1} . Эти максимумы относятся к связям металл-кислород и металл-азот. За счёт образования донорно-акцепторных связей в металлокомплексах было обнаружено расширение некоторых сигналов. Колебания в области $2956\text{--}2875\text{ см}^{-1}$ являются валентными колебаниями внутренних и межмолекулярных Н - связей.

Интенсивная полоса поглощения в области 1290 см^{-1} спектра металлокомплексов относится к валентным колебаниям $-\text{C}-\text{O}$ -связи. При изучении строения некоторых синтезированных металлокомплексов использовали методы ПМР спектроскопии. При исследовании ПМР спектра металлокомплекса, образованного госсиполиден-ди(2-амино-4-метилпиридином) с $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ солью, сигналы протона в азометиновой связи ($\text{CH}=\text{N}$) проявляются в области от 8 м.д. до 9,4 м.д. в ПМР спектре исследуемого металлокомплекса сигналы наблюдаются в области от 11 м.д. до 14 м.д.

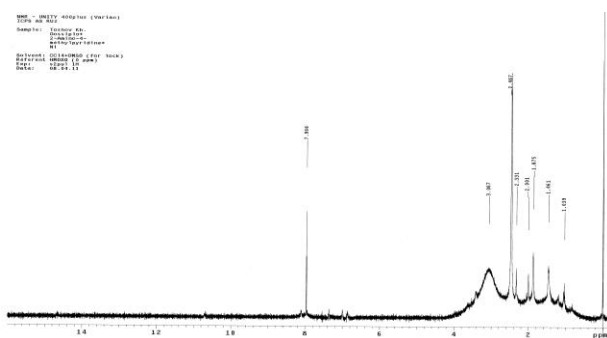


Рис. 7. ПМР спектр госсиполиден-ди(2-амино-4-метилпиридин)а

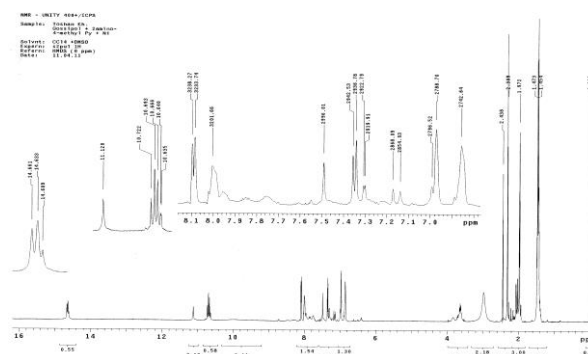


Рис. 8. ПМР спектр комплекса госсиполиден-ди(2-амино-4-метилпиридин)а с $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Данные ПМР спектроскопии подтверждают результаты УФ и ИК спектроскопии. При сравнении ПМР спектров лиганда и полученных на их основе металлкомплексов полностью изменяются сигналы, принадлежащие азометиновым связям ($-\text{CH}=\text{N}-$) и OH -группам, что означает участие этих групп в образовании металлкомплексов. В общем случае синтезировано 48 новых металлокомплексов на основе нитратов, ацетатов $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Mn}(\text{II})$. Состав и структура синтезированных комплексных соединений охарактеризованы по результатам современных физико-химических методов исследования. На основе результатов рентгеноструктурного анализа, УФ, ИК

и ПМР спектроскопии синтезированных комплексных соединений теоретически была предложена следующая структура:

