UO‘K: 543.422.25:547.915

GLITSIRRIZIN KISLOTA MONOAMMONIYLI TUZI VA UNING TETRAASETILLAGOXILIN BILAN OLINGAN KOMPLEKSINING SPEKTRAL VA TERMODINAMIK XOSSALARI

Xulkar Saydullayeva
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti kichik ilmiy xodimi
Nazokatxon Yakubova
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti kichik ilmiy xodimi
Fotima Sobirova
Alfrganus universiteti v.b., dotsent, PhD
Rahmat Esanov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, PhD
Maxmudjon Gafurov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti yetakchi ilmiy xodimi, k.f.d., professor
Alimjan Matchanov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti yetakchi ilmiy xodimi, k.f.d., professor

Annotatsiya: Bizga ma’lumki, shu kunga qadar supramolekulyar komplekslarning kimyoviy tuzilishini aniqlash ishlari asosan ultrabinafsha (UB) va infraqizil (IQ) spektroskopiya usullari asosida tavsiflanmoqda. Dori vositalari sifatida tabiiy birikmalardan foydalanish dorivor shakllarini ishlab chiqish ularning tarkibidagi asosiy ta’sir qiluvchi moddani modifikatsiya qilishda, ularni dastlabki ishlab chiqarish bosqichlarida hamda saqlashda ularning sifat nazoratini doimiy olib borishni talab qiladi. Ushbu maqolada glitsirrizin kislota monoammoniyli tuzining(GKMAT) eritmadagi holatini YaMR spektroskopik usuldagi tahlili va uning tetraasetillagoxilin(TetraALG) bilan olingan kompleksining suvli eritmadagi barqarorlik konstantasi hamda Gibbs erkin energiya qiymatlari aniqlangan.

Kalit so‘zlar: glitsirrizin kislota monoammoniyli tuzi, tetraasetillagoxilin, YaMR spektroskopiya, barqarorlik konstantasi, Gibbs erkin energiyasi, fosfatli bufer, antibat nisbat, izomolyar seriya, ultrabinafsha spektroskopiya, infraqizil spektroskopiya.

Аннотация: Известно, что до настоящего времени работы по определению химической структуры супрамолекулярных комплексов в основном характеризуются методами ультрафиолетовой (УФ) и инфракрасной (ИК) спектроскопии. Использование природных соединений в качестве лекарственных средств требует постоянного контроля качества при модификации основного действующего вещества в их составе, на начальных стадиях производства и при хранении при разработке лекарственных форм. В данной статье проведен ЯМР-спектроскопический анализ состояния

ISSN 3030-3907

моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (МАСГК) в растворе и определены константы устойчивости и значения свободной энергии Гиббса ее комплекса с тетраацетиллагохилином (ТетраАЛГ) в водном растворе.

Ключевые слова: моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты, тетраацетиллагохилин, ЯМР-спектроскопия, константа устойчивости, свободная энергия Гиббса, фосфатный буфер, обратное соотношение, изомолярная серия, ультрафиолетовая спектроскопия, инфракрасная спектроскопия.

Annotation: as we know, to date, the work on determining the chemical structure of supramolecular complexes is characterized mainly on the basis of ultraviolet (UB) and infrared (IR) spectroscopy methods. The development of medicinal forms of the use of natural compounds as medicines requires constant control of their quality in the modification of the main influencing substance in their composition, in their initial production stages, as well as in their storage. In this paper, a yamr spectroscopic analysis of the solute state of the glycyrrizine acid monoammonium salt(GKMAT) and the stability constant in aqueous solution of its tetraacetylagoxylin(TetraALG) - derived complex as well as Gibbs free energy values have been identified.

Keywords: glycyrrhizine acid monoammonium salt, tetraacetyllagoxylin, YaMR spectroscopy, stability constant, Gibbs free energy, phosphate buffer, antibiotic ratio, isomolar series, ultraviolet spectroscopy, infrared spectroscopy.

