



QISQA XABARLAR

УДК 546.41; 678.745

ГОССИПОЛ ШИФФ АСОСЛАРИНИНГ ТУРЛИ КОМПЛЕКСЛАРИ
СИНТЕЗИ ВА МАКРОФАГЛАР МИҚДОРИГА ТАЪСИРИ

Шухрат Хакбердиев Махрамович,
Жиззах политехника институти
“Кимё” кафедраси мудири
к.ф.ф.д. (PhD), доцент E-mail:
h.shyxrat81@gmail.com
tel: 93-650-91-99

Аннотация: Госсипол хосиллалари, глицирризин кислотасининг моноаммонийл тузи билан супрамолекуляр комплекслар, госсипол Шифф асосларининг Cu тузлари билан металлокомплекслари синтез қилинди. Уларнинг ИҚ ва УБ спектрлари таҳлил қилинди ва сичқонларда тажриба ўтказилиб, уларнинг тимуси ва қора талокнинг ядро тутган хужайра миқдорини претионал суюқликларда 24 ва 48 соат динамикада ўрганилди.

Калит сўзлар: Шифф асоси, супрамолекуляр комплекс, синтез, госсипол, макрофаг.

Abstract: Synthesized derivatives of gossypol, supramolecular complexes with monoammonium salt of glycyrrhizic acid, the metal complexes of Schiff bases of gossypol and salts of Cu. Analyze their IR, UV spectra and studied their effect on the number of macrophages within 24 and 48 hours in peritoneal fluid of thymus and spleen of intact mice.

Key words: Schiff basis, supramolecular complex, synthesis, gossypol, macrofag.

Аннотация: Синтезированы производные госсипола, супрамолекулярные комплексы с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты, металлокомплексы шиффовых оснований госсипола и солей Cu. Анализированы их ИК, УФ спектры и изучено их воздействие на количества макрофагов в течение 24 и 48 часов в перитонеальной жидкости тимуса и селезенки intactных мышей.

Ключевые слова: Шифф основа, супрамолекулярный комплекс, синтез, госсипол, макрофаг.

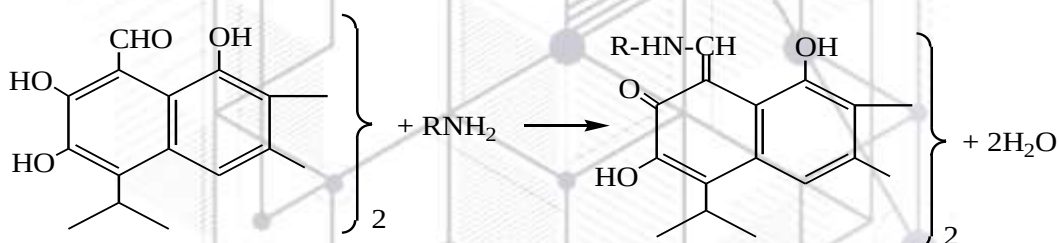
Госсипол полифенол табиятига эга бўлган табиий бирикма, ўзининг кимёвий тузилиши, биологик фаоллигининг хилма-хиллиги билан биргаликда турли хил вирусли касалликлар, шамоллаш, ошқозон-ичак яралари ва шишларга

қарши дори воситаларни яратишда асосий манба ҳисобланади. Госсипол ҳосилаларининг айримлари юқори биологик фаоллиги билан биргаликда кучли интерферон индукциолаш хусусиятига ҳам эгадир[1-2].

Янги госсипол ҳосилаларини синтез қилиш, биологик фаолликларини ўрганиш ва улар асосида иммунитет ҳасталикларига қарши дори воситаларини яратиш, муҳим вазифалардан бири ҳисобланади.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда госсипол билан айрим бирламчи аминлар 1:2 моль нисбатда олинад ва уларни C_2H_5OH да эритиб $70-80^{\circ}C$ температурада 3 соат давомида реакция олиб борилади. Реакция боришини ЮҚХ (юпка қатламли хроматография) усули ёрдамида назорат қилинди ва чўкмага тушган реакция маҳсулоти филтирлаб олинди.

