

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТЕРМИЗ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

АЛИҚУЛОВ РУСТАМ ВАЛИЕВИЧ

**COLCHICUM VA MERENDERA НИНГ ГОМОПРОАПОРФИН ВА
ГОМОАПОРФИН АСОСЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА
МОДИФИКАЦИЯСИ**

**02.00.03-Органик кимё
02.00.10-Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Content of the dissertation abstract of doctor of sciences (DSc)

Алиқулов Рустам Валиевич

Colchicum va Merendera ning gомопропорфин ва гомоапорфин
асосларининг синтези, тузилиши ва модификацияси.....3

Аликулов Рустам Валиевич

Синтез, структура и модификация гомопропорфиновых и
гомоапорфиновых оснований Colchicum и Merendera..... 27

Alikulov Rustam

Synthesis, structure and modification of homoporphine and
homoaporphine bases Colchicum and Merendera.....51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....55

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТЕРМИЗ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

АЛИҚУЛОВ РУСТАМ ВАЛИЕВИЧ

**COLCHICUM VA MERENDERA НИНГ ГОМОПРОАПОРФИН ВА
ГОМОАПОРФИН АСОСЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА
МОДИФИКАЦИЯСИ**

**02.00.03-Органик кимё
02.00.10-Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.DSc/K77 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Термиз давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ik-kimyو.nuu.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Тураев Хайит Худайназарович
кимё фанлари доктори, профессор

Бобоев Баҳром Нуриллаевич
кимё фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари доктори, профессор

Абдуллаев Шавкат Воҳидович
кимё фанлари доктори, профессор

Раҳманбердиев Гаппор
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат университети

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.K.01.03 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг «28» 10 2020 йил соат 1000 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (+99871) 246-07-88; 227-12-24 факс: (+99871) 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru)

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетнинг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№70 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (+99871) 246-07-88; 227-12-24 факс: (+99871) 246-02-24).

Диссертация автореферати 2020 йил «15» 10 куни тарқатилди.
(2020 йил «15» 10 даги 7 рақамли реестр баённомаси).



Х. Т. Шарипов
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

Д. А. Гафурова
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д.

А.К. Абдушукуров
Илмий даражалар берувчи бир
марталик илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда ўсимликлар таркибида учрайдиган органик асослар - алкалоидлар хилма-хил кимёвий тузилиш ва физиологик фаолликка эга бўлиб, улар органик бирикмаларнинг катта синфини ташкил қилади. Алкалоидларнинг тузилиши ва физиологик фаоллигини чуқур ўрганиш назарий органик кимё ва тиббиёт амалиётига катта ҳисса қўшмоқда. Ҳозирги кунда ҳам алкалоидларни атрофлича тадқиқ этиш фан ва амалиётга янгидан янги натижалар бермоқда. Уларнинг тузилишидаги ўзига хосликларни исботлаш алоҳида аҳамият касб этади.

Жаҳонда органик синтез ва тиббиёт амалиётида трополон гуруҳи алкалоидлари асосида яратилган доривор воситалар кенг кўламда ишлатилмоқда. Трополон гуруҳи алкалоидларининг манбаи лолагулдошлар оиласига мансуб савринжонлар (*Colchicum L.*) ва уларга яқин бўлган лолагулдошлар оиласи ўсимликлари ҳисобланади. Ушбу алкалоидларнинг хилма-хил тузилишларини, муҳим физиологик ҳоссаларини ва янги вакиллари излаш бўйича бир қатор илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилган.

Мамлакатимизда кимё саноати соҳасини ривожлантириш мақсадида замонавий талабларга жавоб бера оладиган, ўсимликлардан доривор моддаларни ажратишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилмоқда ва ҳозирги кунда доривор препаратлар олишнинг янги услубларини яратишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Мазкур йўналишда амалга оширилган дастурий чоратадбирлар асосида муайян натижаларга, айниқса, доривор ўсимликлар таркибидаги физиологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг захарлилик даражаси кам бўлган ҳосилаларини синтез қилиш, шунингдек, синтез қилинган бирикмалар таркиби, тузилиши ва ҳоссаларини ўрганиш, уларнинг физиологик фаоллигининг тузилишига боғлиқлигини аниқлаш, улар асосида доривор препаратлар тайёрлаш ҳамда қўллаш бўйича кенг кўламда тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида, юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқаришни янада жадаллаштириш, сифат жиҳатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзгартиришга» қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада маҳаллий хом ашёлар асосида доривор препаратларни ишлаб чиқариш учун замонавий органик синтезнинг иқтисодий жиҳатдан самарали ва экологик тоза усуллари яратиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони, 2018 йил 25 октябрдаги

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

«Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3983-сон, 2018 йил 17 январдаги «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3479-сон Қарорлари, 2019 йил 10 апрелдаги «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республикада фан ва технологияларни ривожланишининг VII. Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². Ўсимликлардан алкалоидларни ажратиб олиш ва уларнинг модификациясига йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва университетлари, жумладан: Туркия техника университети (Туркия), Қирол Сауд университети (Саудия Арабистони), Дания ботаника боғининг табиат тарихи музейи (Дания), Кёльн университетининг органик кимё институти (Германия), Париж университети (Франция), Кюшу университети (Япония), Пешовар университети (Покистон), Россия фанлар академиясининг И.М.Сеченов номидаги эволюцион физиология ва биокимё институти (Россия), ўсимлик моддалари кимёси институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Савринжон алкалоидлари модификацияси ва тузилиши бўйича жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида, жумладан: *Colchicum speciosum* алкалоидларининг одатий ва критик суяқлик муҳитидан ажратиб олишнинг экстракция усули ишлаб чиқилган (Туркия техника университетининг Neutec Pharmaceuticals илмий-тадқиқот маркази, Туркия; Қирол Сауд университети, Саудия Арабистони), колхицин ва унинг ҳосилалари синтез қилинган (Германия), *Colchicaceae* алкалоидлари тиббиёт кимёсининг ривожланиш истиқболлари аниқланган (Дания ботаника боғи), баъзи трополон алкалоидлари ва уларнинг люминоҳосилаларининг антиколинэстеразали фаолликлари аниқланган (РФА И. М. Сеченов номидаги эволюцион физиология и биокимё институти, Россия), савринжонлар алкалоидлари ажратиб олинган, тузилиши аниқланган ва ҳосилалари синтез қилинган (ЎЗРФА О.С.Содиқов номидаги ўсимлик моддалари кимёси институти, Ўзбекистон).

Дунёда янги гомоапорфин ва гомопроапорфин алкалоидлар синтези, модификацияси ва «*тузилиш -реакцион қобилият– биологик фаоллик*» ўзаро

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> ва бошқа манбаалар материаллари асосида тайёрланган.

боғлиқлигини аниқлаш, улардан қишлоқ хўжалиги ва тиббиётда фойдаланиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ўсимликлар таркибидаги алкалоидларни ажратиш олиш усуллари ишлаб чиқиш ва уларни фракцияларга ажратиш, тўйинмаган ва эфирли гуруҳлар билан модификацияланган алкалоидлар тузилиши ҳамда хоссаларининг боғлиқликларни аниқлаш; модификацияланган алкалоидларнинг физиологик ва фармакологик фаолликларини аниқлаш; экологик тоза, арзон ва кам концентрацияларда юқори самарали препаратлар ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда жаҳоннинг турли мамлакатларида ўсимликлардан алкалоидларни ажратиш олиш, синтез қилиш ва уларнинг модификациясига доир тадқиқотлар етакчи олимлар E.Tojo, M.H. Abu Zarga, S.S.Sabri, A.J.Freyer, M.Shamma, J.Holubek, A.H.Jackson, J.A.Martin, K.L. Stuart, M.P.Cava, K.Bernauer, W.Hofheinz, F. Santavy, A.R.Battersby, R.B.Bradbury, R.B.Herbert, M.H.Munro, R.Ramage, T.Kametani, Fukumoto K., F.Satoh, R.E.Harmon, W.V.Curran, T.Reichstein, G.Snatzke, H.Hara, O.Hoshino, B.Umezawa, W.Dopke, P.W.Jeffs, L.J. Haynes, D.H.R.Barton, G.W.Kirby, Б.Ч.Чоммадов, В.В.Киселев, А.М.Попов, Т.Н.Макарёва, А.А.Трозьяннинг илмий мактаблари шуғулланишган.

Республикамизда трополон, гомоапорфин ва гомопроапорфин алкалоидлари шунингдек, алкалоидлар кимёси, тузилиши ва биологик фаоллиги соҳасида А.С.Содиқов, М.К.Юсупов, Х.А.Асланов, А.И.Бегишева, З.К.Еникеева, Х.Турдикулов, Д.А.Абдуллаева, А.М.Усманов, Н.Л.Мухамедьярова, К.М.Зупарова томонидан тадқиқотлар олиб борилган. Натижада трополон, гомоапорфин ва гомопроапорфин алкалоидларини ўсимликлардан ажратиш олиш, уларнинг ҳосилаларини самарали синтез усуллари яратилган, шунингдек, олинган бирикмаларнинг тузилиши кимёвий ўзгаришлар ва замонавий спектроскопик усуллари қўллаш орқали янги маълумотлар билан бойитилган.

Лекин, адабиётлардаги маълумотлар таҳлили натижаларига кўра Ўрта Осиёда ўсадиган савринжон ўсимликларидан алкалоидларни ажратиш бўйича тадқиқотлар ва алкалоидларининг модификацияси чуқур ўрганилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Термиз давлат университети илмий-тадқиқот ишлари режасининг Ф-7-29-сонли Марказий Осиёда ўсадиган *Colchicum L.* ўсимликлари алкалоидлари ва уларнинг тадқиқоти” (2012-2016) мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Марказий Осиёда ўсадиган *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii*, *Merendera robusta* ўсимликларидан гомопроапорфин ва гомоапорфин асосларини ажратиш олиш, уларнинг тузилишини аниқлаш, колхамин ҳамда аминоколхаминнинг учбоғ тутган ҳосилаларини синтез усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Марказий Осиёда ўсадиган *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* ва *Merendera robusta* ўсимликларидан гомопропорфин ва гомоапорфин асосларининг суммасини экстракцион ажратиш олиш ҳамда уларни хроматографик усуллар ёрдамида ўзаро ажратиш;

гомопропорфин ва гомоапорфин асосларининг ўсимликлардаги сифат ва миқдорий таркибининг ўсимликларнинг тури, органлари ва ўсиш жойларига боғлиқлигини аниқлаш;

Colchicum Luteum, *Colchicum Kesselringii* ва *Merendera robusta* ўсимликлари таркибидаги алкалоидлар тузилиши ва конфигурациясини физик-кимёвий ҳамда спектрал усуллар (УБ, ИҚ, масс- ва ^1H , ^{13}C ЯМР) ёрдамида аниқлаш;

ажратиш олинган янги гомопропорфин ва гомоапорфин асосларининг тузилишини кимёвий усуллар (қисман синтез), физик-кимёвий ва спектрал усуллар ёрдамида тасдиқлаш;

колхамин ва аминоколхаминнинг карбиноллар билан мураккаб эфирлари синтезига ҳарорат, реагентлар нисбати ва бошқа омиллар таъсирини аниқлаш;

ўсимликлар таркибидан гомопропорфин ва гомоапорфин асосларини ажратиш олишининг ишлаб чиқилган усулини, ажратиш олинган алкалоидларни модификациялаш усулини, шунингдек янги синтез қилинган асосларни амалиётда қўллаш.

Тадқиқотнинг объекти *Colchicum kesselringii*, *Colchicum luteum baker*, ва *Merendera robusta* ўсимликлари, нейтрал, асосли алкалоидлар ва уларнинг ҳосилалари, колхаминнинг мураккаб эфирлар ҳамда ацетилен боғли карбиноллар билан ҳосилалари, 12-деметилрегеколин, лутергин, лутергинин, лутеидин, 12-деметилрегелинон, 12-деметилрегелин ва уларнинг ҳосилалари, шунингдек, улар асосида синтез қилиб олинган маҳсулотлар ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети ўсимликлардан алкалоидларни экстракция қилиш ва ажратиш, тузилиши ва конфигурациясини аниқлаш, уларни кимёвий модификациялашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотнинг усуллари сифатида органик синтез, УБ, ИҚ, ЯМР, ПМР спектроскопия, масс-спектрометрия, юпқа катламли, колонкали хроматография, шунингдек, алкалоидларни кимёвий модификациялаш усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк бор таркибида алкалоидлар бўлган *Colchicum* турига кирувчи ўсимликлардан алкалоидларни 3% ли сирка кислота эритмасидан фойдаланиб ажратиш олишининг янги усули ишлаб чиқилган;

илк бор *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* ва *Merendera robusta* ўсимликларидан 45 та алкалоидлар ажратиш олиниб, уларнинг 11 таси янги асослар эканлиги аниқланган;

ажратиш олинган янги алкалоидларнинг тузилиши ва конфигурацияси кимёвий ҳамда спектрал усуллар ёрдамида исботланган;

ажратиб олинган янги алкалоидлар регеколхин, 12-деметиллутеин, крокиамин, 12-деметилрегеколин, 12-деметилрегелинон, 12-деметилрегелин, лутергин ва лутергинин асослари гомопроапорфин гуруҳига, меробустин, меробустинин ва оксиметилат мерендерин асослари гомоапорфин гуруҳига тегишли эканлиги аниқланган;

илк бор *Colchicum kesselringii* ўсимлигидан фенантрен алкалоидларининг гомопроапорфин аналоги – крокиамин ажратиб олинган;

илк бор колхамин ва аминаколхаминнинг таркибида учбоғ тутган янги 14 та ҳосилалари синтез қилинган ҳамда уларнинг тузилиши спектрал усуллар ёрдамида тасдиқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гомопроапорфин ва гомоапорфин асослари ҳамда уларнинг ҳосилаларини синтези ва модификацияларини тадқиқ этиш натижасида 12 та янги асосларни олиш усуллари ишлаб чиқилган;

колхаминдаги трополон халқасининг метоксил гуруҳи гидролиз қилинганда, унинг захарлилиги ҳамда антимиототик хоссаси камайиши аниқланган;

тери, ошқозон ҳамда қизилўнғач ракига қарши юқори фаоллик намоён қилган колхамин, аминаколхамин ва уларнинг пропаргил спирти билан кам захарли ҳосилалари олинган;