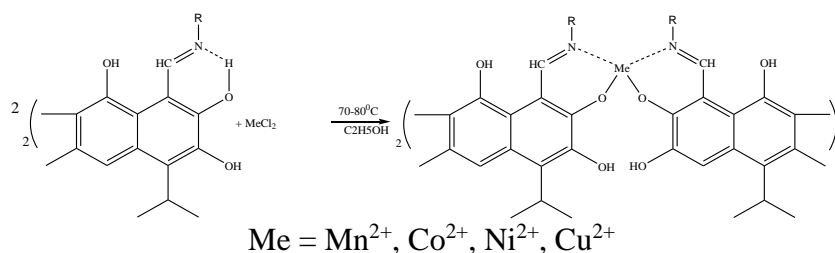


Рис. 9. Предлагаемые структуры металлокомплексов оснований Шиффа госсипола

Пространственную структуру образующихся координационных соединений пока нельзя назвать точной, так как для её определения не были получены монокристаллы для проведения рентгеноструктурного анализа. Поэтому была предпринята попытка охарактеризовать полученные комплексы методами спектроскопии. Также металл в составе металлокомплексов определяли с помощью ФЭК. Измерили оптическую плотность синтезированных металлокомплексов 2-амино-3-метил-пиридин, 2-амино-4-метил-пиридина, 2-амино-5-метил-пиридина с солью Ni(CH₃COO)₂·4H₂O Шифф основания. При исследовании раствора металлокомплекса методом спектрометрии (ФЭК) он показал оптическую плотность, подчиняющуюся закону Ламберта-Бугера-Бера.

Константы устойчивости металлокомплексов. Определение констант устойчивости синтезированных производных играет важную роль в оценке их аналитических возможностей.

В данном разделе работы методом потенциометрического титрования определены константы стабильности металлкомплексов с Cu²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Mn²⁺ двух азометинов госсипола. Это соединения госсиполиден-ди(7-аминодезоксивазицин-9-тион) и госсиполиден-ди(2-амино, 4,6-диметилпиридин). Результаты расчетов K_{уст} представлены в таблице 1.

Таблица №1

Результаты расчётов K_{уст} для изученных металлокомплексов

R	K _{уст}			
	Cu ²⁺	Ni ²⁺	Co ²⁺	Mn ²⁺
Госсиполиден-ди(7-аминодезоксивазицин-9-тион)	7.33	7.19	6.99	6.82
Госсиполиден-ди(2-метоксифенил гидразин)	7.21	7.14	6.95	6.78

Стабильность комплексных соединений промежуточных металлов 4-периода практически не будет зависеть от природы лиганда. Учитывая вышеизложенное, константа стабильности комплексов изменяется в диапазоне Cu > Ni > Co > Mn, что даёт представление о влиянии способности биологического отбора на свойства, проявляемые некоторыми металлами для некоторых комплексонов.

Стабильность металлокомплексов будет в меньшей степени зависеть от природы лиганда. Можно точно сказать, что стабильность изменяется в следующей последовательности Cu > Ni > Co > Mn. Электроны элементов

дополнительной группы во внешней валентной оболочке ослабляются под действием ядерного заряда, что в свою очередь приводит к увеличению потенциала ионизации. По этой причине ион Cu^{2+} притягивает электронные облака лиганда сильнее, чем Ni^{2+} , Co^{2+} и Mn^{2+} , в то время как Ni^{2+} притягивает электронные облака лиганда сильнее, чем Co^{2+} и Mn^{2+} , устойчивость связи растёт.

Получение водорастворимых форм оснований Шиффа. В фармацевтической промышленности метод получения комплекса широко применяется при производстве новых форм лекарственных средств. Для комплексобразующего вещества важны такие принципы, как безопасность, гипоаллергенность, биосовместимость. Для создания лекарственного средства из веществ, обладающих биологическим свойством, прежде всего это вещество должно быть водорастворимым. При этом для приведения полученных веществ в водорастворимое состояние были синтезированы супрамолекулярные комплексы с такими носителями, как ПВП, МАСГК, в массовом соотношении 1:2.