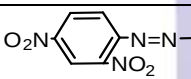
Госсипол Шифф асослари олишнинг реакция схемаси:



Олинган госсипол ҳосилалари УБ- спектрларида 270-350 нм оралиғида ютилиш максимумлари кузатилди. ИҚ- спектрлари таҳлил қилинганда $-CHO$ гуруҳга тегишли $1720-1750\text{ см}^{-1}$ даги валент тебранишлар йўқолиб, ўрнига $-CH=NH-$ ва $=CH-NH-$ гуруҳларга тегишли $1602,8-1672,9\text{ см}^{-1}$ оралиқдаги валент тебранишлар кузатилди.

1-жадвал

Госсипол Шифф асосларининг айрим физик-кимёвий катталиклари

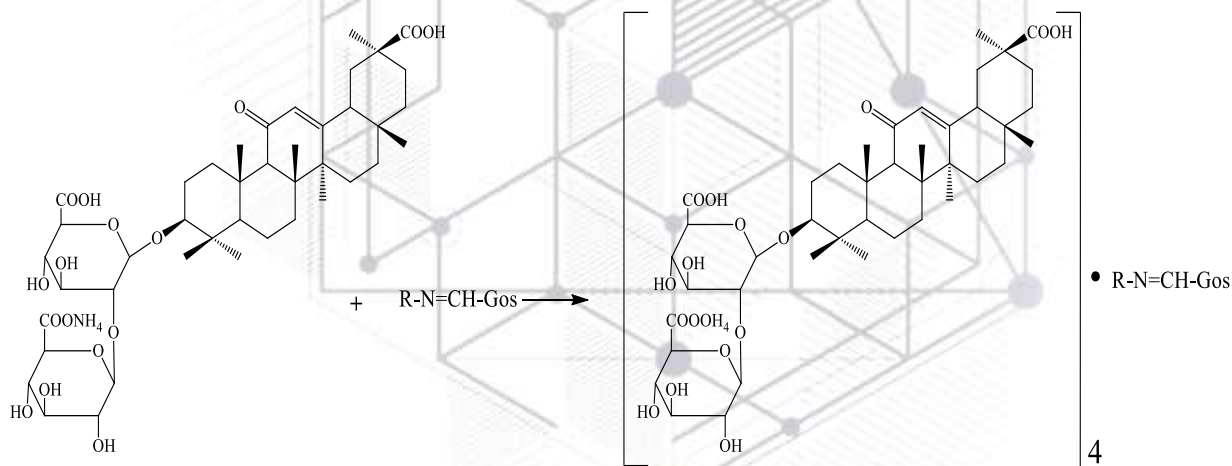
№	Радиқал	$T_{\text{суюқ}}^{\circ}C$	R_f	Реакция уними %	ИК-спектр Натижалари	УБ-спектр Натижалари
I		263- 264	$0,90^1$ $0,87^2$	89	1617,97;1591, 01	240,54;280, 1 427,98
II	$HOCH_2CH_2CH_2N=$	256- 257	$0,40^3$ $0,17^1$	83	1625,81;1510, 48	248,71; 300,43

Система: 1)Бензол-ацетон(4:1); 2) Бензол-ацетон(5:1); 3)Бензол-ацетон(4:3)

Глицерризин килотаси (ГК) ва глицерризин килотаси моноаммонийли тузи (ГКМАТ) турли дори воситалар билан комплекслар ҳосил қилиши маълум бўлиб, бунда ГКМАТ биоўзлаштиришни ошириб, заҳарлиликни камайтиради, таъсир қилиш самарадорлигини жуда кичик дозаларда ҳам сақлаб қолиш имкониятини беради [3-4].

ГКМАТ супрамолекуляр комплексларни ҳосил қилишида углевод қисмидаги $-\text{COOH}$, OH - гуруҳлари “меҳмон” молекуласининг протоноаксептор ва протонодонор гуруҳлари билан водород боғларни ҳосил қилиши, ҳамда “меҳмон” ва “меҳмон” молекулалари ўртасида турли нисбатларда фазовий мутаносиблик юзага келишида катта имкониятларни яратади [5-6].