Kirish

Bizga ma’lumki, bugungi kunda biologik faoll moddalarning terapevtik mexanizmlarni aniq tushunish, dorilarning molekulyar darajadagi biologik faolligini aniqlash bo‘yicha juda ko‘p savollarga aniq javoblar yo‘q. Bu sohalarda birikmalarning tuzilishi haqida aniq va to‘liq ma’lumotlar muhim rol o‘ynaydi. Fazoviy konfiguratsiyani va supramolekulyar sistemalar komponentlarining nisbiy fazoviy joylashishi bo‘yicha aniq tahlillarisiz hamda komplekslarning eritmalardagi barqarorliklarini aniqlamasdan bu sohada rivojlanish ham bo‘lmaydi. Shuning uchun ham hozirda juda ko‘p ilmiy tadqiqotlar supramolekulyar komplekslarning fazoviy konfiguratsiyasini va supramolekulyar sistemalardagi komponentlarning nisbiy fazoviy joylashishi tadqiqiga hamda eritmalardagi holat o‘zgarishlariga qaratilgan. Ushbu maqolaning mazmun mohiyati va maqsadi ham yuqorida keltirilgan ilmiy muammolarni yechimiga qaratilgan.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili.

Glitsirrizin kislota va uning tuzlarining fizik-kimyoviy hossalari molekulaning amfifil strukturasi bilan izohlanadi va bu o‘z navbatida biologik faol moddalarning suvda eruvchan komplekslarni olish imkonini beradi. Natijada

ISSN 3030-3907

ularning biomoslashuvchanligi ortadi hamda yangi dorivor shakllarining turlari kengayadi. Glitsirrizin kislotasining monoammoniyli tuzi “Glitsiram” nomli yallig‘lanishga va yo‘talga qarshi preparatning asosiy ta’sir qiluvchi moddasi hisoblanadi [1-3].

O‘simlik ekstraktlari asosidagi (qichitqi o‘t, tog‘ qalampiri, oddiy bodrezak po‘stlog‘i va boshq.) gemostatik vositalar xirurgiya, ginekologiya va terapiyada, shuningdek ichki organlar kasalliklarida keng qo‘llaniladi. Sarxushlantiruvchi lagoxilus yoki gangituvchi quyon lab (*Lagochilus inebrians*) – O‘zbekiston uchun endemik hisoblanuvchi o‘simlik bo‘lib, Markaziy Osiyo halq tibbiyotida qon to‘xtatuvchi vosita sifatida keng qo‘llaniladi, uning tarkibida lagoxilin, staxidrin alkaloidi, K vitamini va oshlovchi moddalari mavjud [4].

Adabiyotlarda glitsirrizin kislotasi va uning tuzlari spektroskopik tadqiqotlarning predmeti sifatida qo‘llanilgan bo‘lib, bunda YaMR spektrlardagi uglerod va protonlar yadrolari signallarini to‘liq o‘rganish imkonini [2,5,7-10] va glikozidli qismdagi ^{1}H YaMR [1,6] spektrlaridagi protonlar va ularning signallari konfiguratsiyalari o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rnatish imkonini bergan. Protonlarning o‘zaro joylashuvi va konfiguratsiyasi to‘liq yoritilgan. Protonlar signallarini aniqlashdan tashqari, turli erituvchilarda signallar shakli va joylashuviga ta’sirni aniqlash maqsadida spektrlar qayd qilingan. Ushbu birikmalarning mass-spektrometrik analiziga ham alohida e’tibor qaratilgan, chunki bunday ma’lumotlar kamdan-kam uchraydi [11,12].

Tadqiqot metodologiyasi

YaMR spektrlar ^{1}H va ^{13}C yadrolar uchun 499,83 hamda 125,70 MGs ishchi chastotaga ega AVANCE 500 (Bruker-Biospin) spektrometrida qayd qilindi, bunda Z-gradientga ega keng chiziqli 5 mm li datchik (VVO) dan foydalanildi. Spektrlar CD_3OD, C_5D_5N va $CDCl_3$ dagi eritmalar uchun 293 K namuna haroratida yozib olindi, ichki standart sifatida δ 3.31 m.u., 8.74 m.u, 7.26 m.u. (^{1}H YaMR) va 49.00 m.u., 150.35 m.u, 77.16 m.u. (^{13}C YaMR) erituvchi signali qo‘llanildi.

Barcha eksperimental ma’lumotlar Topspin 2.0 dasturiy paketidan foydalangan holda olindi va ularga ishlov berildi.