Реакция проводилась на магнитной мешалке (70-80°C), в течение шести часов в плоскодонной колбе с обратным холодильником. Ход реакции наблюдали через каждый час методом тонкослойной хроматографии. После того, как реакция прошла полностью, продукт реакции фильтровали и промывали 2-3 раза этиловым спиртом. Полученное вещество сушат в месте, куда не попадает солнечный свет. Для полной характеристики структуры водорастворимых форм оснований Шиффа был проведен сравнительный анализ результатов ИК и ПМР спектров. В частности, видно, что пик поглощения, принадлежащий азометиновой связи в области 1614 см^{-1} в спектре основания Шиффа, сдвигается в область 1591 см^{-1} в ИК спектре супрамолекулярного комплекса, а расстояние между пиками расширено. Также можно отметить, что наблюдается расширенная полоса поглощения, соответствующая группам $-\text{OH}$ 3305 см^{-1} и 2924 см^{-1} . В ИК спектре основания Шиффа было замечено, что полоса поглощения в области 1035 см^{-1} была сдвинута в область 1053 см^{-1} в спектре супрамолекулярного комплекса. В ИК спектре основания Шиффа полоса поглощения в области 1163 см^{-1} исчезает в спектре супрамолекулярных комплексов. Также были проанализированы ПМР спектры полученных комплексов, полученных из МАСГК и госсиполиден-ди(2-аминоэтансульфонат натрия). Исследован гидролиз синтезированных супрамолекулярных соединений в кислой и щелочной среде. В процессе исследования стало известно, что в кислой среде проявляется максимум поглощения при 470 нм, в то время как в щелочной среде этот максимум полностью исчезает. Таким образом, щелочной гидролиз, известный в литературе, не наблюдался. Если в образовавшейся молекуле азометина заместители приводят к тому, что кислотные свойства в нём преобладают над основными свойствами, может возникнуть щелочной гидролиз. Это объясняется влиянием заместителя (основные свойства меньше) на гидролиз, что согласуется с данными по щелочному гидролизу азометинов. С увеличением времени хранения растворов в спектре вещества

происходит сначала уменьшение интенсивности оптических плотностей, затем увеличение, при котором общая картина спектра не меняется. Во всех спектрах максимум интенсивности поглощения наблюдается в области от 252 до 485 нм. Увеличение оптической плотности комплекса госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфита) и МАСГК наблюдается в области 275 нм (от 0,14 до 0,41), но общий вид спектра не изменяется. Таким образом, водные растворы супрамолекулярных комплексов азометиновых производных госсипола практически не подвергаются гидролизу в течение 48 часов. Эти свойства соединений супрамолекулярного комплекса служат стимулом при создании лекарственных препаратов. Получение супрамолекулярных комплексов лекарственных препаратов также придаёт этим препаратам водорастворимые свойства, что повышает биодоступность препаратов. Сравнительное исследование УФ спектра водных растворов комплексов, образованных МАСГК и госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфита) показывает, что в слабощелочной среде (рН-10,96) при 3-х различных сроках времени (10 мин, 24 ч, 48 ч) УФ спектр не меняется, в которых значения λ_{\max} были снижены. Установлено, что супрамолекулярные комплексы Шиффа оснований госсипола и МАСГК в слабокилотных и слабоосновных средах не гидролизуются.

Различные части человеческого организма имеют различные значения рН (кислая среда в желудке, основная в кишечнике), в этих средах супрамолекулярные комплексы основания Шиффа госсипола с МАСГК в течение длительного времени (48 часов) не гидролизуются, что в свою очередь имеет практическое значение. Это создает возможность пролонгации действия препарата на организм.

В третьей главе диссертации под названием "**Компьютерное моделирование структуры и свойств синтезированных соединений**" представлены результаты квантово-химических расчётов производных госсипола и металлокомплексов. Для расчёта барьера при переходе из одного таутомерного состояния в другое были составлены геометрии промежуточной структуры госсипола (кето-альдегидная форма) и оснований Шиффа (имин-енаминовая форма).