Госсипол ҳосилалари билан ГКМАТнинг (1:4) нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари олишнинг реакция схемаси:



Госсипол ҳосилалари билан ГКМАТнинг 1:4 нисбатдаги супрамолекуляр комплексларини олишда 4 моль ГКМАТ 50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ да эритилиб, унга 1 мол госсипол ҳосиласи қўшилади ва $50-60^\circ\text{C}$ ҳароратда, 12 соат давомида реакция олиб борилади. Комплекс ҳосил бўлгач спиртли қисми роторли буғлатгич ёрдамида ҳайдалади ва сувли қисми лиофил усулида учириб юборилади. Натижада оқиш сариқ бўлган супрамолекуляр комплекс олинади.

2-жадвал

Госсипол ҳосилалари билан ГКМАТнинг (1:4) нисбатдаги супрамолекуляр комплексларининг айрим физик-кимёвий катталиклари

№	Шифф асоси	Шифф асоси ГКМАТ нисбати	$T_{\text{суюк}}^\circ\text{C}$	R_f	Реакция уними %	ИК-спектр натияжалари	УБ-спектр Натияжалар и
II I	I	1:4	239- 240	0.64 ¹	98	1723,18; 1644,75	244,33; 424,72



I	II	1:4	207-	0.62 ¹	94	1716,23;	245,81;
V			208			1621,92	377,02

Система: 1)гексан-ацетон (3:2)

Супромолекуляр комплексларнинг УБ- ва ИҚ- спектрлари таҳлил қилинганда, комплекс бирикмалар таркибидаги водород боғлар ҳисобига госсипол ҳосилалари спектридаги сигналларнинг кенгайганлиги маълум бўлди.

Госсипол ҳосилаларининг биологик фаолигини ошириш мақсадида Си тузлари билан металлокомплекслар синтез қилинди. Маълумотларга кўра металлокомплексларда госсипол ҳосилалари билан металл катионлари амин-амин тоутомер ҳолатда бўлади, металл катионлари -ОН гуруҳнинг кислород атоми ва N атомининг тоқ электронлари орқали координатцион боғ ҳосил қилади.

Ди(3-аминопропанол-1)госсипол билан $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ нинг ҳосил қилган металлокомплекси ИҚ- спектри таҳлил қилинганда $-\text{N}=\text{CH}-$ боғнинг валент тебранишлари ҳисобига юзага келган $1625,81; 1510,48 \text{ см}^{-1}$ да ютилиш максимумларининг ўзгармаганлиги ва $3479,34; 3411,77 \text{ см}^{-1}$ соҳада металлокомплексларда водород боғлар ҳисобига рўй берган валент тебранишларни кўриш мумкун [7-8].

Ди(3-аминопропанол-1)госсиполнинг УБ спектрида $248,71; 300,43; \text{нм}$ лардаги ютилиш максимумлари $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ билан ҳосил қилган металлокомплексларда водород боғлар ҳисобига $216,66; 294,44; \text{нм}$ га сурилди.

3-жадвал

Госсипол ҳосилалари билан Си тузлари металлокомплексларининг айрим физик-кимёвий катталиклари

№	Шифф асоси ва туз	Шифф Си тузи нисбати	$T_{\text{суюк}}^{\circ\text{C}}$	R_f	Модда ранги	Реакция уними %
V	I $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	2:1	283-284	0,61 ²	Тўқ жигар ранг	71
V I	II $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2:1	296-297	0,49 ¹	Тўқ жигар ранг	68

Система: 1)Гексан:Ацетон (4:1); 2)Гексан:Ацетон:ДМСО(4:1:0,5)

Олинган моддаларни *in vivo* интакт сичқонлар тимус ва қораталоқни перитониал суюқликдаги макрофаглар миқдорини оширишига қараб биологик фаоллиги ўрганилди.