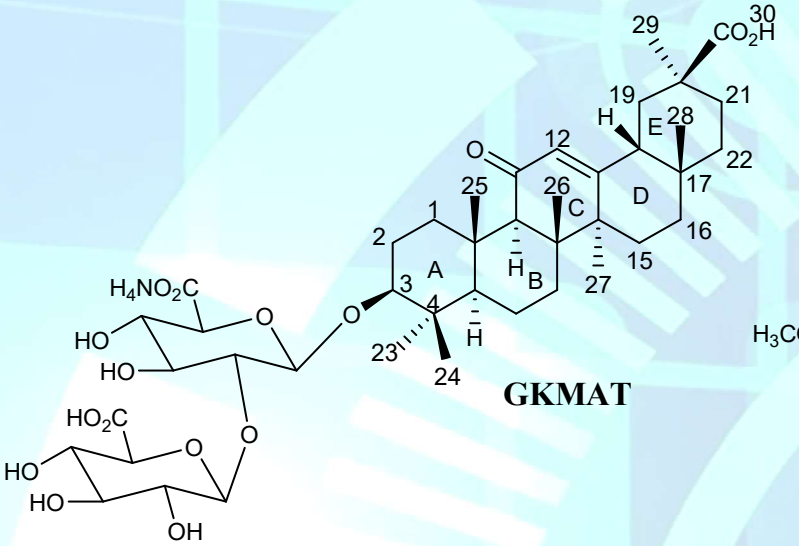
Olingan supramolekulyar kompleksdagi GKMAT va TetraALGning stexiometrik nisbatini aniqlashda izomolyar seriyalar usulidan (Ostromislenskiy-Job usuli) foydalanildi [14].

Tahlil va natijalar

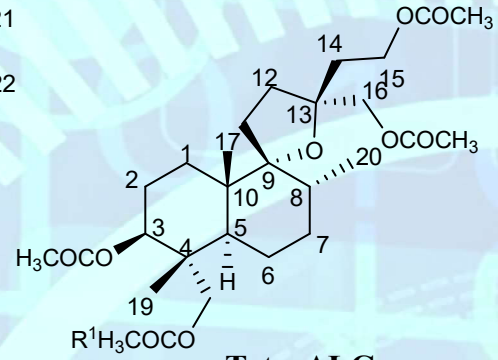
GKMATning piridinda olingan YaMR ma’lumotlari [8,9] manbalarda keltirilgan ma’lumotlarga mos keladi, bunda ^{1}H spektrlarda juft C-8 – C-14, ^{13}C spektrdagi juft 25-H va 2’-H signallar uchun unchalik katta bo‘lmagan farqlar mavjud bo‘lib, bu o‘z navbatida 2D spektrlardagi signallarning yopilib qolishi bilan

ISSN 3030-3907

izohlanadi. Bizning tajribalarimiz C-12 dagi proton bilan C-14 yadrosida kross-pikning mavjudligiga asoslanadi. C-8 uchun bunday ta’sirlanish hos emas. [7]-manbada ko‘pgina protonlar ko‘chib o‘tishlari kattaliklari biz tomondan olingan kattaliklardan tubdan farq qiladi [8,9].



GKMAT



TetraALG

MeOD-D_2O aralashmasida kimyoviy siljishlar qiymatlari konsentratsiyasiga, muhit pHga [2] va erituvchilar nisbatiga kuchli bog‘liqdir. Agarda ^{13}C spektrlaridagi signallarga erituvchilar nisbati unchalik ta’sir ko‘rsatmasa, unda 3:1 aralashmalar nisbatidan 2:1 nisbatga o‘tishda protonlar uchun o‘xshash effekt kuzatildi (1 jadvalda MeOD-D_2O=2:1 nisbati uchun ma’lumotlar keltirilgan). Qiziq tomoni shundaki, shu kabi ko‘chib o‘tishlar aglikonda ham, asosan qutbli guruhlarda uzoqlashgan protonlarda ham kuzatildi. Balki bunday holat molekulaning konformasiyasidagi qandaydir o‘zgarishlar bilan bog‘liqdir, bu esa o‘z navbatida piridindagi va metanol-suv aralashmasidagi metilen juftliklari qatorining holatlarini tushuntirib berishga imkon beradi.

Aglikonning ko‘pgina metilenli protonlari uchun GKMATda ikkita sistema korrelyatsiyasi saqlanib qoladi: masalan, agarda α-proton piridinning ancha kuchsiz maydonida joylashib qolsa, unda bu MeOD-D_2O aralashmasida ham saqlanib qoladi. Bu jarayon C-21 va C-22 dagi protonlar uchun mos kelmaydi. Agar piridindagi β-protonga nisbatan α-proton kuchsiz maydonda joylashib qolsa, unda MeOD-D_2O aralashmada jarayon teskaricha sodir bo‘ladi. Natijada piridinda protonlarning kimyoviy siljishiga ta’sir ko‘rsatuvchi piridinli tuz hosil bo‘ladi, u o‘z navbatida piridin ioniga bevosita yaqin joylashgan bo‘ladi. Aslida MeOD-D_2O aralashmasiga qaraganda piridinda protonlar ancha kuchsiz maydonda joylashadi, masalan, C-23, C-24, C-29 kabilari ahamiyatli darajada siljiydi (bu yerda takroran piridin ta’siri kuzatiladi).