метакрил кислотанинг учбоғ тутган спиртлар билан ҳосил қилган эфирлари ёрдамида нисбатан юмшоқроқ шароитларда синтетик органик ва биоорганик кимё учун муҳим хомашё бўлган трополон қатори алкалоидларининг ҳосилаларини миқдорий унумларда олиш усуллари ишлаб чиқилган;

амалий аҳамияти юқори бўлган ацетиллаш, метиллаш, гидролиз ва Кижнер бўйича қайтариш реакцияси маҳсулотларини олишнинг қулай усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги уларнинг замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари кўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Олинган натижаларнинг исботи мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижаларининг амалга оширилиши, уларнинг республика ва халқаро конференциялардаги муҳокамаси бўлиб, натижаларнинг рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, *Colchicum* ва *Merendera* турига кирувчи ўсимликлардан янги алкалоидларни ажратиб олиш, метил ва ацетил гуруҳларини тутган янги ҳосилаларини синтез қилиш, кимёвий ўзгаришларини ўрганиш натижасида “тузилиш – реакция қобилият” ўзаро боғлиқлик қонуниятлари аниқланган. Тадқиқотлар давомида ўтказилган реакциялар, уларнинг механизмлари назарий органик кимё, трополон алкалоидлари, уларнинг учбоғ тутган аналогларини ўрганишда ҳамда илмий-тадқиқот ишларида фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *Colchicum* ва *Merendera*

турига кирувчи ўсимликлардан 45 та гомоапропорфин ва гомоапорфин алкалоидларини ишлаб чиқилган экстрацион усул ёрдамида ажратиб олиш улардан 11 тасининг янги эканлиги, колхаминнинг ва аминоколхаминнинг мураккаб эфир гуруҳи ва ацетиленли карбинол боғига эга бўлган 14 та ҳосилаларини синтез қилиш амалий аҳамиятга эга реакция маҳсулотларини олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқишга, олинган бирикмалар орасида аниқланган тери, ошқозон ҳамда қизилўнгач ракига қарши фаолликлари юқори бўлган моддалар асосида ўсма касалликларига қарши препаратлар олишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Colchicum ва Merendera ўсимликларидан алкалоидларни ажратиш, модификациялаш, тузилишини тадқиқ этиш бўйича илмий-тадқиқотлар натижаларига асосан:

Colchicum ва Merendera ўсимликларидан алкалоидларни ажратиш, модификациялаш, физик-кимёвий усуллар ёрдамида уларнинг тузилишини аниқлаш натижасида олинган маълумотлардан юқори импакт факторли (IF) 4 та хорижий журналларда, мазкур синфга мансуб янги бирикмаларни синтез қилиш, тузилишини аниқлаш ва физик-кимёвий таҳлил қилишда фойдаланилган (Chemistry of Natural Compounds, 2003, 39(2):212-214, ISI, Scopus, JCR IF=1,029; Tetrahedron, 2011, 67(3):569-575, ISI, Scopus, JCR IF=2,233; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2014, 14(2):274-289, ISI, Scopus, JCR IF=3,108;). Натижада бензол ва трополон ҳалқалари билан конденсирланган гомоапропорфин ва гомоапорфин қаторидаги алкалоидларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш имконини берган;

Colchicum ва Merendera ўсимликларидан ажратиб олинган колхамин алкалоиди асосида синтез қилинган метакрил кислотанинг 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфири ОТ-А-10-2-рақамли «Айрим алкалоидлар асосида тери саратонига қарши дори-дармонлар яратиш ва ишлаб чиқариш» мавзусидаги (2017-2019 йй) лойиҳада янги тери саратонига қарши дорилар яратишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 6 февралдаги 89-03-527-сонли маълумотномаси). Натижада синтез қилинган алкалоидлар ҳосилалари ва сувда эрувчан ацетилцеллюлоза асосида тери ракига қарши дори воситаси ишлаб чиқиш имконини берган;

Марказий Осиёда ўсадиган лолагулдошлар оиласига кирувчи сариқ савринжон (Colchicum luteum baker) ўсимлиги таркибидаги алкалоидларни ажратиб олиш усули “NOVA PHARM” МЧЖ Ўзбекистон-Ҳиндистон қўшма корхонасида амалиётга жорий этилган. (“NOVA PHARM” МЧЖ шаклидаги Ўзбекистон-Ҳиндистон қўшма корхонасининг 2020 йил 20 июлдаги 056-сонли маълумотномаси). Натижада Марказий Осиёда ўсадиган лолагулдошлар оиласига кирувчи сариқ савринжон (Colchicum luteum baker) ўсимлиги алкалоидлари йиғиндисини ажратиш ва уларни асослаш имконини берган.

Олинган натижаларнинг апробацияси. Олинган илмий натижалар 12 та, шулардан 8 та халқаро ва 4 республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинган.

Натижаларнинг чоп этилиши. Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан: 1 та монография, 9 та халқаро ва 3 та Ўзбекистон Республикаси ОАК томонидан докторлик диссертацияларни натижаларини чоп этиш тавсия қилинган миллий журналларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиш ва ҳажми. Диссертация иши тўртта боб, кириш, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 179 бет.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган. Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган. Тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига боғлиқлиги, илмий янгилиги, амалий тадқиқотлар натижалари келтирилган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти берилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **“Colchicum L. ва Merendera robusta ўсимликлари алкалоидлари”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили кўриб чиқилган. Алкалоидларни ажратиш, тузилиши ва модификацияси тўғрисидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Colchicum L ва Merendera robusta ўсимликларидан алкалоидларни ажратиш”** деб номланган иккинчи бобида икки тур ўсимликлари таркиби ўрганилишига бағишланган бўлиб, уларда ўсадиган ҳудудга кўра алкалоидлар фракциясининг таркиби ҳам фарқланиши кўрсатилган. Шундай қилиб, Сирдарёнинг ўрта оқимининг чап қирғоғида ўсадиган савринжонлардан ажратилган асосларда халқда аксиал ҳолатдаги гидроксил гуруҳи сақлаган гомопрорфин алкалоидлари (кессельрингин, регеламин, регеколин, регелинон ва б.), Чирчиқ дарёси водийсида эса, экваториал йўналган гидроксил гуруҳли алкалоидлар (лутеин, регелинин, изорегеколин ва б.) учрайди. Санграйқулоқ ўсимлигининг Ашхобот ва Бухоро вилоятдан йиғилган ўсимликлар намуналарининг асосли фракциялари таркиби эса бир-биридан анча катта фарқ қилиши аниқланган (1-жадвал).

Юқоридагилардан кўришиб турибдики, алкалоидлар миқдорий ва сифат таркибини тўлиқ аниқлаш учун, маълум бир амалий аҳамиятли алкалоидни олиш учун хом ашёни танлаш, ҳар хил ўсиш жойларидан ўсимликларни ўрганиш керак. Биз ўрганган ўсимликлар ўсмага қарши алкалоидлар колхамин, колхицин ва фармакологик жиҳатдан кам ўрганилган гомопрорфин ва гомопрорфин асосларининг манбаи ҳисобланади.

1- жадвал

Савринжон ва санграйқулоқ ўсимликларида алкалоидларнинг миқдори

Тарқалиш жойи	Хом-ашё массаси (кг)	Алкалоидлар фракциялари, г					Алкалоидлар йиғиндиси, г
		Нейт-рал	Фенолл и	Кисл отали	Асос ли	Фенол-асосли	
1. Оқ савринжон (<i>Colchicum kesselringii</i>)							
Сирдарё вилояти	10	0,14	0,02	0,07	0,41	0,65	
Сурхондарё вилояти	1,4	0,13	0,02	0,03	0,17	0,45	
Тожикистон республикаси Хисор тумани	1,1	0,15	0,014	0,016	0,134	0,68	
2. Сарик савринжон (<i>Colchicum luteum</i>)							
Сурхондарё вилояти	1,02	0,105	0,105	0,105	0,22	1,63	
Қашқадарё вилояти	8,5	0,17	0,04	0,02	0,24	0,51	
Тожикистон республикаси Хисор тумани	0,4	0,99	0,13	0,05	0,29	1,58	
3. Йирик санграйқулоқ (<i>Merendera robusta</i>)							
Туркманистон республикаси Ашхобод вилояти	1,0	0,17	0,02	0,03	0,12	0,41	
Сурхондарё вилояти	3,1	0,12	0,08	0,01	0,08	0,35	
	2,3	0,08	0,06	0,07	0,08	0,28	

Диссертациянинг учинчи боби «Ажратиб олинган алкалоидларни тузилиши ва модификациялаш» деб номланган бўлиб, бу бобда алкалоидлар фракцияларининг сифат таркиби ва бирикмаларнинг индивидуаллигини аниқлаш натижалари берилган.

Регеколхиннинг таркиби (1) $C_{19}H_{25}O_4N$ тузилишида бўлиб, унинг суёқланиш ҳарорати 230-231 °C га ва $\alpha_D +36$ га тенг. УБ-спектрида 214 ва 287 нм да ютилиш максимумларини кўринса, ИҚ-спектрида- бензол халқасининг (1595 см^{-1}), метилен ва гидроксиль гуруҳларнинг ($1475, 3500\text{ см}^{-1}$) ютилиш чизиклари намоён бўлади.

ПМР-спектрида бирикманинг Н-3 ароматик протон (1Н,с, 6,45 м.д.), бензол халқасининг метоксил гуруҳи (3Н, с, 3,75 м.д.) ва N-метил гуруҳлари (3Н,с, 2.36 м.д.) учун ютилиш чизиклари кўринади. Масс-спектрида эса бу гуруҳлар m/z 331 (M^+ , 46%) 330 ($(M-1)^+$ (100%), 270, 244 нуқталарда ютилиш максимумларига эга бўлади.

Асосни концентранланган сульфат кислота иштирокида сирка ангидриди билан ацетиллаш натижасида О,О-диацетил ҳосиласи (2; 1-схема) олинди ва ИҚ-спектрдаги 1750 и 1740 см^{-1} соҳалардаги ютилиш чизиклари ҳамда ПМР-спектридаги - уч протонли синглет чизикларининг 2,02 дан 2,00 м.у. гача силжиши билан тасдиқланди.

Ўрганилган ўсимлик турларидаги алкалоидлар

№	Бирикмалар	Таркиби	Суюқланиш харорати, °C	α_D	C.kesselringii	M.robusta
1	Колхицин	C ₂₂ H ₂₅ O ₆ N	155-157	-121	+	+
2	β -Люмиколхицин	C ₂₂ H ₂₅ O ₆ N	184-185	+308	+	+
3	Крокифлорин	C ₂₂ H ₂₇ O ₅ N	209-210	-255	+	-
4	3-Деметилколхицин	C ₂₁ H ₂₃ O ₆ N	276-278	-263	+	+
5	Колхицеин	C ₂₁ H ₂₃ O ₆ N	175-177	-236	+	+
6	3,10-Дидеметилколхицин	C ₂₀ H ₂₁ O ₆ N	259-261	-230	+	
7	2-деметил- β -Люмиколхицин	C ₂₁ H ₂₃ O ₆ N	235-237	+294	+	+
8	Кессельрингин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	197-198	+53	+	-
9	Лутеин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	228-229	+93	+	-
10	Регелин	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N	199-200	+93	+	-
11	Регеламин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	224-226	+33	+	-
12	Йолантамин	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N	215-216	+112	+	-
13	Колхамин	C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N	184-186	-127	-	+
14	Колхамеин	C ₂₀ H ₂₃ O ₅ N	133-135	-211	-	+
15	2-Деметилколхамин	C ₂₀ H ₂₃ O ₅ N	136-138	-120	-	+
16	Регеколин	C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	312-314	+53	+	-
17	Изорегеколин	C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	285-287	-	+	-
18	Регелинон	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N	316-317	-	+	-
19	Изорегелинон	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N	321-323	-	+	-
20	Регелинин	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N	253-254	+46	+	-
21	Мерендерин	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N	229-230	+105	-	+
22	Регеколхин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	230-231	+36	+	-
23	12-Деметиллутеин	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N	177-178	-	+	-
24	Крокиамин йодметилат	C ₂₂ H ₃₃ O ₄ N ⁺ J ⁻	229-230	-	+	-
25	Меробустин	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N	241-242	+76	-	+
26	Меробустинин	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N	216-218	+42	-	+
27	Мерендерин оксиметилат	C ₂₂ H ₂₈ O ₅ N ⁺ OH ⁻	-	-	-	+

Сирка ангидриди ва сувсиз натрий ацетат таъсирида регеколхин O,O,N - триацетил ҳосиласи ҳосил бўлади (3); Бу эса ИҚ-спектрда иккита O,O,N-ацетил (1750 см⁻¹) ва битта N-ацетил гуруҳларининг (1650 см⁻¹) ютилиш чизиқлари билан тасдиқланади.