Таблица №2

Теплота образования, рассчитанная полуэмпирическими методами RM1, RM6 и RM7 таутомерных форм госсипола и ди-(7-аминодезоксивазицин-9-тион) – госсипола, (ΔH , ккал/моль)

Таутомер	RM1	RM6	RM7
	Госсипол		
Альдегид - альдегид	-306.37	-300.42	-311.25
Альдегид -кетол	-302.44	-300.26	-309.93
Кетол- кетол	-298.49	-300.11	-308,56
	Ди-(7-аминодезоксивазицин-9-тион)-госсипол		
Имин-имин	-135.76	-112.61	-127.82
Имин-енамин	-138,11	-121.12	-132.07
Енамин-енамин	-142,83	-129.85	-139.90

В отличие от госсипола, для всех оснований Шиффа форма енамин-

енамин более стабильна, чем форма имин-имин в среднем на 20,18 ккал/моль (табл. 2).

Таким образом, без учета Р-радикала в структуре форма енамин-енамин в изученных основаниях Шиффа является оптимальной. В четвертой главе диссертации под названием "**Изучение биологической активности синтезированных соединений**" было установлено, что в состав производных госсипола входят вещества, проявляющие значительную активность в отношении воспаления и некоторых бактерий, грибов.

Определение активности препарата в отношении определенных микроорганизмов. Для определения зависимости активности от структурных фрагментов госсипола и водорастворимого комплекса госсиполиден-ди(2-аминоэтилен натрий сульфит)а с МАСГК изучали в трёх тест-клетках. В отношении трёх изученных микроорганизмов наибольшую активность по отношению к 2-аминоэтиленсульфит натрия госсиполи и его производные проявляли высокую активность, в частности противобактериальная и противогрибковая активность у госсиполиден-ди(2-аминоэтиленсульфиат натрия) была самой высокой. Биологическая активность других производных тоже была выше, чем у контрольного 2-аминоэтилена натрия. Полученные данные приведены в таблице 3.

Таблица №3

Антибактериальная активность госсипола и синтезированных Шифф оснований госсипола

Вещество	Тест-микроорганизмы			
	Диаметр ингибированной зоны роста микроорганизмов, (мм)			
	<i>B. subtilis</i>	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aureginosa</i>
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит)	28,26,28	30,30,30	26,28,28	26,28,28
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) +ГКМАТ 1:2	22,22,20	24,24,24	24,22,24	20,21,22
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) +ГКМАТ 1:4	21,20,22	20,20,20	21,20,22	18,16,18
Госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфит) +ПВП	20,18,20	18,18,18	20,20,20	22,20,20
Госсипол	15,16,16	15,12,14	0	0
β-Аминоэтилен натрий сульфит	0	0	0	0

Исследование противовоспалительной активности супрамолекулярного комплекса госсипола с МАСГК госсиполиден-ди(2-аминоэтиленсульфит натрия).

С целью получения экспериментальной модели асептического артрита в заднюю ногу крыс путём сублантарного введения вводили 6%-ный гель декстрана в объёме 0,1 мл. Изучено профилактическое действие супрамолекулярного комплекса МАСГК-ди(2-аминоэтиленсульфита натрия)

(1:1, 1:2 и 1:4) различных композиций и глицирризиновой кислоты в дозах различного состава (25, 50 и 100 мг/кг). Вышеуказанные препараты вводили превентивно в желудок с помощью металлического зонда дважды за 1 день и за 1 час до введения флагогена. Объём ног животных измеряли перед введением флагогена с помощью плетизмометра через 60, 120, 180 и 240 минут. Значения противовоспалительной активности препаратов были найдены по формуле:

$$\text{ПВА} = \frac{V_{\text{кон}} - V_{\text{оп}}}{V_{\text{кон}}} \times 100 = \%.$$

При этом, $V_{\text{кон}}$ – среднее увеличение объёма ног в контроле, см³; $V_{\text{оп}}$ – среднее увеличение размеров ног в эксперименте, см³.

Эксперименты проводились в соответствии с "Правилами организации работы с экспериментальными животными", а также правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях или иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 й.).