NOESY spektrlarda GKMATning konfiguratsion nisbatlarini aniqlash uchun quyidagi ta’sirlanishlarni informativ deb hisoblash mumkin. Piridinning 9α-protoni

ISSN 3030-3907

1α-H, 5α-H va 27-H lar bilan kross-piklarni; 18β-protoni 19β-H, 22β- H, 28- H lar bilan kross-piklarni; 27- H esa 7α- H, 15α- H, 16α- H, 19α- H bilan; 25- H – 1β- H, 2β- H bilan; 22β- H esa faqatgina 21β- H bilan ta'sirlashadi. Shuni ta'kidlash joizki, COSY spektrida D va E halqalardagi 18β- H – 16β- H va 19β- H – 21β- H juftlar o'rtasida kross-piklarning mavjudligi stereokimyoga taaluqli ekanligini bildiradi. Molekulaning glikozidli qismining NOESY spektridagi ta'sirlanishi [1] ishda to'liq yoritilgan.

1-jadval

GKMATning YaMR spektr ma'lumotlari (δ, m.u.) (aglikon)

	D_5 piridindagi **1b** birikma		D_4-D_2O metanoldagi **1b** birikma	
#	C	H	C	H
1	40.08	1.12/3.09	39.99	0.99/2.61
2	27.05	2.42/2.09	26.93	1.82/1.76
3	89.82	3.43	91.17	3.23
4	40.40	-	40.33	-
5	55.95	0.77	56.02	0.74
6	18.14	1.55/1.34	18.02	1.60/1.42
7	33.46	1.61/1.30	33.42	1.69/1.40
8	46.13	-	46.62	-
9	62.65	2.48	62.86	2.44
10	37.75	-	37.59	-
11	200.41	-	203.92	-
12	129.07	6.04	128.32	5.58
13	170.95	-	174.20	-
14	44.07	-	44.38	-
15	27.41	1.13/1.75	27.24	1.23/1.84
16	27.24	2.14/0.98	26.63	2.11/1.02
17	32.73	-	32.67	-
18	49.42	2.62	49.68	2.14
19	42.66	1.76/2.21	41.91	1.72/1.80
20	45.01	-	44.83	-
21	32.43	2.36/1.48	31.59	1.42/1.91
22	39.19	1.47/1.79	38.55	1.43/1.31
23	28.73	1.34	28.04	1.03
24	17.45	1.15	16.73	0.82
25	17.30	1.26	16.92	1.11
26	19.34	1.10	19.12	1.10

ISSN 3030-3907

27	24.14	1.46	23.66	1.38
28	29.37	0.83	29.03	0.81
29	29.66	1.40	28.66	1.17
30	180.86	-	181.76	-

Metilen protonlari: surat/mahraj=α/β protonlar.

2 jadval.

GKMATning YaMR spektr ma'lumotlari (δ, m.u.) (glyukuron kislota fragmenti, C_5D_5N va CD_3OD-D_2O)

	D_5 piridinda		D_4-D_2O metanolda	
#	C	H	C	H
1	105.38	4.94	104.51	4.57
1	105.17	5.56	104.60	4.77
2	81.22	4.52	81.54	3.66
2	77.16	4.18	75.59	3.33
3	78.60	4.38	77.27	3.67
3	78.37	4.33	76.48	3.49
4	*76.81	4.26	72.79	3.53
4	*76.68	4.26	72.79	3.53
5	*74.61	4.25	*76.63	3.74
5	*74.61	4.31	*76.55	3.74
6	*176.37	-	174.87	-
6	*176.51	-	174.31	-

Glitsirrizin kislotasi monoammoniyli tuzi (GKMAT) bilan tetraasetillagoxilinning (TetraALG) supramolekulyar komplekslari olingan va ularning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari hamda spektral xususiyatlari(UB-, IQ-) o'rganilgan [13].

Olingan supramolekulyar kompleksdagi GKMAT va TetraALGning stexiometrik nisbatini aniqlashda izomolyar seriyalar usulidan foydalanildi [14].