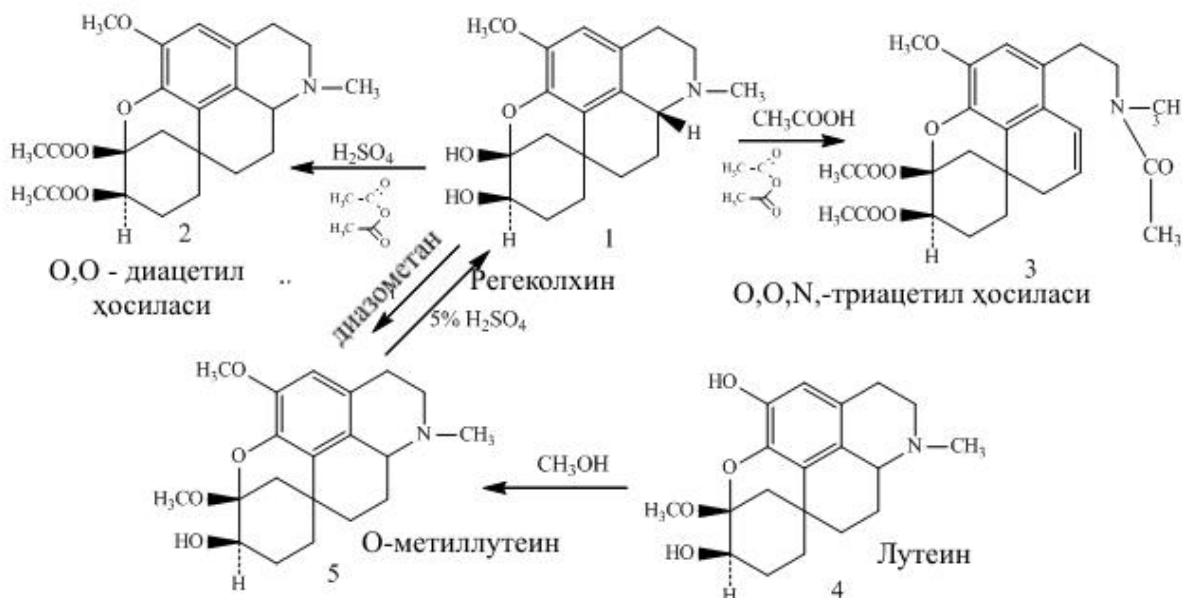
Ароматик ва метил гуруҳлари протонлари, шунингдек, Н-11 геминал протонларнинг ПМР-спектридаги, кучсиз аралаш майдонли соҳа (4,90 м.у.) диацетилрегеколхинга тегишли бўлиб, лутеин қатори алкалоидларига яқинлигини тасдиқлайди. Буни лутеиндан регеколхинни синтез қилинганлиги ҳам исботлайди (4). Лутеин диазометан таъсирида O-метил ҳосиллага айланади (5) ва 5 % ли сульфат кислота иштирокида гидролизланиб, хроматографик усул билан тасдиқланган регелколхинни ҳосил қилади.

Шундай қилиб, регеколхиннинг 11,12-дигидрокси-2-метокси-1,12-оксагексагидрогетероапорфин таркиби D (I) халқанинг гидроксил

гуруҳидаги экваториал йўналиш билан изоҳланади. Лутеиннинг С-ба атомдаги ўзига хос айланиши ва корелляциясининг ижобийлиги Р-конфигурацияга мос келади.

1-схема

Регеколхиннинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



12-Деметиллутеин (6) C₁₈H₂₃O₄N таркибга эга бўлиб, унинг суюқланиш ҳароарти 177-178°C га тенг. Буни ИҚ-спектрида бензол халқаси, метилен ва гидроксил гуруҳларнинг (1470, 1595, 3460 см⁻¹) соҳалардаги ютилиш чизиқлари тасдиқлайди. Масс-спектрда эса m/z 317 (M⁺, 42%), 316 (M-I)⁺(100%), 299 (M-18)⁺, 298 (M-19)⁺, 274 (M-43)⁺ ионларнинг ютиилиш соҳалари кўринади.

ПМР-спектрида асоснинг Н-3 ароматик протон (1H,с, 6,50 м.у.) ва N-метил гуруҳ (3H,с 2,35 м.у.) ютилиш чизиқлари исботлайди.

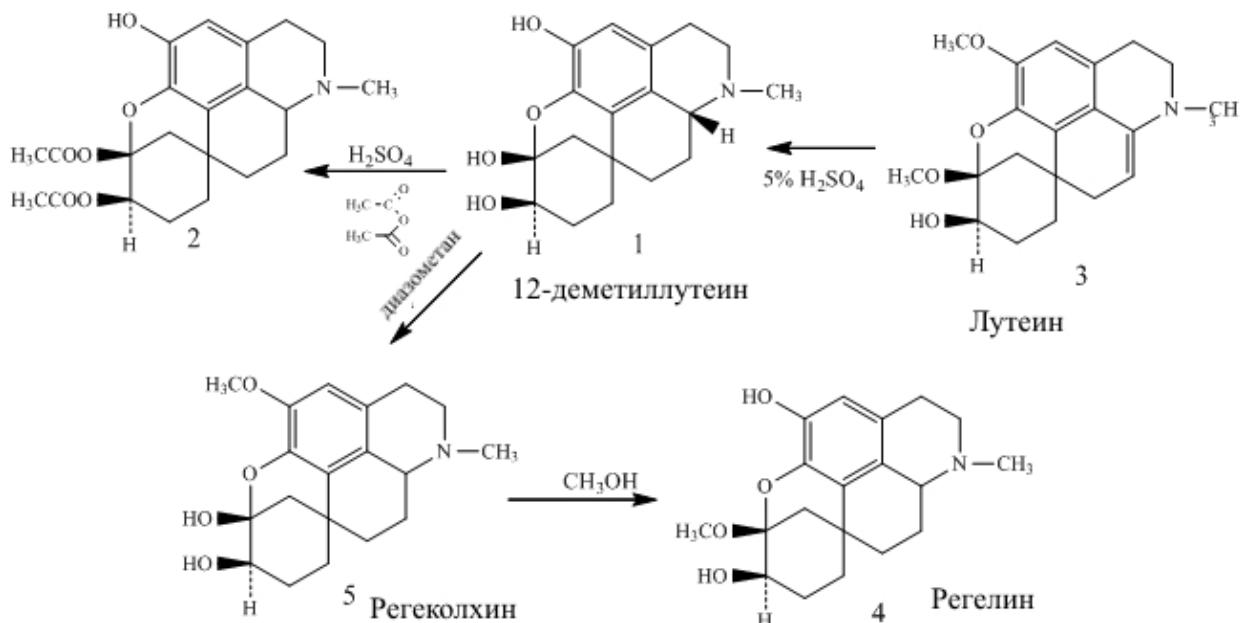
Юқорида келтирилган спектр натижаларига асосланиб, бу бирикма ҳам спироциклогексанол халқали гомопрорпорфин асослари қаторига кириши ҳақида хулоса қилинди. ПМР-спектрдаги метоксил гуруҳ протонлари ютилиш чизиқларининг йўқлиги кессельридин алкалоиди таркибидаги гидроксил гуруҳи каби кислород сақловчи функционал гуруҳли асос эканлиги ҳақида тахмин қилиш имконини берди. Буни тасдиқлаш учун асосни ацетиллаш реакцияси олиб борилди. Бунда ПМР-спектрида уч протонли синглетнинг 2,00 дан 2,02 м.у, гача ўзгариши кузатиладиган бирикма синтез қилинди. Асос таркибидаги фено-гидроксил гуруҳларнинг мавжудлиги ишқорда эриши билан аниқланди.

Асоснинг ПМР-спектрида куйи соҳа минтақасида якка протонли сигнал 3,68 ppm да пайдо бўлади, бу диацетил ҳосиласининг спектрида кучсиз майдонга силжийди ва 4.86 ppm да намоён бўлади. Буни фенол гидроксил гуруҳи протонининг диацетил бирикмасидаги О-ацетил гуруҳига таъсири билан изоҳлаш мумкин. 11 ва 5,5 Гц частотали жуфт протон сигналларининг айланувчи ва корелляцион тебранишлари қийматининг икки баробар ортиши

D халкада C-11 нуқтада жойлашганлиги ва битта метилен гуруҳига яқинлигини кўрсатади. Келтирилган натижаларга асосланиб, асоснинг диацетилли ҳосиласига 2-схемадаги тузилиш тўғри келади, деб хулоса қилиш мумкин.

2- схема

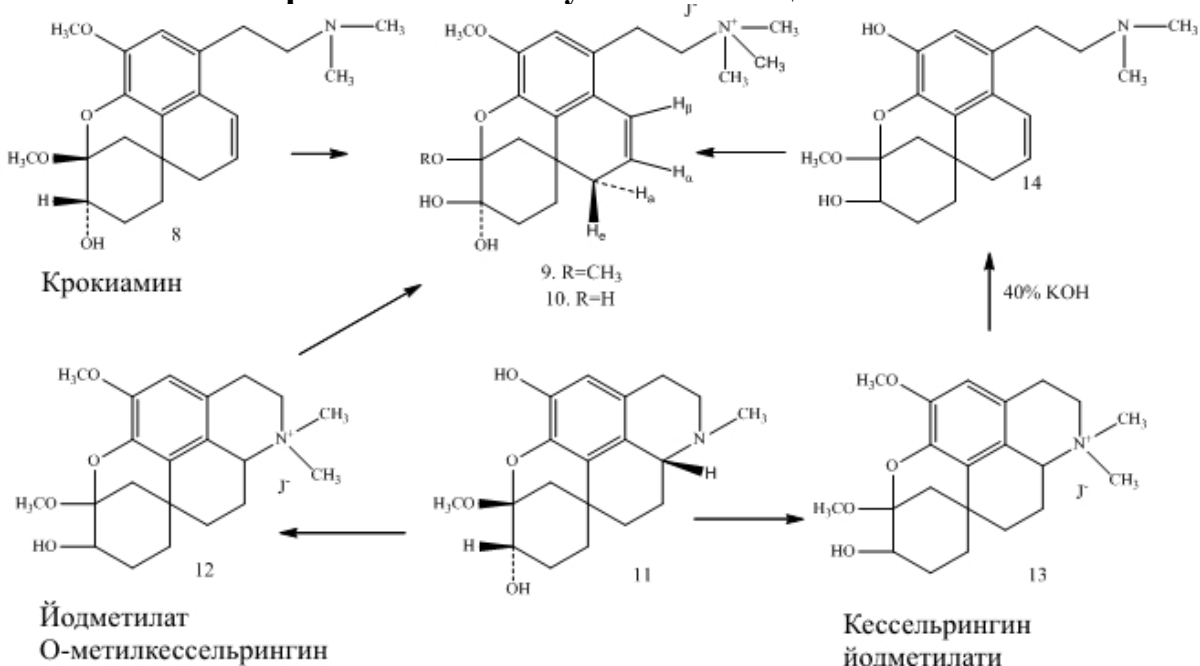
12-деметиллутеиннинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



2-схемада асоснинг диацетилли ҳосиласига қуйидаги маълумотлар мос келади: асосни диазометан билан метиллаганда регеколхинга тўғри келувчи О-метилли ҳосиласи ажратилди ва метанолиз реакцияси оқибатида регелинингга айланди (5). Асоснинг тузилиши 2,11,12-тригидрокси-1,12-оксагексагидро-гомопропорфин (6) каби эканлиги лутеинни (4) кислотали гидролизлаш орқали олиш билан исботланди.

3-схема

Крокиаминнинг тузилиши ва қисман синтези



Крокиамин (8; 3-схема) йодметилат кўринишида ажратилди ва $C_{22}H_{33}O_4N^+J^-$ таркибга, $229-230^\circ$ суюқланиш ҳароратига ҳамда $[\alpha]_D^{+29}$ тенглиги аниқланди. ИҚ-спектрда бензол халқанинг (1600 см^{-1}), метилен ва метоксил гуруҳларнинг ($2975-2860$, $1490-1450\text{ см}^{-1}$) ҳамда гидроксил гуруҳ (3530 , 1095 см^{-1}) нинг ютилиши чизиклари намоён бўлади. ПМР-спектрда (CD_3OD 5-расм) N-метил гуруҳга иккита метоксил гуруҳларнинг алициклик (3,37 м.у.) нуктадан ароматик (3,80 м.у.) халқа нукталарига тегишли учта тўққиз протонли синглетлар кўринишидаги (3,22 м.у.) чизиклар намоён бўлади.

Кучсиз спектр соҳасида учта битталиқ протон чизиклари: H-3 ароматик халқа (6,80 м.у., с, 1H) ва иккита олефин протонлари учун намоён бўлиб, H_α (5,90 м.д., м, 1H) и H_β (6,55 м.д., д, 1H) В-халқанинг АВ-системасини ҳосил қилади ва олефинли боғ мавжудлигини кўрсатиб беради.

Суюлтирилган кислоталарда қиздирилганда алициклик халқада жойлашган оксиметил гуруҳларининг бири гидролизланади. Бу эса, у бошқа гомопропорфин алкалоидлари каби кетал характерга эга эканлиги ҳақида тахмин қилиш имконини беради. Бирикмада триацетиламин йодметилатнинг мавжудлиги эса бошланғич асосда диметиламино гуруҳ борлигини ва ациклик характерга эга эканлигини билдиради.

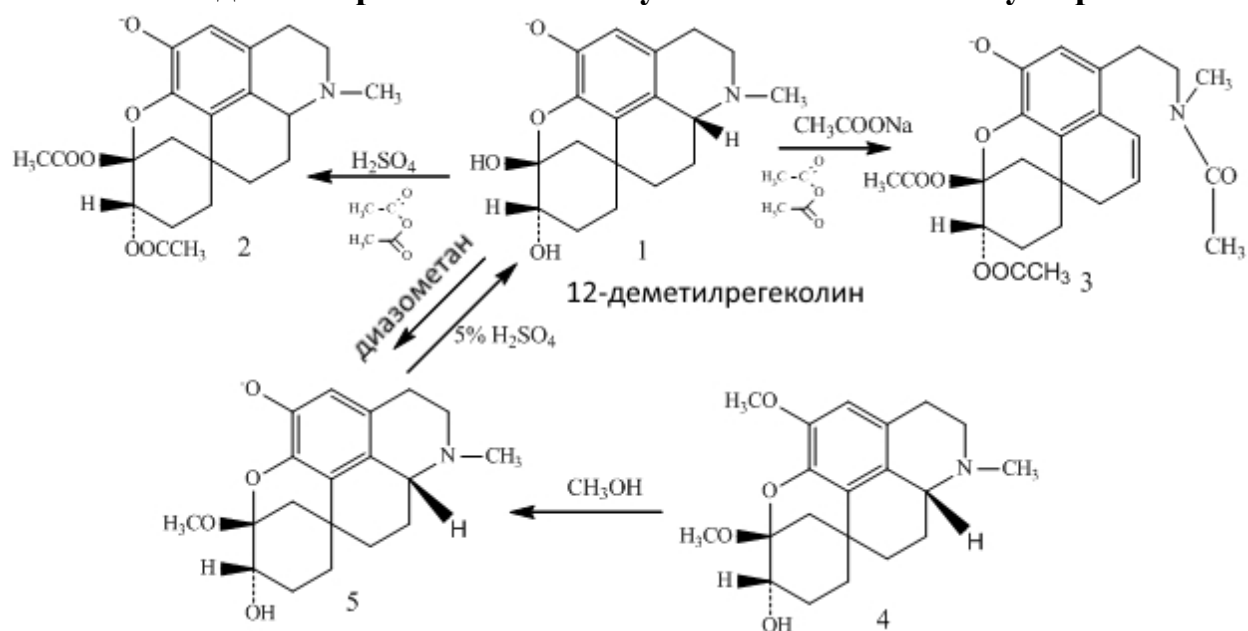
Шунга кўра, крокиамин тузилиши бўйича очиқ халқали н-метилкессельрингиннинг метил эфирига яқин ва уни кессельрингидан қисман синтез қилишни ўрганилди. Бу бирикмага калий карбонатнинг метанолдаги эритмаси иштирокида метил йодид таъсир эттирилганда О-метилкессельрингиннинг йодметилати ҳосил бўлади (12). Бу моддага намланган кумуш оксиди кукуни таъсир эттирилганда термик барқарор ва қиздирилганда парчаланмайдиган тўртламчи асос ҳосил бўлади. Унга метил йодид таъсир эттирилганда эса, яна йодметилатга айланади.