Результаты, полученные в результате экспериментальных исследований, были обработаны статистическим методом с использованием стандартного программного пакета StatPlus 2009 для оценки значения показателей ($M \pm m$) по общепринятым методам вариационной статистики и разности выборок, исследованных по t-принципу Стьюдента. Предполагалось, что разница достоверна при уровне вероятности 95% и более ($P < 0,05$). Если комбинация в дозе 25 мг/кг останавливала процесс экссудации до 21,0; 24,0 и 27,3% в пропорции 1:1, 1:2 и 1:4, то двукратное увеличение дозы приводило к увеличению эффекта, особенно в соединениях с соотношением 1:4, эта величина составляла 31,0%. Увеличение дозы до 100 мг/кг в соединении с соотношением 2:1 повышает противовоспалительную активность на 26,7%, а соотношение 1:4 увеличивает на 32,8%.

Таблица №4

Противовоспалительная активность различных композиций госсипола, супрамолекулярного комплекса госсиполиден-ди-(2-амино этилен натрий сульфита) с МАСГК и глицирризиновой кислотой (%)

Доза, мг/кг	Соотношение ингредиентов		
	1:1	1:2	1:4
25	21,0	24,0	27,3
50	22,5	25,5	31,0
100	23,8	26,7	32,8

Значит, супрамолекулярный комплекс МАСГК и госсиполиден-ди(2-амино этилен натрий сульфита) противовоспалительной активностью превосходит глицирризиновую кислоту.

Таким образом, на основании результатов проведенных экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы: соединения, состоящие из госсипола, комплекса госсиполиден-ди(2-аминоэтиленсульфит натрия) и МАСГК, обладают выраженной

антиэкссудативной активностью. Эта активность возрастает с увеличением процентного содержания глицирризиновой кислоты в соединении. Исследование этого соединения может представлять интерес для создания нового эффективного противовоспалительного соединения.

ВЫВОДЫ

1. Изучено кристаллическое строение клатратов основания Шиффа Госсиполиден-ди-(моноэтаноламина); как оказалось, взаимодействие молекул этилацетата с основаниями Шиффа осуществляется за счёт водородных связей, результаты рентгеноструктурного анализа предложены использовать в теоретической и практической биоорганической химии.

2. Из госсипола был синтезирован госсиполиден-ди-(7-аминодезоксивазин-9-Тион), который после иммобилизации органическим реагентом служил носителем для определения ионов меди и кобальта в лабораторных условиях в экологических объектах. (Был получен "Стандарт организации", зарегистрированный агентством "Узстандарт" (ТС 303324424-001:2020). («Ўзстандарт» агентлиги томонидан рўйхатга олинган (Ts 303324424-001:2020) рақамли ташкилотнинг стандарти олинди). В результате рекомендован как органический реагент для определения ионов меди и кобальта в экологических объектах в химических лабораториях.

3. Синтезированы госсиполиден-ди(2-аминоэтилен сульфит натрия) и госсиполиден-ди (7-аминодезоксивазисин -9-тион), которые могут быть использованы в качестве органического реагента при осаждении кобальта (II) и никеля (II) из сточных вод и прошли предварительное тестирование в ОАО "Мубарекском газоперерабатывающем заводе". (Справка Мубарекского газоперерабатывающего завода 993/ГК-09 от 08.09.2020 г.). В итоге они были предложены в качестве органических реагентов для осаждения ионов кобальта (II) и никеля (II) из сточных вод.

4. Впервые разработан лабораторный регламент на производство субстанции супрамолекулярного комплекса МАСГК и госсиполиден-ди(2-аминоэтилен натрий сульфита) (утверждён проректором НУУз Х.Х.Сабуровым в 03.09.2020 г.). Количественные данные обработаны статистическими методами. Полученные результаты позволят в перспективе получить широкий спектр супрамолекулярных лекарственных препаратов.

5. Биологическая активность оснований Шиффа рассчитывалась в режиме online с помощью программы PASS, изучена пропорциональность полученных данных с экспериментальными данными. Эти расчеты позволят в будущем сэкономить на дорогостоящих реагентах и сократить время, затрачиваемое на получение лекарственных препаратов.