Analiz o'tkazish uchun ikkala komponentning bir xil molyar konsentratsiyali (10^{-4}M) eritmalari tayyorlandi va antibat nisbatlarda (1:9 dan 9:1 gacha) aralashtirildi. Bunda eritma hajmining hamda reagentlarning umumiy konsentrasiyasi doimiyligi saqlanadi ($V_M+V_R=const$; $C_M+C_R=const$). Eritmalarning optik zichliklari, eritmaning ion kuchi va pH ko'rsatkichlari doimiyligini saqlash maqsadida moddalar pH=7,2 bo'lgan fosfatli buferda (Na_2HPO_4–NaH_2PO_4) eritildi.

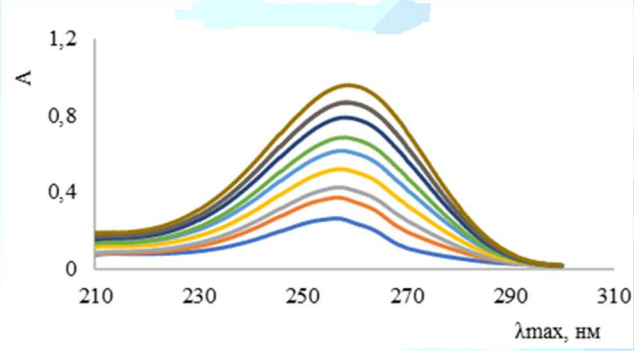
UB-spektrofotometr yordamida antibat nisbatlardagi izomolyar eritmalarning UB spektrlari olinganda ular quyidagi ko'rinishda bo'ladi (a. 1-rasm). Ushbu izomolyar seriyalarning spektridan ko'rinib turibdiki 290 nmda

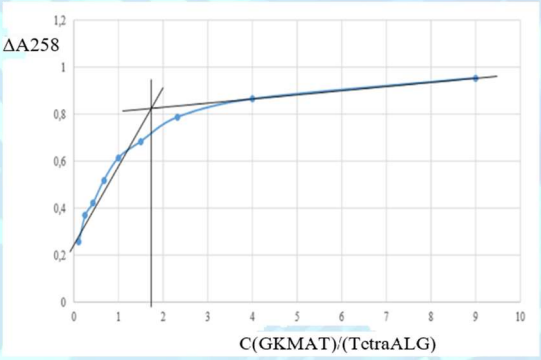
ISSN 3030-3907

izobestik nuqta mavjud. Bu izobestik nuqtaning mavjudligi eritmada bir hil tipdagi ta’sirlashuvlar mavjudligidan dalolat beradi.

Olingan izomolyar seriyalarning optik zichligi bilan dastlabki reagentlarning konsentratsiyalar nisbati orasidagi bog‘liqlik grafigidan hosil bo‘lgan kompleks tarkibidagi dastlabki moddalarning mol nisbatini aniqlash mumkin (b. 1-rasm).

Bu grafikdan (b) ko‘rinib turibdiki GKMAT va TetraALG~2:1 mol nisbatda kompleks hosil bo‘lishining maksimal unumiga erishadi.





a **b**

1-rasm. a) izomolyar seriyalarning UB spektrlari; b) GKMAT va TetraALG optik zichligi bilan dastlabki reagentlarning konsentratsiyalari nisbati orasidagi bog‘liqlik grafigi.

Ushbu 2:1 mol nisbatdagi kompleksning barqarorligi quyidagi (1) formula [15] asosida aniqlanganda (K_s = 4,48×10^6 M^{-1}). K_s ning qiymatidan foydalanib hosil bo‘lgan kompleksning Gibbs erkin energiyasi quyidagi formulaga (2) asosan topildi: ΔG= - 3,84×10^4 Dj/mol.

$$K = \frac{(c_1\sqrt[3]{\Delta A_2} - c_2\sqrt[3]{\Delta A_1})(\Delta A_1\sqrt[3]{\Delta A_2} - \Delta A_2\sqrt[3]{\Delta A_1})^2}{4(\Delta A_1 c_1 - \Delta A_2 c_1)^3}, \quad (1)$$

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

Bu yerda c_1-moddaning umumiy konsentratsiyasi, M; c_2 – suyultirilgandan keyingi umumiy konsentratsiyasi, M; ΔA_1 va ΔA_2- suyultirishdan oldingi va keyingi optik zichliklarni o‘zgarishi. Olingan kompleksning suvli eritmadagi barqarorlik konstantasi va Gibbs erkin energiyasining son qiymatlari asosida ushbu komplekslar yetarli darajada barqaror deb xulosa qilish mumkin.