12-деметилрегеколин. Кимёвий таркиби $C_{18}H_{14}O_4N$ тузилишли бўлиб, $312-314^\circ C$ ҳароратда суюқланади, УБ-спектрда 248, 300 ва 395 нмларда ютилиш максимумларини беради, ИҚ-спектрда эса – гидроксил гуруҳ (3240 см^{-1}), карбонил гуруҳ (1690 см^{-1}) ва бензол халқасининг $C=C$ -боғининг (1585 см^{-1}) ютилиш чизиклари кўринади.

ПМР-спектрда (CD_3OD да) битта метосил гуруҳ (6,70 м. д.) ва битта гидроксил гуруҳ (3,88 м. д.) протонларига тегишли тебранишлар пайдо бўлди.

12-деметилрегеколиннинг масс-спектрида m/e 341 (M^+ , 100%), 326, 298, 242, 241, 240, 228, 227, 213, 212 ионларнинг азотсақловчи фрагментларнинг ютилиш чизиклари намоён бўлади. Спектрал натижаларга асосланиб, 12-деметилрегеколин бошқа маълум изохинолин асослардан фарқ қилади ва уни савринжондан ажратиб олинган алкалоидлар гуруҳига киритиб бўлмади. Тадқиқот натижаларига кўра, бирикмани лолагулдошлар оиласига кирувчи колхицин сақловчи ўсимликлар, жумладан савринжондан ажратиб олинган алкалоидлар, яъни кессельрингин қатори алкалоидлар қаторига кирувчи гомопропорфин асослар гуруҳига киритилди.

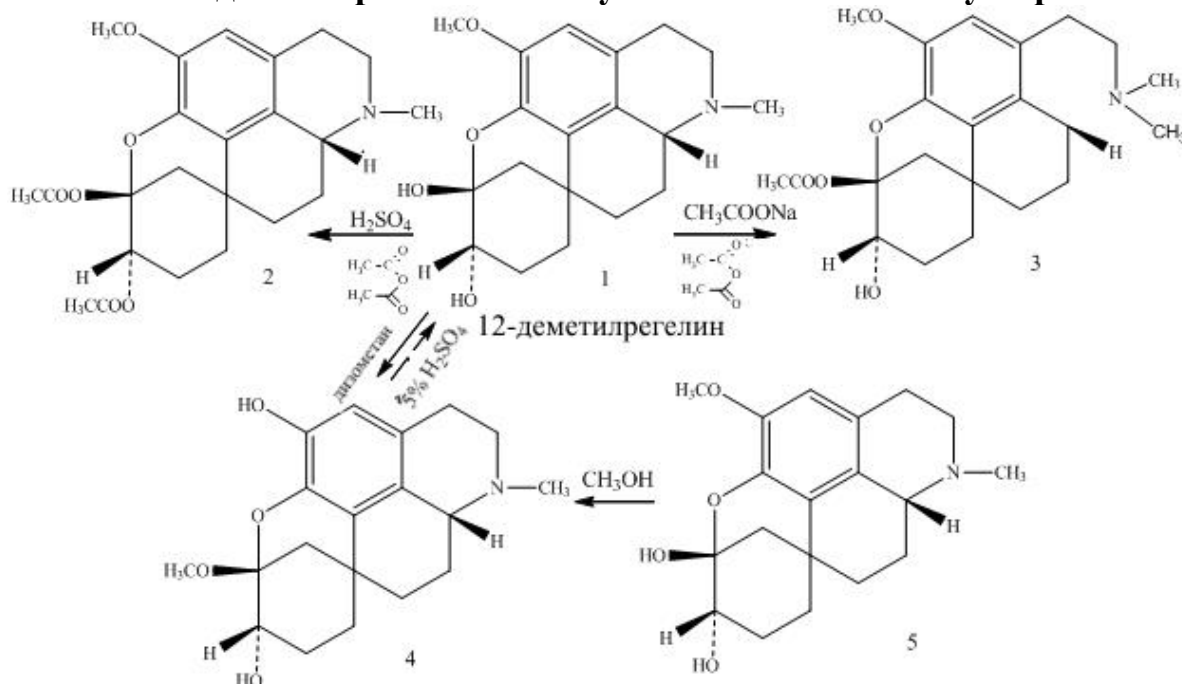
12-деметилрегеколиннинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



12-деметилрегелин. Кимёвий таркиби $C_{19}H_{25}O_4N$ тузилишга эга бўлиб, $179-188^{\circ}C$ суюқланади. Унинг УБ-спектрида 248, 300 и 395 нмдаги ютилиш чизиқлари, ИҚ- спектрда эса гидроксил гуруҳи (3240 см^{-1}), карбонил гуруҳи (1690 см^{-1}) ва бензол ҳалқасининг $C=C$ -боғлари (1585 см^{-1}) учун ютилиш чизиқлари намоён бўлади.

ПМР-спектрида асоснинг Н-3 (1Н, с, 6,45 м.у.) ароматик протонининг метоксил гуруҳи, бензол ҳалқасининг метоксил гуруҳи (3Н, с, 3,75 м.у.) ва N-метил гуруҳи (3Н, с, 2,36 м.у.) нинг ютилиш чизиқлари кўринади.

12-деметилрегелиннинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



12-деметилрегелиннинг масс – спектрида m/e 341 (M^+ , 100%), 326, 298, 242, 241, 240, 228, 227, 213, 212 ионларнинг азот сақловчи фрагментларининг

спектр чизиклари аниқланади. Спектрал натижаларга кўра, 12-деметилрегелин бошқа маълум изохинолин асосли алкалоидлардан кескин фарқ қилади ва уни савринжон алкалоидлари гуруҳига киритиш имкони бўлмади. Тадқиқот натижасига асосан бирикмани қатор колхицин сакловчи лагаулдошлар оиласига кирувчи ўсимликлардан ажратиб олинган гомопроапорфин алкалоидлари гуруҳига киритилди.

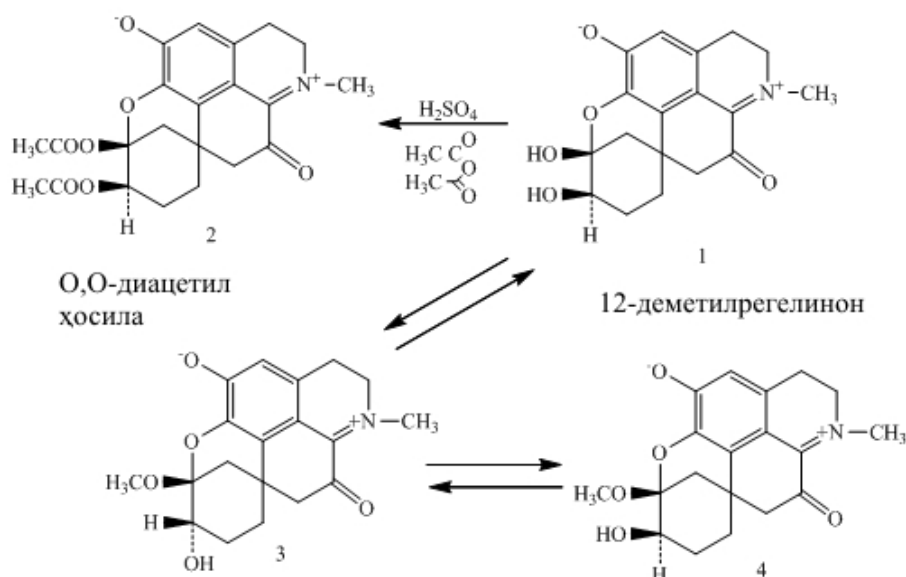
12- деметилрегелинон. Кимёвий таркиби $C_{18}H_{16}O_5N$ тузилишга эга бўлиб, $316-317^{\circ}C$ суюқланади. Унинг УБ-спектрида 235 и 273 нмдаги ютилиш чизиклари, ИҚ- спектрда эса гидроксил гуруҳи ($3530-3535\text{ см}^{-1}$), карбонил гуруҳи (1682 см^{-1}) ва бензол халқасининг $C=C$ -боғлари (1608 см^{-1}) учун ютилиш чизиклари намоён бўлади.

ПМР-спектрида асоснинг (CF_3COOH учун) Н-3 (1Н, с, (3,78 м.у.) ароматик протонининг метоксил гуруҳи, бензол халқасининг метоксил гуруҳи ва (3,88 м.у.) гидроксил гуруҳининг протонининг ютилиш чизиклари кўринади. 12-деметилрегелиноннинг масс – спектрида м/е 327 (M^+ , 100%), 315,300, 272, 256, 244, 242, 228, 205, 202 ионларнинг азотсакловчи фрагментларининг спектр чизиклари аниқланади. Спектрал натижаларга кўра, 12-деметилрегелин бошқа маълум изохинолин асосли алкалоидлардан кескин фарқ қилади ва уни савринжон алкалоидлари гуруҳига киритиш имкони бўлмади.

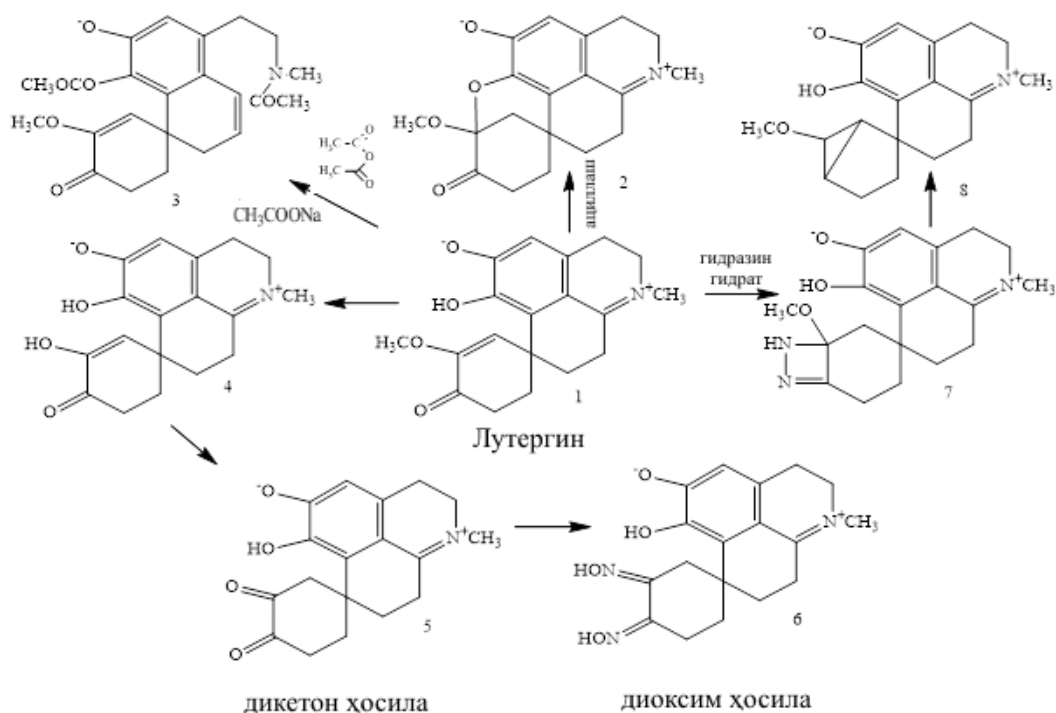
Лутергин. Кимёвий таркиби $C_{19}H_{21}O_4N$ тузилишга эга бўлиб, $234-236^{\circ}C$ да суюқланади. Унинг УБ-спектрида 233 ва 272 нмдаги ютилиш чизиклари кузатилиб, ишқорий реакцияда ютилиш чизиклари 8 нмга батохром силжийди ва асосда фенол гидроксил гуруҳи борлигини тасдиқлайди. Темир хлориди билан рангли реакция УБ-спектр натижаларини тасдиқлайди. ИҚ-спектрда эса $1679, 1670, 1617, 1603$ и 3540 см^{-1} ароматик халқа, енол гуруҳи ва гидроксил гуруҳлари учун тегишли бўлган ютилиш чизиклари намоён бўлади.

6-схема

12-деметилрегелиноннинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



Лутергиннинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



ПМР-спектрида асоснинг N-метил гуруҳи (2,37 м.у.), ароматик халқанинг метоксил гуруҳи (3,78 м.у.) ва (3,51 м.у.) қўшбоғдаги битта гидроксил гуруҳи протонининг ютилиш чизиқлари кўринади.

Тадқиқотлар натижасига кўра, лутергин бошқа маълум изохинолин асосли алкалоидлардан кескин фарқ қилиши аниқланди ва уни савринжон алкалоидлари гуруҳига киритиш имкони бўлмади.

Лутергиннинг УБ-спектрида 230 ва 272 нм даги ютилиш чизиқлари кузатилиб, ишқорий реакцияда ютилиш чизиқлари 8 нмга батохром силжийди ва асосда фенол гидроксил гуруҳи борлигини тасдиқлайди. Темир хлориди билан рангли реакция УБ-спектр натижаларини тасдиқлайди. ИҚ-спектрда эса 1677, 1667, 1616, 1601 ва 3535-3540 см^{-1} да ароматик халқа, енол гуруҳи ва гидроксил гуруҳлари учун тегишли бўлган ютилиш чизиқлари намоён бўлади.

Масс-спектрда m/z 329 (M^+ 37 %), 314,304, 286 (M -40%), 258, 242, 233 (M^+ 49, 100%), 231, 217, 182 ва 180 ионларнинг ютилиш максимумлари намоён бўлади.