6. Установлено, что супрамолекулярный комплекс, образованный госсиполиден-ди(2-аминоэтиленсульфитом натрия) и МАСГК, проявляет противовоспалительную, противобактериальную и противогрибковую активность. Полученные результаты позволят в дальнейшем разработать импортзамещающие лекарственные препараты, проявляющие антибактериальные свойства, на основе местного сырья.

**AWARDING ACADEMIC DEGREES UNDER THE
FERGANA STATE UNIVERSITY PhD. 03/30.12.2019.K.05.01
DIGITAL ACADEMIC COUNCIL**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

TOSHOV KHAMZA SAYIDMURODOVICH

**GOSSIPOL AND ITS DERIVATIVES:
WATER-SOLUBLE FORMS, BIOLOGICAL ACTIVITIES**

**02.00.10-Bioorganic chemistry
(Chemical Sciences)**

**DOCTOR OF PHILOSOPHY IN CHEMISTRY (PhD)
DISSERTATION ABSTRACT**

Fergana – 2020

Doctor of Philosophy in Chemistry (PhD) dissertation topic Registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2018.2.PhD / K134.

The dissertation was completed at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.fdu.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNET" (www.ziyo.net).

Research advisor:

Khaitbaev Alisher Khamidovich

Doctor of Chemical Sciences,
Associate professor

Official opponents:

Aripova Salimakhon

Doctor of Chemical Sciences,
professor

Jalolov Ikbol Jamolovich

Candidate of Chemical Sciences (PhD)

Leading organization:

Tashkent Institute of Pharmaceutics

The defense of the dissertation will take place on, "15" XII 2020 at "13⁰⁰" o'clock at a meeting of the Scientifically council PhD.03/30.12.2019.K.05.01, under the Fergana State University (Address: 150100, Fergana city, Murabbiylar street, 19th house. Tel: (+99873) 244-44-02. Fax: (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of Fergana State University (registered under number ____). (Address: 150100, Fergana city, Murabbiylar street, 19th house. Tel: (+99873) 244-44-02. Fax: (+99873) 244-44-93

The abstract of the dissertation was distributed on 2020 '4' XII
(Register Protocol №. ____ in "____" ____ 2020).



B.U. Khojayev
Chairman of the Academic Council
Awarding academic degrees
Doctor of Chemical Sciences, professor

M. Nishonov
The secretary of the Academic Council
Awarding academic degrees
Candidate of Technical Sciences, professor

Sh.B.Abdullaev
Chairman of the scientific seminar under
the Academic Council awarding degrees
Doctor of Chemical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the synthesis of gossypol derivatives and preparation of metal complexes with 3d-metal salts and supramolecular complexes with various water-soluble polymeric substances (mono-ammonium salt of glyceric acid, polyvinylpyrrolidone), determination of their individuality and structure, as well as biological activity.

The objects of the research work were gossypol, aliphatic, aromatic and heterocyclic primary amines, 3d metal salts (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+}), polyvinylpyrrolidone, monoammonium salt of glyceric acid.

The scientific novelty of thesis is as followings:

for the first time 8 Schiff bases were synthesized with primary amines of different nature (aliphatic, aromatic and heterocyclic) of gossypol;

for the first time 40 metal complexes in the presence of Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} salts of Schiff bases as well as 16 new supramolecular complexes in the presence of polyvinylpyrrolidone and monoammonium salt of glycyrrhizinic acid were obtained;

the selective action property of gossypol on the 7-aminodeoxyvazicin-9-thionic Schiff base against Cu^{2+} and Co^{2+} metal ions has been proven;

the stability of the metal complexes of Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} salts with gossypol derivatives was found to change in this $Cu > Ni > Co > Mn$ series and to correspond to this Irving-Williams series;

the resulting supramolecular complexes were found to be virtually non-hydrolyzed for 48 hours in weakly acidic and weakly alkaline environments;

gossypol Schiff bases and supramolecular complexes have been found to have anti-bacterial, fungal and anti-inflammatory activity.