4-жадвалдаги маълумотларга кўра интакт сичқонларнинг перитониал суюқликдаги макрофаглари миқдори $90+11 \cdot 10^6/\text{мл}$ га тенглиги аниқланди ва 10



мг/кг ГКМАТ юборилганда макрофаглар миқдори 24 ва 48 соатда 322 ± 28 ва $317 \pm 25 \cdot 10^9$ /мл га ортди, стимуляция индекси (СИ) 3.6 ва 3.5 ни кўрсатди. 25 мг/кг ГКМАТ юборилганда перитонил суюқликдаги макрофаглар миқдори ўзгармади [9-10].

10 мг/кг госсипол юборилганда макрофаглар миқдори 24 соатдан кейин $182 \pm 15 \cdot 10^9$ /мл га, 48 соатдан кейин эса $150 \pm 12 \cdot 10^9$ /мл га ошди, СИ 2.0 ва 1.7 ни ташкил қилди. Госсипол дозаси 25 мг/кг да натижани оширди ва юқори натижа 10 мг/кг дозада 24 соатга, 25 мг/кг дозада 48 соатга тўғри келди.

4-жадвал

Перитониал суюқликда макрофаглар миқдорига госсипол, унинг ҳосилалари ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари таъсири ($M \pm m$; $n=5$)

Препаратлар	Доза /тадқиқотлар вақти / макрофаглар миқдори							
	10 мг/кг				25 мг/кг			
	24 соат		48 соат		24 соат		48 соат	
	10^9 /мл	СИ	10^9 /мл	СИ	10^9 /мл	ИС	10^9 /мл	СИ
Госсипол	182 ± 15	2,0	150 ± 14	1,7	118 ± 11	1,3	623 ± 55	6,9
ГКМАТ	322 ± 28	3,6	317 ± 26	3,5	$91 \pm 8,0$	1,0	107 ± 10	1,2
I	$265 \pm 22,8$	1,8	$545 \pm 46,9$	3,6	$272,5 \pm 22,4$	3,0	$672,5 \pm 57,2$	7,5
II	$350 \pm 31,6$	3,8	$250 \pm 20,8$	1,6	$250 \pm 20,6$	1,6	$327,5 \pm 26,9$	3,6
III	$525 \pm 46,2$	5,8	$415 \pm 35,6$	4,6	$140 \pm 9,6$	0,9	$240 \pm 19,2$	1,6
IV	$325 \pm 26,9$	3,6	$465 \pm 40,6$	5,2	$150 \pm 10,7$	1,0	$230 \pm 18,9$	2,5
V	$25 \pm 1,0$	0,3	$125 \pm 10,2$	1,4	$36 \pm 1,7$	0,4	$100 \pm 5,2$	1,1
VI	$260 \pm 1,9$	2,9	$380 \pm 30,2$	2,5	$200 \pm 14,9$	2,2	$350 \pm 23,5$	3,9

Назорат: $90 \pm 11 \cdot 10^9$ /мл

Макрофаглар миқдорининг перитониал суюқликда максимал ортиши (I) ди(2.4-динитрофенилгидразин)госсипол препарати 10 мг/кг ва 25 мг/кг дозада юборилганда 48 соатдан кейин кузатилди ва $545 \pm 46,9 \cdot 10^9$ /мл ва $672,5 \pm 57,2 \cdot 10^9$ /мл ни, СИ 3.6 ва 7.5ни ташкил қилди.

Перитониал суюқликдаги макрофагларнинг миқдори (II) ди(3-аминопропанол-1)госсипол препарати 10 мг/кг ва 25 мг/кг дозада юборилганда 24 соатдан кейин $350 \pm 31,6 \cdot 10^9$ /мл ва $327,5 \pm 26,9 \cdot 10^9$ /мл гача максимал ортди. Макрофагларнинг СИ 3.8 ва 3.6ни кўрсатди.

(III) ди(2.4-динитрофенилгидразин)госсипол+ГКМАТ супрамолекуляр комплекси 10 мг/кг дозада юборилганда макрофаглар миқдори 24 ва 48 соатдан кейин $525 \pm 46,2 \cdot 10^9$ /мл ва $415 \pm 35,6 \cdot 10^9$ /мл ни, СИ 5.8 ва 4.6ни кўрсатди. Дозани 25 мг/кг гача ошириш самара сусайишига олиб келди.