ПМР-спектрида асоснинг N-метил гуруҳи (2,37 м.у.), ароматик халқанинг метоксил гуруҳи (3,78 м.у.) ва (3,51 м.у.) қўшбоғдаги битта гидроксил гуруҳи протонининг, ароматик ва олефин протонларининг (6,6 ва 5,79 м.у. даги битта протонли синглетли) ютилиш чизиқлари кўринади.

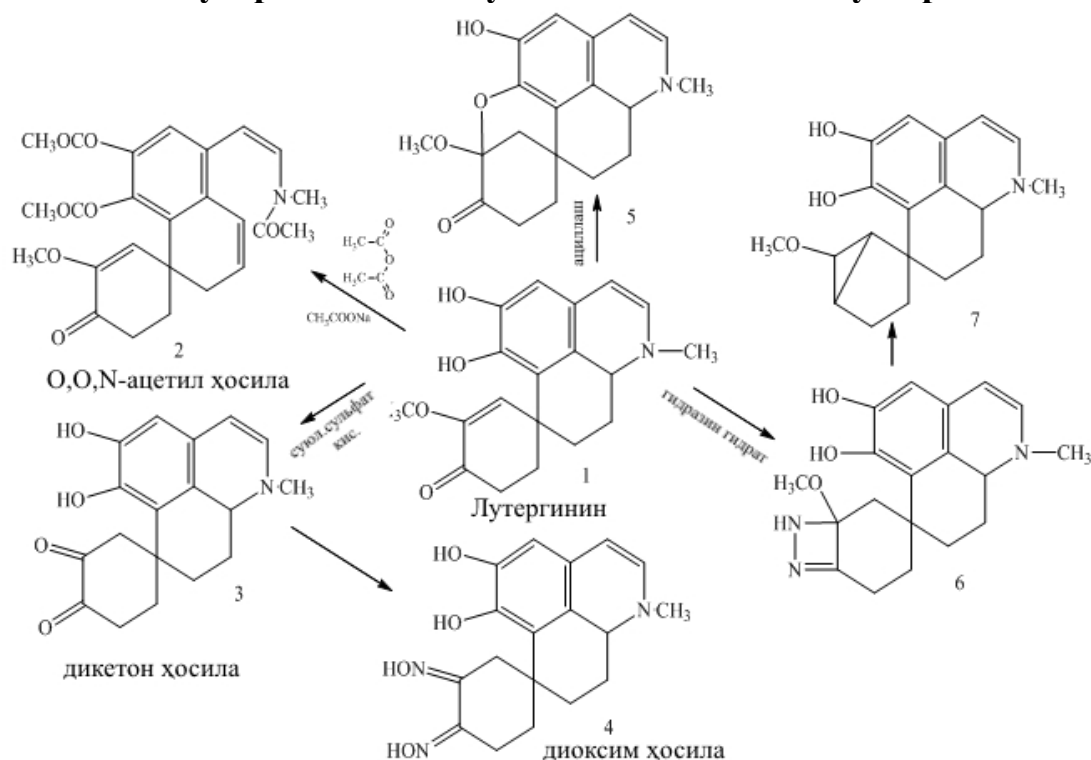
Тадқиқотлар натижасига кўра, лутергининг C_2 атомда деметилланган учламчи асос ва C_7 - C_8 атомларида қўшбоғли мукобил тузилишли бирикманинг изомери ҳисобланади.

Тадқиқот натижасига асосан бирикмани қатор колхицин сақловчи лолагулдошлар оиласига кирувчи ўсимликлардан ажратиб олинган

гомопропорфин алкалоидлари, жумладан *Colchicum luteum* алкалоиди гуруҳига киритилди.

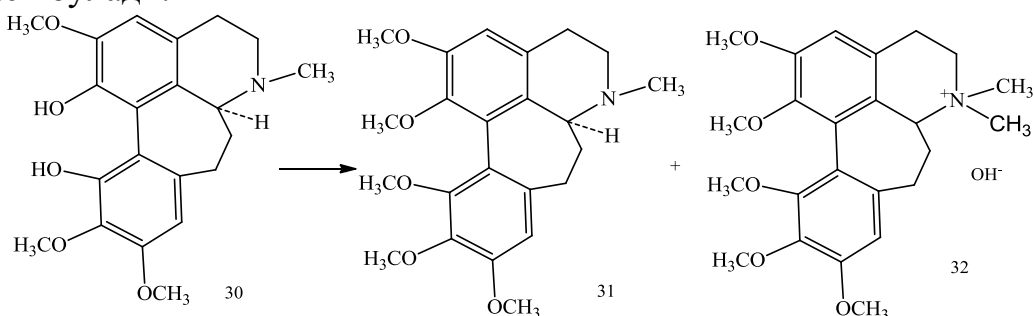
8-схема

Лутергининнинг тузилиши ва кимёвий ўзгариши



Лутергининнинг турли кимёвий ўзгаришлари ва спектрал натижалари ўрганилди. Улардан энг муҳими (1-схема) асосга сирка ангидриди ва натрий ацетат таъсир эттирилганда, гидроксил гуруҳ ва тетраизохинолин ядроси мавжудлигини тасдиқловчи O,N-диацетил ҳосила олиниши ҳисобланади. (2. Лутергинин кислотали эритмада қиздирилганда, α-дикетон (3) ҳосил бўлади ва унинг тузилиши диоксим (4) олиш билан тасдиқланади. Асосни ацетиллаш натижасида кеталь (5) олинади. Лутергининни гидразин гидрат билан (Кижнер бўйича) қайтарилганда (6) каталитик парчаланишга учраб, таркибида циклопропан халқа тутувчи пиразалин ҳосила ҳосил бўлади (7).

Метробустин спектрал маълумотларга асосан лолагулдошларнинг гомоапорфин алкалоидлари гуруҳига киради. Масспектрдаги ион чўққиси (M-17)⁺ нинг энг юқори интенсивлиги ва барча метоксил гуруҳларининг сигналларини 1 ва 12 ҳолатларда спектрнинг нисбатан кучсиз соҳасида намаён бўлади.



Диазометан билан метилланганда асос О-метилкреизигин (31) билан аниқланган о, о-диметил Ҳосила ҳосил қилади. Бинобарин, меробустиндаги гидроксил гуруҳлар 1 ва 12 позицияларда бўлиб, унга 1,12-дихидрокси-2,10,11-триметоксигомоапрофин тузилиши мос келади (30). Шундай қилиб, меробустин *Colchicum cornigerum* дан ажратиб олинган СС-28 алкалоидининг энантиомери ҳисобланади.

$C_{21}H_{25}O_5N$ таркибли меробустинин (33), эриш харорати 216-218⁰ ва α/D +42⁰, УБ спектрда, 258 ва 292 нм да максимал ютилиши билан, мерендерин ва меробустинга яқин бўлади. Унинг ПМР спектрида N-метил гуруҳи (3H,с, 2,38 м.д.), ҳамда учламчи метоксил гуруҳи (3Hх3,сс, 6,68 и 6,55 м.д., H-3 и H-9) протонлар сигналлари мавжуд. Спектрнинг нисбатан кучли соҳасида аралашган иккиламчи метоксил гуруҳ сигналлари (3.60 ва 3.52 м. д.) 1 ва 12 / 33/ ҳолатларларда жойлашганлигини кўрсатади. Бирламчи Метоксил гуруҳи томонидан ўрин алмаштирилиши m/z 371(M⁺), 356 (M-15)⁺, 354 (M-17)⁺ ва (M-31)⁺ ионлар чўққиларини кўрсатадиган алкалоиднинг масса спектри билан ҳам тасдиқланади, айниқса уларнинг охиридагилари интенсификацияланади.

Шунингдек, меробустин ва меробустинин айланма қонуниятли гомоапрофин алкалоидлари бўлганлиги туфайли улар абсолют S - конфигурацияга мос келади.

Таркибида $C_{22}H_{28}O_5N^+OH^-$ бўлган Мерендерин оксиметилат (35) 260 ва 294 нм тўлқин узунлигида УБ спектрида энг юқори ютилишга эга. Унинг ИҚ спектрида бензол ҳалқаси, метилен ва гидроксил гуруҳлари (1460, 1600, 3460-3600 cm^{-1}) соҳаларда ютилиш чизиқлари мавжуд. Унинг ПМР спектрида (расм. 9) икки ароматик протонлар – H-3 ва H-9 (1Hх2, сс, 6,70 ва 6,65 м.д.), гидроксил гуруҳ (6,16 м.д.), гуруҳ (6,16 м.д.), уч метоксил гуруҳлари (6H, с, 3,88 м.д. и 3H,с, 3,67 м.д.) ва икки N-метил гуруҳлари (3Hх2, сс, 3,30 и 3,43 м.д.) сигналлари мавжуд.

Шунинг учун диазометаннинг бу бирикмага ҳам, мерендеринга ҳам таъсири (36) уларнинг диметил эфирлари (32) ни ҳосил қилиб, бир хил бўлиб чиқди. Шундай қилиб, ўсимликдан олинган ажратма мерендера оксиметилатнинг (35) тузилишига мос келади. Спектрал маълумотларга кўра бирикма гуруҳли гомоапрофин асосларига киритилди. Амино гуруҳни сигналлари кучсиз майдонга туширилган иккита метил гуруҳи билан алмаштириш ундаги азот атоми тўртламчи характерга эга деган хулосага келишга имкон берди.

Бу асос ва мерендерин йодметилатнинг хроматографик ҳаракатчанлиги ва ПМР спектрларини солиштирилганда (37, 9-схема) бу маълумотларнинг иккала бирикма учун айниятини кўрсатди. Бироқ, биринчиси галогенлар таркибига салбий реакция кўрсатди.

Меробустин (30) и меробустинин (33).

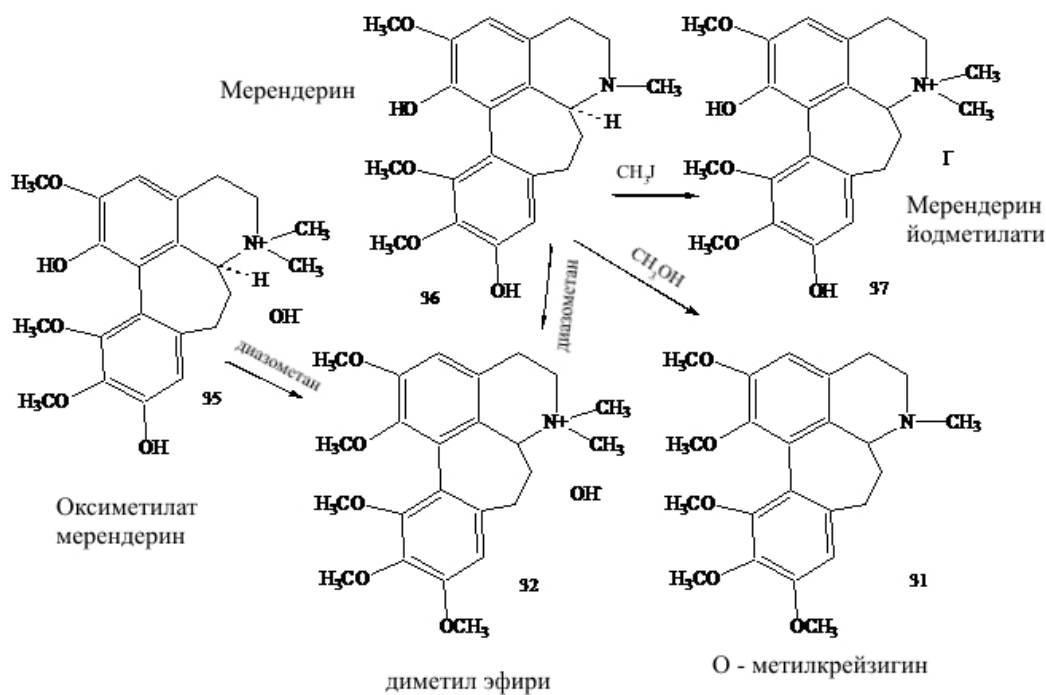
Меробустинни О-метилкреизигинда (31) метилланиши. Асосида 0,02 г бўлган 3 мл метанол эритмасига Диазометаннинг н-гександаги тўйинган эритмаси чайқатиб турилган ҳолатда қўшилди. Реакция туггандан сўнг эритувчини хайдаб, қолган қолдиқни кичик хажмдаги сув ва хлороформга ажратдик. Кейин одатдаги усулда ишлов бериш билан хлороформли

қисмидан О-метилкрейзигинни ажратиб олдик, мерендериндан олинган ажратмамиз ҳақиқий намуналар билан бир хил эканлиги аниқланди.

ПМР-спектр (м.д.): 6,58; 6,45 (1Нх2, сс, Н-3 Н-9), 3,85 (6Н), 3,83; 3,58 3,50 (3Н, сс) – 5OCH₃, 2,35 (3Н,с, N-CH₃).

9-схема.

Мерендера оксиметилатнинг тузилиши



О,О-Диацетилмеробустинин (34). Бир томчи концентранган сульфат кислотадан асосида 0,02г бўлган 1 мл сирка ангидридли эритмага қўшилди. Реакциядан сўнг ортиқча сирка ангидриди метанол қўшилган ҳолда вакуумда буғлатилди ва қолдиғи сувда эритилди. Сувли эритма аммиак билан ишқорланди ва реакция маҳсулоти хлороформ ёрдамида ажратиб олинди. О,О-диацетилмеробустинин ажратиб олинди.

ИК-спектр: 1740 см⁻¹ (2ОСОСН₃).

ПМР-спектр: 3,82; 3,58; 3,48 (3Нх3, сс, 3OСН₃), 2,00 (3Нх2, сс, 2OСOСН₃), 2,40 (3Н,с, N-CH₃), 6,76 ва 6,58 (1Нх2, сс, Н-3, Н-9) м.д.

Масс-спектр: m/z 455 (M⁺).

Мерендерин оксиметилат (35).

Мерендерин йодметилат (37) 2 соат давомида ортиқча миқдорда метил ёдид билан 3 г мерендиннинг (0.10) метанол эритмасидан (36) қиздириб олинди. R_f 0,65 (1 тизимида меандериннинг R_f 0,75 га тенг).