Implementation of the research results.

Gossypol and its derivatives: water-soluble forms, based on scientific results on biological activity:

The organization's standard for di- (7-aminodeoxyvazicin-9-tion) -gossypol organic reagent used in the detection of copper and cobalt ions in environmental facilities (Ts 303324424-001: 2020) was approved by the Uzstandart Agency. The result was the detection of copper and cobalt ions in environmental objects using a new organic reagent;

gossypoliden-di (sodium 2-aminoethylene sulfite) and gossypoliden-di (7-aminodeoxyvazycin-9-tion) were introduced into practice at JSC Mubarek Gas Processing Plant (993/08.09.2020 of Mubarek Gas Processing Plant). Reference No. GK-09). As a result, it was possible to separate cobalt (II) and nickel (II) ions from wastewater;

Fossil synthesized substances based on gossypol F-6-05 "Study of the mechanism of action of antibiotic-resistant pathogens of new derivatives of polyphenols and triterpenoids" were used to determine the effect on pathogenic bacteria reference of the Ministry of Secondary Special Education No. 89-03-2334 of June 30, 2020). As a result, it was possible to create drugs based on local raw materials that exhibit antibiotic properties.

The structure and volume of the thesis. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusion, bibliography and appendices. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; part I)

1. Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х., Юлдашев И.Ш. Ешимбетов А.Г. Компьютерное моделирование строения металлокомплексов оснований Шиффа госсипола // ЎзМУ Хабарлари. 2017. 3/2. 481-485 б. (02.00.00; № 12);
2. Далимов Д.Н., Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х. Синтез, состав и некоторые физико-химические свойства супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты // Ўзбекистон кимё журнали. 2018 йил. 6-сон. 3-10 бет. (02.00.00; № 6)
3. Toshov H.S., Tyshenko A.A., Khabibullaeva N.F., Khaitbaev A.Kh. Paramagnetic connections contained in cotton // International Journal of Advanced Research in Science, Engineering and Technology. Vol. 6, Issue 6, 2019 y. pp: 9801-9806. (05.00.00. №8).
4. Тошов Х.С., Хакбердиев Ш.М., Хаитбаев А.Х. Госсипол ҳосилаларининг металлокомплекслари синтези // ЎзМУ Хабарлари. 2020. 3/1. 258 б. (02.00.00; № 12).

II бўлим (II часть; part II)

5. Khaitbaev Kh. Alisher; Toshov S. Khamza; Nazirova K. Yauqa. Разработка методов контроля качества и стандартизация субстанции мегаферона // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) № 1 (70) / 2020 г. 3 часть. С. 56-62.
6. Тошов Х.С., Ешимбетов А.Г., Хаитбаев А.Х., Турғунбоев Ш.Ш., Бекназаров Ж. Госсипол айрим Шифф асосларининг геометрик ва энергетик характеристикаларини ярим эмпирик усулда ўрганиш // ФарДУ – Илмий хабарлар. № 3. 2017 й. 27-31 б.
7. Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х., Сарабеков А.Т., Юлдашев И.Ш., Хушвақов Ж.Т. Компьютерное моделирование строения металлокомплексов оснований шиффа госсипола // Материалы V международных конференции «Летных наукой чтения» Украина. Киев. 30 июнь. 2017 год. С.107-109.
8. Хаитбаев А.Х., Хакбердиев Ш.М., Тошов Х.С. Моделирование реакции конденсации госсипола с о-толуидином // Тез. VI Международной научно-практической конференции «Global science and innovations 2019: Central Asia». VI ТОМ. Нур-Султан. Казахстан. 9-13 май. 2019 г. С. 257-259.
9. Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х. Клатраты бис-моноэтаноламингоссипола // Химия и технология растительных веществ – XI Всероссийская научная конференция с международным участием. Россия. Сыктывкар, 2019. С. 229.
10. Khaitbaev A.Kh., Khakberdiev Sh.M., Toshov S.Kh. Synthesis of metalocomplexes of gossypol derivatives // Materials of the xvi international scientific and practical conference “Science and civilization - 2020” England, Sheffield. 30 January - 07 February. 2020. Volume 13. p. 56-58.
11. Сидикова Г.Э., Сарабекова Ш.Т., Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х. Госсипол асосида янги супрамолекуляр комплекслар синтези // Тез. международной научной конференции «Непрерывное образование в устойчивом развитии: проблемы и решения». Том II. г. Чирчик. Узбекистан. ЧГПИ. 21-24 май. 2019 г. С. 240-241.
12. Сарабеков А.Т., Хаитбаев А.Х., Тошов Х.С. Госсиполнинг гетероциклик табиатли Шифф асосларини олиш // «Актуальные проблемы физики и химии