Xulosa va takliflar

Ikki o‘lchamli YaMR spektroskopiya usuli yordamida terpenoidlar guruhiga hos bo‘lgan vodorod va uglerod atomlari yadrolari signallari aniqlandi hamda kimyoviy siljishga erituvchilar ta’siri o‘rganildi. O‘rganilgan birikmalar uchun erituvchilarni o‘zgartirish natijasida spektrdagi signallarni korrelyatsion tahlil qilish zarurligi va signallarning shakllari diagnostik maqsadda foydalanish mumkin emasligi, chunki aksariyat asosiy signallar spektrning kuchli qutbli qismida joylashganligi va ular erituvchi signallari bilan yopilib qolishi aniqlandi. Olingan kompleksning suvli eritmadagi barqarorlik konstantasi (K_s = 4,48×10^6 M^{-1}) va

ISSN 3030-3907

Gibbs erkin energiyasining son qiymati ($\Delta G = -3{,}84\times10^4$ Dj/mol) asosida ushbu kompleks suvli ertimalarda yetarli darajada barqaror ekanligi aniqlandi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. E. E. Tykarska, Z. Dutkiewicz, D. Baranowski, Z. Gdaniec, M. Gdaniec, Cryst. Growth and Design, 14, 11 (2014) 5871-5880.
2. S. S. Petrova, A. A. Schlotgauer, A. I. Kruppa, T. V. Leshina. Z. Phys. Chem., 231, №4 (2016) 839-855.
3. N. E. Polyakov, V. K. Khan, M. B. Taraban, T. V. Leshina, N. F. Salakhutdinov, G. A. Tolstikov J. Phys. Chem. B, 109, (2005) 24526-24530.
4. Ф. А. Собирова, А. Х. Исламов, Л. К. Элмуродов, А. Х. Расулов, З. А. Собирова, Г. Н. Артикова, А. Д. Матчанов Химия растит. сыря, №1, (2022) 123-132.
5. N. N. Gibadullina, L. A. Yakovishin, V. I. Grishkovets, L. V. Spirikhin, V. A. Vakhitov, D. V. Ishmetova, V. A. Dokichev Russ. Chem. Bulletin 73, №1 (2024) 179-188.
6. Zhao, Yanyan; Liu, Liyan; Han, Yuanyuan; Wang, Yan; Shi, Minjian, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 45, №7 (2014) 663-670.
7. Venkata Sai Prakash Chaturvedula, Oliver Yu, Guohong Mao Eur. Chem. Bull., 3 №1 (2014) 104-107.
8. L. A. Baltina, O. Kunert, A. A. Fatykhov, R. M. Kondratenko, L. V. Spirikhin, L. A. Baltina (Jr.), F. Z. Galin, G. A. Tolstikov, E. Haslinger Chem. Nat. Compd., 41, № 4 (2005) 432-435.
9. G. G. Zapesochnaya, E. N. Zvonkova, V. A. Kurkin, E. V. Kazakova, L. N. Pervykh, B. I Sheichenko, V. A. Bykov, Chem. Nat. Comp. 30, №6 (1994) 720-726.
10. Yasumasa Yamada, Atsuko Nakamura, Kiyoko Yamamoto, and Hiroe Kikuzaki Biosci. Biotech. Biochem., 58, №2 (1994) 436-437.
11. Zheng, Y.-F., Qi, L.-W., Zhou, J.-L., Li, P. Rapid Communications in Mass Spectrometry 24, №22 (2010) 3261–3270.
12. Tao, W., Duan, J., Zhao, R., Li, X., Yan, H., Li, J., Guo Sh., Yang N., Tang, Y. Food Chemistry, 141, №3 (2013) 1681–1689.
13. Исломов А.Х, Матчанов А.Д, Qурбанова А.Дж, Комилов Q.У. //Лагохилиннинг ацетил hосилаларининг глицирризин кислотаси, унинг тузлари билан комплекс бирикмалари ва гемостатик фаоллиги//Монография. “Lesson Press”МЧЖ нашриёти, Тошкент-2022., 108 б.
14. Булатов М. И., Калинкин И. П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа// [5-е изд.]. – Л. Химия, 1986. – 432 с.

ISSN 3030-3907

15. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах/– К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.

ISSN 3030-3907