Мерендерин оксиметилат (35). 0,07 г мерендерин йодометилат 3 мл метаноли эритмасида 0,10 г кумуш нитрат ва 0,04 г каустик калийдан олинган янги чўктирилган кумуш оксиди билан ишлов берилди. Олинган бирикмени R_f қиймати ва ПМР спектри бўйича табиий мерендерин оксиэтилен билан бир хил эканлиги аниқланди. ПМР-спектр (м.д.): 6,70; 6,65 (1Нх2, сс, Н-3 Н-9), 6,16 (2ОН), 3,88 (6Н), 3,67 (3Н), 3,43 (3Н) ва 3,30 (3Н)–с, 3OСН₃, 2N-CH₃.

Мерендера оксиметилатни О-метилкрейзигин оксиметилатда (32) метанол diaзометаннинг н-гександаги эритмасида юқорида айтилганидек метиллаш амалга оширилди. Диазометаннинг мерендеринга таъсири билан олинган О-метилкрейзигин оксиметилат R_f қиймати бўйича бир хил бўлган аралашма ажратиб олинди.

Колхаминнинг ацетилен боғли янги ҳосилалари

Колхаминнинг конденсатланиш реакцияси Манних усулида реагентларнинг эквимолекуляр нисбатларида олиб борилди. Асосий бошланғич бирикма - колхамин (38) бўлиб, у Сурхондарё вилоятида ўсадиган сарик савринжон (*Colchicum luteum*) ўсимлигидан ажратиб олинган. Натижада метакрил кислота (49) ва α -фенил- β -цианакрил (51) кислоталарнинг 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфирлари, метакрил кислотанинг 4-(колхамино-N/1,1-метилэтилбутин-2-ил) (53 ва 54), 4-(колхамино-N/2-метил-5-пропин-1)-пиридин (55), 4-(колхамино-N/1,1-диметилбутин-2) карбинол (56), 4-(колхамино-N/1,1-метилэтилбутин-2) карбинол (57), 4-(колхамино-N/1-пропилбутин-2)карбинол (58) и 4-(колхамино-N/пропенил-1-бутин-2) карбинол (59) эфирлари синтез қилинди. Шунингдек, метакрил кислота билан - 4-(аминоколхамино-и-бутин-2-ил) (50) ва α -фенил- β -цианакрил (52) кислота билан аминаколхаминнинг иккита эфири ҳам синтез қилинди (3-жадвал).

49 ва 51- мураккаб эфирлари гидролизланганда, 4-(колхамино—N—бутин-2-ил) спирти 60 ҳосил бўлади.

Олинган бирикмалар R_f –қиймати бир-бирига яқин бўлган оч сарик рангли кукунсмон моддалар ҳисобланади ва дастлабки колхамин ва аминаколхаминга нисбатан хроматографик жиҳатдан ҳаракатчан ва юқори R_f қийматга эга бўлади. Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ ва ПМР-спектр натижалари билан исботланди. ИҚ-спектрда (49-54) мураккаб эфирли гуруҳнинг карбонил гуруҳига ($1735-1730\text{ см}^{-1}$), карбинол гуруҳига (56-59) ва -гидроксил гуруҳига ($3400-3450\text{ см}^{-1}$) тегишли ютилиш чизиқлари тасдиқлайди.

Колхамин и аминаколхаминли синтез қилинган бирикмалар фрагменти ПМР-спектрида сезиларли ўзгариш сезилмайди: N-метил гуруҳнинг тебранишлари 2,20-2,22 м.у.да, метоксил гуруҳ учун эса - 3,56-3,60 (C-1 да) 3,82-3,85 м.у да. (C-2, C-3 ва C-10 да), H- 4 протон учун - 6,44-6,51 м.у.да, H- 8 - 7,90-7,96 м.у., H-11- 6,68-6,75 м.у. ва H-12 - 7,17-7,22 м.у. намоён бўлади.

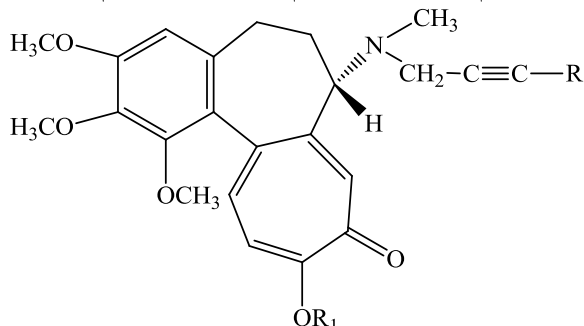
Барча ацетилен ҳосилаларга хос бўлган хусусият, уларнинг ПМР-спектрида N-CH₂-гуруҳнинг икки протонли кўприксимон дублет ҳосил қилиши ҳисобланади ва 3,32-3,38 м.у. да кўринади. 49-52 бирикмалардаги OCH₂ гуруҳнинг кўприксимон тор дублети 4,53-4,70 м.у. соҳада намоён бўлади.

C-алкил гуруҳнинг тебранишлари спектрнинг нисбатан юқори спектр майдонида (1,4-2,0 м.у.) яққол намоён бўлади. Метакрил эфирнинг олефин протонлари 5,98 м.у. (цис-) ва 5,48 м.у. (транс) соҳаларда резонанс тебраниш ҳосил қилади. Колхамин ва аминаколхаминнинг α -фенил- β -цианакрил

кислота пропаргил эфирлари (51, 52) билан бирикмалари спектрида иккита бензол халқасининг протон тебраниш сигналлари бир-бирини қоплайди.

3-жадвал

Синтез қилинган ацетиленли ҳосилалар



R	R ₁	R	R ₁
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 49$	OCH ₃	 55	OCH ₃
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 50$	NH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad 56$	OCH ₃
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad 51$	OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad 57$	OCH ₃
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad 52$	NH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \quad 58$	OCH ₃
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \parallel \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 53$	OCH ₃	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} \quad 59$	OCH ₃
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \parallel \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 54$	OCH ₃	$-\text{CH}_2-\text{OH} \quad 60$	OCH ₃

Диссертациянинг “Ажратиб олинган алкалоидларнинг физиологик хоссалари ва амалда қўлланилиши” деб номланган тўртинчи бобида гомоморфинон, гомоопорфин ва гомопроапорфин бирикмаларининг физиологик фаоллигини аниқлаш натижалари келтирилган.

Лолагулдошларнинг гомоморфинон, гомоапорфин ва гомопроапорфин бирикмаларининг физиологик таъсири морфин, апорфин ва пропорфин алкалоидлар группасига яқин. Маълумки, морфин ва апорфин алкалоидларнинг фармакологияси яхши ўрганилган ва тиббиётда кенг қўлланилади. Проапорфин асослар деярли ўрганилмаган. ЎзФА Биоорганик кимё институтининг токсикология лабораториясида оқ ва сариқ савринжон ўсимликларининг асосий алкалоидлари кесселрингин ва лутеидиннинг фармакологик ҳоссалари ўрганилди.

Шу нарса аниқландики кесселрингин кам захарли ($LD_{50}380$) асос бўлиб, уйқучанлик ва гиёҳвандлик таъсирини узайтиради ва кучайтиради, оғрик сезувчанлигини пасайтиришга ҳамда, анальгетик таъсири аниқланган. Бундан ташқари, марказий асаб системасига гипотермик ва кучсиз гипотензив таъсир этади.

Шундай қилиб, фармакологик фаолликнинг кенг спектрига эга, уларнинг асосий қисми тинчлантирувчи ҳоссага эга. Шунинг учун, тиббиётда тинчлантирувчи сифатида тавсия этилди.

Лутеидин ҳам кам захарликка эга ($LD_{50}380$) бўлиб, кенг спектрли фармакологик фаолликни намоён қилувчи бирикма. Тажрибалар шуни кўрсатадики, у барбамил ва хлоргидратларга нисбатан уйқучанликни сезиларли узайтиради ва седатив таъсирга эга.

Лутеидин кучли гипотетик таъсир кўрсатади. Уни томир ичига 1 мг/кг дозада юборилса қон босими 63% га пасайди. Энг кичик дозада артериал қон босим бошланғич ҳолатдан 30% га пасайиши аниқланган.

Гипотензив эффекти ва таъсирнинг давомийлиги бўйича лутеидин гипотензив воситалар октадин, депрессин, резертиндан устун эканлиги аниқланди. Бундан ташқари у ички томирга киритилганда таъсир давомийлиги папаверин ва магний сульфатдан устундир. Ушбу асос 5-10 мг/кг дозада юракнинг кальций аритмиясини олдини олади.

Юқорида келтирилган маълумотларга асосланиб қуйидагича хулоса қилиш мумкин, лутеидин олдиндан маълум гипотетик воситаларга нисбатан бир қатор афзалликларга эга бўлиб, гипертоник кризисларда эффектив препарат ва тинчлантирувчи ҳамда нейролептанальгетик восита ҳисобланади.

ХУЛОСА

1. Таркибида алкалоид бўлган *Colchicum* турига кирувчи ўсимликлардан алкалоидларни ажратиб олишнинг янги усули ишлаб чиқилди ва бу усул ёрдамида ўсимликлар таркибидаги алкалоидларни экстракцион ажратишда метанол ўрнига 3% ли сирка кислота эритмасидан фойдаланиш таклиф этилди.

2. *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* ва *Merendera robusta* ўсимликларидан 45 та алкалоидлар ажратиб олинди, уларнинг 11 таси янги бўлиб, миқдорий таркиби, сифат кўрсаткичи ўсимликларнинг тури, органи ва ўсиш жойига қараб фарқ қилиши, шунингдек, бу ўсимликлар генерациясининг токсономик тавсифи нейтрал ҳолатдаги ҳалқали алкалоидлар билан изоҳланади.

3. *Colchicum Luteum* ўсимлигидан ажратиб олинган янги асослар – лутергин ва лутергинин лутеидин қатори гомопроапорфин алкалоидлари бўлиб, уларнинг тузилиши спектрал усуллар ва кимёвий ўзгаришлар ёрдамида спироциклогексенон халқали тузилишга эга эканлиги билан изоҳланади ҳамда лутергиннинг тузилиши 1-гидрокси-,12-метокси-11-оксо-9,10-дигидрогомпроапорфин, лутергининнинг тузилиши 1,2-дигидрокси-,12-метокси-11-оксо-9,10-дигидрогомпроапорфин таклиф этилди.

4. *Colchicum Kesselringii* ўсимлигидан ажратиб олинган янги асослар – регеколхин, 12-деметиллутеин, 12-деметилрегеколин, 12-деметилрегелинон, 12-деметилрегелинин ва крокиаминнинг тузилиши спектрал усуллар ҳамда кимёвий ўзгаришлар ёрдамида аниқланди, уларни кеселрингин қатори гомопроапорфин алкалоидлари гуруҳига киритиш тавсия этилди.

5. *Merendera robusta* ўсимлигидан ажратиб олинган янги акалоидлар – меробустин, меробустинин, мерендерин оксиметилатининг тузилиши спектрал усуллар ва кимёвий ўзгаришлар ёрдамида аниқланди, уларни мерендерин қатори гомоапорфин асослари гуруҳига мансублик тавсифи кўрсатиб берилди.

6. Ўсимликлардан ажратиб олинган бир неча ассиметрик марказли янги гомопроапорфин асослар регеколхин, 12-деметиллутеин, 12-деметилрегеколин, 12-деметилрегелинон, 12-деметилрегелининдаги ўринбосарлар конфигурацияси D халқада экваториал ориентирланган гидроксил гуруҳи бўлган гомопроапорфин тузилишга эга эканлиги билан изоҳланади.

7. Колхаминнинг мураккаб эфир гуруҳи ва ацетиленли карбинол боғига эга бўлган 8 та ҳосилалари: метакрил кислотанинг 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфири, α -фенил- β -цианакрил кислотанинг 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфири, метакрил кислотанинг 4-(колхамино-N/1,1-диметилбутин-2-ил) эфири, метакрил кислотанинг 4-(колхамино- N /1,1-метилэтилбутин-2-ил) эфири, 4-(колхамино-N/2 -метил-5 -пропин-1)-пиридин, 4-(колхамино-N/1,1-диметилбутин-2) карбинол, 4-(колхамино -N /1,1-метилэтилбутин-2) карбинол, 4-(колхамино- N /1-пропилбутин-2) карбинол, 4-(колхамино- N /пропенил-1-бутин-2) карбинол ва 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) спиртни синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилди ва оптимал шароитлари таклиф қилинди.

8. Аминоколхаминнинг мураккаб эфир гуруҳи ва ацетиленли карбинол боғига эга бўлган 2 та: метакрил кислотанинг 4-(аминоколхамино-и-бутин-2-ил) эфири, α -фенил- β -цианакрил кислотанинг 4-(аминоколхамино-и-бутин-2-ил) эфирини синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилди ва оптимал шароитлари таклиф қилинди.

9. *Colchicum luteum* ўсимлиги таркибидаги алкалоидларни ажратиб олиш усули «NOVA PHARM» қўшма корхонаси МЧЖ да амалиётда қўллаш учун тавсия этилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.03/30.12.2019.К.01.03 ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

ТЕРМЕЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

АЛИКУЛОВ РУСТАМ ВАЛИЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И МОДИФИКАЦИЯ
ГОМОПРОАПОРФИНОВЫХ И ГОМОАПОРФИНОВЫХ
ОСНОВАНИЙ COLCHICUM И MERENDERA**

**02.00.03-Органическая химия
02.00.10-Биоорганическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент-2020

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.3.DSc/K77.

Диссертация выполнена в Термезском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, английский, русский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу: www.ik-kimyo.puu.uz и информационно-образовательном портале Ziyonet по адресу: www.ziyonet.uz.

Научные консультанты:

Тураев Хайит Худайназарович
доктор химических наук, профессор
Бобоев Бахром Нуриллаевич
доктор химических наук

Официальные оппоненты:

Абдушукуров Анвар Кабирович
доктор химических наук, профессор

Абдуллаев Шавкат Вохидович
доктор химических наук, профессор

Рахманбердиев Гаппор
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:


Самаркандский государственный университет


Защита диссертации состоится «28» 10 2020 г. в 10:00 часов на заседании разового научного совета по присуждению научной степени на основе научного совета DSc.03/30.12.2019.K.01.03 при национальном университете Узбекистана (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: chem0102@mail.ru)


С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за № 70). Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: nauka@puu.ru. Административное здание Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 4-й каб.

Автореферат диссертации разослан "15" 10 2020 года.
(протокол рассылки № 7 от "15" 10 2020 года).