- полимерных композитов, а также технология конструктивных материалов» Наманган, Узбекистан. 2-том 12-13 июля 2017 г. С. 26-28.
13. Тошов Ҳ.С., Хаитбаев А.Х., Сарабеков А.Т. Бензидин асосида госсиполнинг янги ҳосилалари синтези // «Актуальные проблемы физики и химии полимерных композитов, а также технология конструктивных материалов» Наманган, Узбекистан. 2-том. 12-13 июля 2017 год. С. 59-61.
 14. Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х., Сарабеков А.Т., Юлдашев И.Ш. Компьютерное моделирование строения металлокомплексов оснований шиффа госсипола // «Актуальные проблемы физики и химии полимерных композитов, а также технология конструктивных материалов» Наманган, Узбекистан. 2-том. 12-13 июля 2017 год. С. 29-32.
 15. Хаитбаев А.Х., Тошов Х.С. Оптические исследования состава субстанции лекарственного препарата мегаферон // Ўзбекистонда аналитик кимёнинг ривожланиш истиқболлари. Тошкент. 11 май 2018 й. 31-33 б.
 16. Тошов Х.С., Хаитбаев А.Х. QSAR-анализ природных соединений // XXI–Аср Аналитик кимёси: муаммолари ва ривожланиш истиқболлари. Республика илмий-амалий анжумани. ЎзМУ. Тошкент. 2018 йил 10 декабр. С.146-147.
 17. Исломов А.Х., Тошов Х.С. Определение образования Н-связей в молекуле МАСГК// XXI–Аср аналитик кимёси: муаммолари ва ривожланиш истиқболлари. Республика илмий-амалий анжумани. ЎзМУ. Тошкент. 2018 йил 10 декабр. С. 213-214.
 18. Махамаджонов А.Т., Тошов Ҳ.С., Хамидова Г.Р. N-нитрозо бирикмалар ва N-аминлар синтези // Научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». ИХРВ. Ташкент. 19-март. 2019 г. С. 31.
 19. Хаитбаев А.Х., Тошов Х.С., Назирова Я.К. Разработка состава мази мегаферон // Научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». ИХРВ. Ташкент. 19-март. 2019 г. С.60.
 20. Тошов Ҳ.С., Бердиев А.У., Хаитбаев А.Х. Госсиполнинг янги шифф асоси синтези // Кимёнинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий анжумани материаллари. ЎзМУ. Тошкент. 2019 йил. 24-25 май. 11-бет.
 21. Сарабекова Ш.Т., Сидикова Г.Э., Тошов Ҳ.С., Хаитбаев А.Х. Госсиполнинг сувда эрувчан янги ҳосилалари синтези // “Қорақалпоғистон республикасида кимё, кимёвий технология, нефт-газ ва енгил саноат соҳалари ривожининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари тўплами. Нукус. 2019 йил 24 май. 190-192 бет.
 22. Тошов Х.С., Хакбердиев Ш.М., Хаитбаев А.Х. Синтез металлокомплексов основания шиффа госсипола // Симпозиум «химия в народном хозяйстве». Москва, Россия. 12 февраля 2020 г. С. 82-83.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журналида таҳрирдан ўтказилди
(03.11.2020 йил).