(IV) ди(3-аминопропанол-1)госсипол+ГКМАТ супрамолекуляр комплекси 10 мг/кг ва 25 мг/кг дозада 48 соатдан кейин макрофагларнинг миқдори $465 \pm 40,6 \cdot 10^9$ /мл ва $230 \pm 18,9 \cdot 10^9$ /мл ни, СИ 5.2 ва 2.5 ни ташкил қилган.

(V)ди(2.4-динитрофенилгидразин)госсипол+ $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 мг/кг дозада юборилганда макрофагларнинг миқдорини максимал ортиши 24 соатдан кейин



кузатилган, 25 мг/кг дозада 48 соатдан кейин $260+1,9 \cdot 10^9$ /мл ва $350+23,5 \cdot 10^9$ /млни ташкил қилган. СИ 2,9 ва 3,9ни ташкил қилган.

(VI) ди(3-аминопропанол-1)госсипол+Cu(CH₃COO)₂·H₂O 10 ва 25 мг/кг дозада макрофагларнинг микдори 24 соатдан кейин $25+1,0 \cdot 10^9$ /мл ва $36+1,7 \cdot 10^9$ /мл-гача камайди, СИ 0,3 ва 0,4 ни ташкил қилди, металлокомплексларга таълуқли иммунотроп кўрсаткичлар аввал 24 мобайнида иммунитет фаоллиги кескин буғилиши ва сўнгра 48 соат давомида иммунитет фаоллиги тикланиб юкори кўрсаткичлар намоён қилиши кузатилди.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Биктимиров Л., Зияев Х.Л., Ходжаниязов Б., Зиямов Б., Барам Н.И., Исмаилов А.И. Комплексы производных госсипола с N-поливинилпир-ролидоном // Химия природн. соедин. 1996.-№2.-с.198-201.
2. Хаитбаев А.Х., Тилябаев З., Ачилова Г.Ш., Хаитбаев Х.Х., Ауелбеков С.А. Синтез и биологическая активность некоторых производных госсипола // Химия природн. соедин. 1995.-№1.-с.56-58.
3. Г.А.Толстиков. Л.А.Балтина, Э.Э.Шульц, А.Г.Покровский. Глицирризиновая кислота (обзорная статья). Биоорганическая химия.1997.-Т.23.№9.-с.691-709.
4. K.Ariga, T Kunitake. "Supramolecular Chemistry – Fundamentals and Applications", "Springer" May 2006. -№4.- P.69-70.
5. Мухамеджанова Е.Н., Далимов Д.Н., Тилябаев З., Шнейвайс В., Камаев Ф.Г., Биктимиров Л., Исмаилов А.И. Синтез, строение бис-диэтиланилинимингоссиполов, их антиокислительная и антихолин-эстеразная активность // Химия природн. соедин. 1991.-с.184.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Методы фармакологического доклинического исследования /под ред. Р.У. Хабриева, М., 2005.-с.699-709.
7. Hakberdiev, S. M., Talipov, S. A., Dalimov, D. N., & Ibragimov, B. T. (2013). 2, 2'-Bis {8-[(benzylamino) methylidene]-1, 6-dihydroxy-5-isopropyl-3-methylnaphthalen-7 (8H)-one}. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 69(11), o1626-o1627.
8. Хакбердиев Ш. М., Тошов Х. С. Моделирование реакции конденсации госсипола с о-толуидином //ББК 74.58 G 54. – С. 257.
9. Khamza, Toshov, Khakberdiev Shukhrat, and Khaitbaev Alisher. "X-ray structural analysis of gossypol derivatives." *Journal of Critical Reviews* 7.11 (2020): 460-463.
10. Хакбердиев, Ш. М. (2020). Бензиаминнинг госсиполли ҳосиласи синтези, тузилиши ва мис, никель, собалть тузлари билан металлокомплексларини олиш. *Science and Education*, 1(8), 16-21.