Х.Т. Шарипов
Председатель разового научного
совета по присуждению учёных
степеней, д.х.н., профессор


Д.А. Гафурова
Ученый секретарь разового научного совета
по присуждению учёных степеней, д.х.н.


А.К. Абдушукуров
Председатель научного семинара
при разовом научном совете по присуждению
учёных степеней, д.х.н., профессор

ВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире алкалоиды - растительные основания, имея совершенно разнообразные химические строения и физиологическую активность составляют один огромный класс органических соединений. Глубокое исследование их строения и физиологической активности внесло огромный вклад в развитие теоретической органической химии и медицинской практики. В то же время интерес к их исследованию не ослабевает, принося науке и практике все новые результаты. Установление особенностей их строения имеет особое значение.

В мире лекарственных средств созданных на основе алкалоидов групп трополона широкомасштабно используется в практике медицины и органического синтеза. К группе алкалоидов относятся трополоновые, продуцентами которых являются безвременники (*Colchicum L.*) и близкие им растения семейства Лилейных. Структурное разнообразие их алкалоидов, важные физиологические свойства и нахождение все новых их представителей был проведен ряд исследовательских работ.

В нашей стране с целью развития химической промышленности разрабатываются эффективные методы извлечения лекарств из растений, отвечающих современным требованиям, особое внимание уделялось выделению эффективных способов растительных лекарственных веществ, были достигнуты определённые успехи в создании лекарственных препаратов. Меры, предпринятые в этом направлении, привели к определенным результатам, в том числе, принимаются обширные меры по выделению физиологически активных веществ из лекарственных растений, по синтезу их малотоксичных продуктов, а также по изучению состава, структуры и свойств синтезированных соединений, для определения зависимости их физиологической активности от структуры. В Стратегии действий³ по дальнейшему развитию Республики Узбекистан поставлены важные задачи, направленные на: «дальнейшее ускорение производства готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на основе глубокой переработки местного сырья, изменение качества новых продуктов и технологий». В связи с этим важно создание экономичных и экологически чистых методов современного органического синтеза для производства лекарственных препаратов на основе местного сырья и внедрения их в производство.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует выполнению задач, представленных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»,

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП №4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии Действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 25 октября 2018 года №3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», от 17 января 2018 г. №3479 «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья», Указе № ПФ-5707 от 10 апреля 2019 г. «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Диссертация выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республике: VII. Химия, химическая технология и нанотехнология.

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁴. Научные исследования, направленные на выделение алкалоидов из растений и их модификация осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: в Техническом университете Турции (Турция), университете Короля Сауда (Саудовская Аравия), музее естественной истории Датском Ботаническом саду (Дания), институте органической химии Кельнского университета (Германия), Парижском университете (Франция), университете Кюсю (Япония), университете Пешоваря (Пакистан), институте эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (Россия), институте химии растительных веществ (Узбекистан).

В результате исследований по изучению строения и модификация алкалоидов безвременников, в том числе: разработаны методы экстракционного выделения алкалоидов *Colchicum speciosum* из обычной и критической жидкостных сред (Научно-исследовательский центр Neutec Pharmaceuticals при Техническом университете Турции и университете Кинг Сауда, Саудовская Аравия), осуществлен синтез колхицина и его производных (институт органической химии Кельнского университета Германии), определены перспективы развития медицинской химии алкалоидов *Colchicaceae* (Ботанический сад Дании), определены антиколинэстеразная активности некоторых тропоновых алкалоидов и их люминопроизводных (институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Россия), выделены, установлены строения и синтезированы производные алкалоидов безвременников (институт химия растительных веществ имени А.С.Садыкова АН РУз, Узбекистан).

В мире по выделению алкалоидов из растений, модификация, изучение строения, химических свойств и их фармакологической активности осуществлен ряд исследований, в том числе, по нижеследующим приоритетным направлениям: разработка методов выделения суммы алкалоидов из растений и разделение фракции алкалоидов; установление

⁴ Обзор международных научных исследований по теме диссертации подготовлен на материалах <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> и других источников.

корреляции структуры и свойств модифицированных алкалоидов эфирных и ненасыщенных группировок; определение физиологической и фармакологической активности модифицированных алкалоидов; разработка экологически чистых, дешевых по себестоимости и высокоэффективных при низких концентрациях препаратов.

Степень изученности проблемы. Сегодня исследования по выделению, синтезу и модификации алкалоидов из растений в различных странах мира занимаются ведущие ученые научных школ: E.Tojo, M.H. Abu Zarga, S.S.Sabri, A.J.Freyer, M.Shamma, J.Holubek, A.H.Jackson, J.A.Martin, K.L. Stuart, M.P.Cava, K.Bernauer, W.Hofheinz, F. Santavy, A.R.Battersby, R.V.Bradbury, R.V.Herbert, M.H.Munro, R.Ramage, T.Kametani, Fukumoto K., F.Satoh, R.E.Harmon, W.V.Curran, T.Reichstein, G.Snatzke, H.Hara, O.Hoshino, B.Umezawa, W.Dopke, P.W.Jeffs, L.J. Haynes, D.H.R.Barton, G.W.Kirby, Б.Ч.Чоммадова, В.В.Киселева, А.М.Попова, Т.Н.Макарьевой, А.А.Трозьяна.

В нашей республике в области алкалоидов трополона, гомоапорфина и гомопроапорфина, по изучению химического строения и биологической активности алкалоидов также выполняли исследования М. К.Юсупова, А.С.Садикова, Х.А.Асланова, А.И.Бегишевой, З.К.Еникеевой, Х.Турдикулова, Д.А.Абдуллаевой, А.М.Усманова, Н.Л.Мухамедьяровой, К.М.Зупаровой. В результате разделения алкалоидов трополона, гомоапорфина и гомопропорфина из растений были разработаны эффективные методы синтеза их производных, а также структура полученных соединений была обогащена новыми данными с использованием химических изменений и современных спектроскопических методов.

Однако, согласно результатам анализа данных в литературе, исследования по выделению алкалоидов из растениях безвременников, выращиваемых в Средней Азии, и модификации алкалоидов глубоко не изучены.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения. Диссертация выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Термезского государственного университета: Ф-7-29 «Алкалоиды растений *Colchicum L.* в Центральной Азии и их исследование» (2012-2016).

Целью исследования является выделение гомопропорфиновых и гомоапорфиновых оснований из растений *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii*, *Merendera robusta*, произрастающих в Средней Азии, определение их структуры, разработка методов синтеза производных коламина и аминоколхамина содержащие третичные связи.

Задачи исследования:

выделение суммы гомопропорфиновых и гомоапорфиновых оснований из растений *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* и *Merendera robusta*, произрастающих в Средней Азии и их взаимное разделение хроматографическими методами;

определение зависимости качественного и количественного состава гомопрорфиновых и гомоапорфиновых оснований в растениях от типа, органов и участков роста растений;

определение структуры и конфигурации алкалоидов в составе растений *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* и *Merendera robusta* физико-химическими и спектральными методами (УБ, ИК, масс- и ^1H , ^{13}C ЯМР);

установление структуры выделенных новых гомопрорфиновых и гомоапорфиновых оснований химическими (частичный синтез), физико-химическими и спектральными методами;

определение влияние температуры, соотношения реагентов и других факторов на синтез сложных эфиров колхамина и аминоколхамина с карбинолами;

практическое применение разработанных методов выделения гомопрорфиновых и гомоапорфиновых оснований из растений, метода модификации выделенных алкалоидов, а также новых синтезированных оснований.

Объектами исследования являются растения *Colchicum kesselringii*, *Colchicum luteum baker* и *Merendera robusta*, нейтральные, основные алкалоиды и их производные, производные колхамина - сложные эфиры и карбинолы с ацетиленовой связью, 12-деметилрегеколин, лутергин, лутергинин, лутеидин, 12-деметилрегелинон, 12-деметилрегелин и их производные, а также полученные продукты синтеза на их основе.

Предметом исследования являются экстракция и выделение алкалоидов из растений, определение их структуры и конфигурации, их химическая модификация.

Методы исследования. В качестве методов исследования использованы органический синтез, УФ, ИК, ЯМР, ПМР спектроскопия, масс-спектрометрия, тонслойная, колоночная хроматография, а также химическая модификация алкалоидов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработан новый метод отделения алкалоидов из растений рода *Colchicum*, содержащих алкалоиды, с помощью 3% -ного раствора уксусной кислоты;

впервые выделено 45 алкалоидов из растений *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* и *Merendera robusta*, 11 из них определены новыми основаниями;

установлено строение и конфигурация выделенных новых алкалоидов с помощью современных химических и спектральных методов исследования;

определено, что основания регеколхина, 12-деметиллутеина и крокиамина относятся к группе гомопрорфиновых, основания меробустина, меробустинина и оксиметилата мерендерина относятся к группе гомоапорфиновых алкалоидов;

впервые выделен из растений гомопрорфиновый аналог фенантреновых алкалоидов - крокиамин.

впервые синтезированы 14 производные колхамина и аминоколхамина с тройной связью и установлено их строение с помощью спектральных методов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны методы получения 12 новых оснований в результате исследования гомопрорпориновых и гомоапорпориновых оснований, синтеза и модификации их производных;

определено снижение токсичности и антимикотических свойств колхамина при гидролизировании метоксильной группы трополонового кольца;

получены малотоксичные производные коламина, аминоколхамина и их пропаргилового спирта, которые показали высокую активность против рака кожи, желудка и пищевода;

разработаны способы получения количественных продуктов алкалоидов ряда трополонов, которые являются важным сырьем для синтетической органической и биоорганической химии, в относительно мягких условиях с использованием сложных эфиров метакриловой кислоты со спиртами содержащих третичные связи;

разработаны удобные методы получения продуктов реакции ацетилирования, метилирования, гидролиза и реакции восстановления по Киджнера имеющие практическое значение.

Достоверность результатов исследования обосновывается необходимой статистикой и повторяемостью результатов проведенных экспериментов и тем, что строения полученных соединений определены методом ПМР, ИК, масс-спектропии.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в результате выделения новых алкалоидов из растений, относящихся к роду *Colchicum* и *Merendera*, синтеза новых производных, содержащих метильные и ацетильные группы, изучение химических изменений выявило законы «структура - реакционная способность». Реакции, проводимые в ходе исследования, их механизмы объясняются тем, что они могут быть использованы при изучении теоретической органической химии, алкалоидов трополонов, их аналогов содержащих троичных связей, а также в исследовательской работе.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанным методом экстракции из растений рода *Colchicum* и *Merendera* выделено 45 гомоапропорпориновых и гомоапорпориновых алкалоидов, 11 из которых являются новыми, синтез 14 производных коламина и аминоколхамина со сложной эфирной группой и ацетиленкарбинольной связью, разработка эффективных методов получения продуктов реакции, имеющих практическое значение, служат для получить противоопухолевые препараты на основе веществ с высокой активностью в отношении рака кожи, желудка и пищевода, идентифицированных среди полученных соединений.

Внедрение результатов исследования. По результатам исследований выделенных алкалоидов, структуры и биологической активности их продуктов:

полученные результаты по выделению, модификации алкалоидов растений *Colchicum* и *Merendera*, определению их структуры физико-химическими методами, использовались в 4 зарубежных журналах с высоким импакт-фактором (IF) для синтеза, определения структуры и физико-химического анализа новых соединений этого класса (*Chemistry of Natural Compounds*, 2003, 39(2):212-214, ISI, Scopus, JCR IF=1,029; *Tetrahedron*, 2011, 67(3):569-575, ISI, Scopus, JCR IF=2,233; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2014, 14(2):274-289, ISI, Scopus, JCR IF=3,108;). В результате удалось осуществить направленный синтез алкалоидов гомопрорпорфинового и гомоапорфинового ряда, конденсированных с бензольным и трополоновым кольцами;

полученные производные колхамина и аминоколхамина с пропаргиловым спиртом были использованы при разработке новых противоопухолевых препаратов в проекте ОТ-А-10-2 «Разработка и производство противораковых препаратов на основе некоторых алкалоидов» (2017-2019 гг) (Министерство высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан) Справка № 89-03-527 от 06.02.2020 г.). Результатом стала разработка препарата против рака кожи на основе синтетических производных алкалоидов и водорастворимой ацетилцеллюлозы;

метод выделения алкалоидов из растения *Colchicum luteum baker*, которое относится к семейству безвременников, произрастающих в Средней Азии, внедрен на узбекско-индийском совместном предприятии в ООО «NOVA PHARM». (Справка узбекско-индийского СП в форме ООО «NOVA PHARM» № 056 от 20 июля 2020 г.). В результате растение *Colchicum luteum baker*, которое принадлежит к семейству безвременников, произрастающих в Средней Азии, позволило выделить и обосновать сумму алкалоидов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящих исследований докладывались и обсуждались в 12 научно-практических конференциях, в том числе в 8 международных и в 4 республиканских.

Опубликованность результатов. По материалам диссертационной работы опубликовано 32 научных работ, в том числе 1 монография, 9 статей в международных и 3 в республиканском журнале рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских (DSc) диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 175 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объекты и предмет

исследования, приведено в соответствии исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснованы достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Алкалоиды растений Colchicum L и Merendera robusta**» проводится обзор литературы. Анализируются современные данные по выделению, строению и модификации алкалоидов.

В второй главе диссертации «**Выделение алкалоидов из растений Colchicum L и Merendera robusta**» проводимые исследования двух видов растений показало, что в зависимости от места произрастания содержание и состав фракции сильных оснований в них несколько меняется.

Таблица 1

Содержание алкалоидов в безвременнике и мерендере

Место произрастания	Масса сырья (кг)	Фракции алкалоидов, г					Сумма алкалоидов, г
		Нейтральная	Фенольная	Кислая	Основная	Фенольная основная	
4. Безвременник кессельринга							
Сырдарьинская обл.	10	0,14	0,02		0,07	0,41	0,65
Сурхандарьинская обл.	1,4	0,13	0,02	0,03	0,17	0,10	0,45
Республика Таджикистан, Хисарский район	1,1	0,15	0,014	0,016	0,134	0,50	0,68
5. Безвременник жёлтый							
Сурхандарьинская обл.	1,02	0,105	0,105	0,105	0,22	0,18	1,63
Кашкадарьинская обл.	8,5	0,17	0,04	0,02	0,24	0,04	0,51
Республика Таджикистан, Хисарский район	0,4	0,99	0,13	0,05	0,29	0,12	1,58
6. Мерендера крупная							
Ашгабатская обл.	1,0	0,17	0,02	0,03	0,12	0,07	0,41
Сурхандарьинская обл.	3,1	0,12	0,08	0,01	0,08	0,06	0,35
	2,3	0,08	0,06		0,07	0,08	0,28

Так, из безвременника кессельринга, произрастающего в левобережье средней долины р.Сыр-Дарьи выделены гомопрорапорфиновые основания с аксиально ориентированной гидроксильной группой в кольце (кессельрингин, регбламин, регеколин, регелинон и др.), а из долины р.Чирчик - с экваториально ориентированной гидроксильной группой (лутеин, регелинин, изорегеколин и др.). В мерендере крупной сильное

различие качественного состава фракция оснований выявлено между растениями, собранными в Ашхабадской и Бухарской областях (табл.1).

Из приведенного следует, что для полного представления о количественном содержании и качественном составе суммы алкалоидов, выбора сырья для получения определенного практически важного алкалоида необходимо изучать растения из различных ареалов произрастания. Исследованные нами растения являются потенциальными источниками противоопухолевых алкалоидов колхамина, колхицина и фармакологически мало изученных гомопрорпорфиновых и гомоапорфиновых оснований.

В третьей главе диссертации «**Модификация и строения выделенных алкалоидов**» приведены результаты исследование качественного состава фракций алкалоидов и индивидуальность соединений.

Таблица 2

Алкалоиды из изученных видов растений

№	Соединения	Состав	Т.пл. ⁰ С	/α _D	C.kesselringii	M.robusta
1	Колхицин	C ₂₂ H ₂₅ O ₆ N	155-157	-121	+	+
2	β-Люмиколхицин	C ₂₂ H ₂₅ O ₆ N	184-185	+308	+	+
3	Крокифлорин	C ₂₂ H ₂₇ O ₅ N	209-210	-255	+	-
4	3-Деметилколхицин	C ₂₁ H ₂₃ O ₆ N	276-278	-263	+	+
5	Колхицеин	C ₂₁ H ₂₃ O ₆ N	175-177	-236	+	+
6	3,10-Дидеметилколхицин	C ₂₀ H ₂₁ O ₆ N	259-261	-230	+	
7	2-деметил- β-Люмиколхицин	C ₂₁ H ₂₃ O ₆ N	235-237	+294	+	+
8	Кессельрингин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	197-198	+53	+	-
9	Лутеин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	228-229	+93	+	-
10	Регелин	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N	199-200	+93	+	-
11	Регеламин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	224-226	+33	+	-
12	Йолантамин	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N	215-216	+112	+	-
13	Колхамин	C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N	184-186	-127	-	+
14	Колхамеин	C ₂₀ H ₂₃ O ₅ N	133-135	-211	-	+
15	2-Деметилколхамин	C ₂₀ H ₂₃ O ₅ N	136-138	-120	-	+
16	Регеколин	C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	312-314	+53	+	-
17	Изорегеколин	C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	285-287		+	-
18	Регелинон	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N	316-317		+	-
19	Изорегелинон	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N	321-323		+	-
20	Регелинин	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N	253-254	+46	+	-
21	Мерендерин	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N	229-230	+105	-	+
22	Регеколхин	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	230-231	+36	+	-
23	12-Деметиллутеин	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N	177-178		+	-
24	Крокиамин йодметилат	C ₂₂ H ₃₃ O ₄ N ⁺ J ⁻	229-230		+	-
25	Меробустин	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N	241-242	+76	-	+
26	Меробустинин	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N	216-218	+42	-	+
27	Мерендерин оксиметилат	C ₂₂ H ₂₈ O ₅ N ⁺ OH ⁻	-		-	+

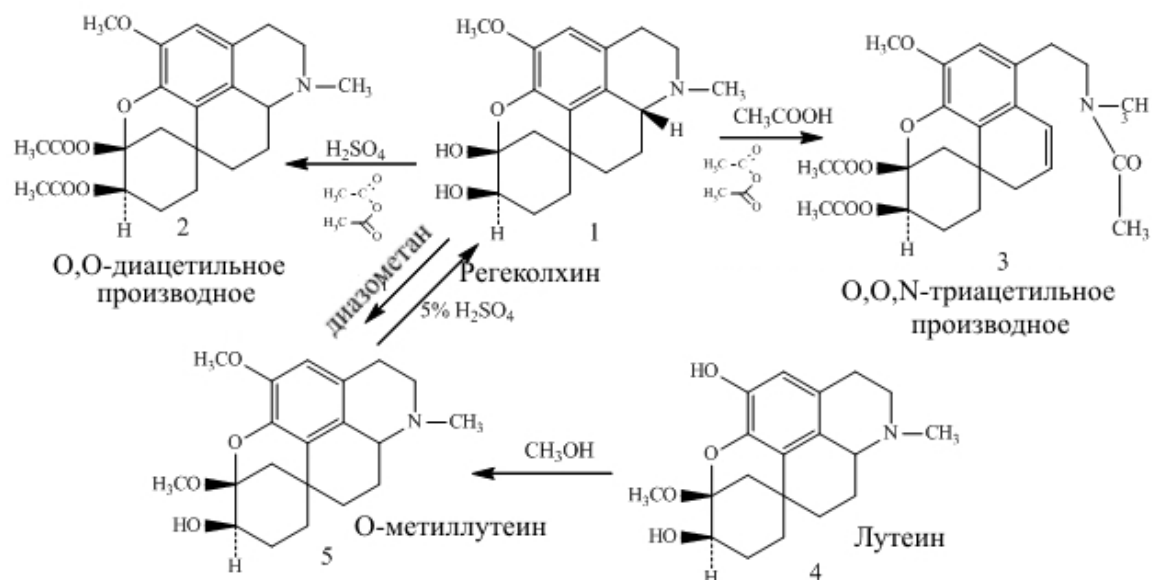
Регеколхин (1) имеет состав $C_{19}H_{25}O_4N$, т.пл. 230-231° и $[\alpha]_D +36$. В УФ-спектре его проявляются максимумы поглощения при 214 и 287 нм, в ИК-спектре - полосы поглощения бензольного кольца (1595 см^{-1}), метиленовых и гидроксильных групп ($1475, 3500\text{ см}^{-1}$).

В ПМР-спектре основания (рис.1) проявляются сигналами ароматического протона Н-3 ($1H, \delta, 6,45$ м.д.), метоксильной группы бензольного кольца ($3H, \delta, 3,75$ м.д.) и N-метильной группы ($3H, \delta, 2,36$ м.д.). Масс-спектр его содержит пики ионов с m/z 331 (M^+ , 46%) 330 ($M-1$)⁺ (100%), 270, 244.

Реакцией ацетилирования основания уксусным ангидридом в присутствии концентрированной серной кислоты получено O,O-диацетильное производное (1, схема 1), что подтверждается присутствием в его ИК-спектре полос поглощений при 1750 и 1740 см^{-1} , а в ПМР-спектре - появлением трехпротонных синглетных сигналов с хим. сдвигами 2,02 и 2,00 м.д.

Схема 1

Строения и превращения регеколхина



При действии уксусного ангидрида и безводного уксуснокислого натрия регеколхин образует O,O,N - триацетильное производное (3); в ИК - спектре его проявляются полосы поглощения двух O,O,N-ацетильных (1750 см^{-1}) и одной N-ацетильной группы (1650 см^{-1}).

По значениям сигналов ароматических протонов и протонов метильных групп, а также триплетный характер сигнала геминального протона Н-11, смещенного в слабое поле ($4,90$ м.д.) в ПМР-спектре диацетилрегеколхина, свидетельствуют о близости его строения к алкалоидам ряда лутеина. Это было подтверждено частичным синтезом регеколхина из лутеина (4): последний, действием диазометана превратили в O-метильное производное (5), которое при гидролизе в 5% ной серной кислоте образовало вещество, хроматографически идентичное с регеколхином.

Таким образом, регеколхин имеет строение 11,12-дигидрокси-2-метокси-1,12-оксагексагидрогетеропорфина с экваториально ориентированной гидроксильной группой в кольце D (I). По положительному знаку удельного вращения и корреляции с лутеином для него при C-6a атоме соответствует R-конфигурация.

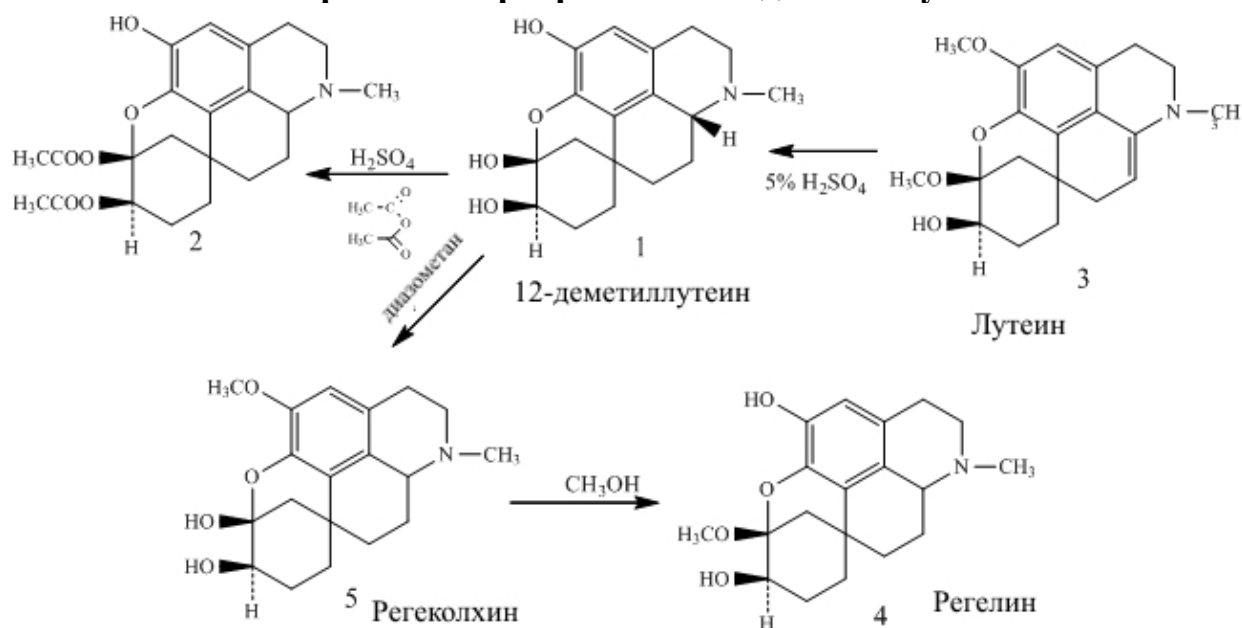
12-Деметиллутеин (6) состава $C_{18}H_{23}O_4N$ имеет т.пл. 177-178°C. В ИК - спектре его присутствуют полосы поглощения бензольного кольца, метиленовых и гидроксильных групп ($1470, 1595, 3460 \text{ см}^{-1}$). В масс-спектре проявляются пики ионов с m/z 317 (M^+ , 42%), 316 ($M-I)^+(100\%)$, 299 ($M-18)^+$, 298 ($M-19)^+$, 274 ($M-43)^+$.

В ПМР-спектре основания присутствуют сигналы ароматического протона H-3 (1H, c, 6,50 м.д.) и N-метильной группы (3H, c 2,35 м.д.).

По приведенным спектральным данным это соединение также было отнесено к группе гетеропорфиновых оснований со спироциклогексанолевым кольцом. Отсутствие сигналов от протонов метоксильных групп в ПМР-спектре дало возможность предположить, что кислородсодержащие функциональные группы основания, как и в известном алкалоиде кессельридине, находятся в виде гидроксильных групп. Для подтверждения этого проводили реакцию ацетилирования основания. При этом выделили соединение, в ПМР-спектре которого проявляются трехпротонные синглеты при 2,00 и 2,02 м.д., соответствующие двум O-ацетильным группам. Сохранение фенольной гидроксильной группы в диацетильном производном основания было определено по растворимости его в разбавленных щелочах.

Схема 2

Строение и превращение 12-деметиллутеина



В низкопольной области ПМР-спектра основания проявляется индивидуальный однопротонный сигнал при 3,68 м.д., который в спектре диацетильного производного сильно смещается в слабое поле, проявляясь при 4,86 м.д. Это можно объяснить влиянием на этот протон геминальной

гидроксильной группы в самом основании и О-ацетильной группы - в диацетильном производном. Дуплет-дуплетное расщепление сигнала этого протона с двумя константами спин-спинового взаимодействия с $J=11,0$ и $5,5$ Гц указывает на его аксиальное расположение при С-11 в кольце D и нахождение рядом с одной метиленовой группой. Из приведенных данных диацетильному производному основанию соответствует строение 2 (схема 2).

Строение 7 для диацетильного производного основания соответствует также из следующих данных: при метилировании основания диазометаном выделено О-метильное производное, идентифицированное с регеколхином (I), превращенным далее реакцией метанолиза в регелинин (5). Строение основания как 2,11,12-тригидрокси-1,12-оксагексагидрогетеропропорфина (6) окончательно установлено частичным синтезом его из лутеина (4) - кислотным гидролизом последнего.

Схема 3



Крокиамин (8) выделен в виде йодметилата, который имеет состав $C_{22}H_{33}O_4N^+J^-$ т.пл. $229-230^\circ$ и $[\alpha]_D^{20} +29^\circ$. В ИК-спектре его имеются полосы поглощения бензольного кольца (1600 см^{-1}), метиленовых и метоксильных групп ($2975-2860$, $1490-1450\text{ см}^{-1}$) и гидроксильной группы (3530 , 1095 см^{-1}). В ПМР-спектре (в CD_3OD рис.5) проявляются сигналы трех N-метильных групп в виде девятипротонного синглета (3,22 м.д.), двух метоксильных групп, расположенных в алициклическом (3,37 м.д.) к ароматическом (3,80 м.д.) кольцах.

В слабopольной области спектра проявляются сигналы трех одиночных протонов: H-3 ароматического кольца (6,80 м.д., с, 1H) и двух олефиновых протонов, образующих АВ-систему - H_α (5,90 м.д., м, 1H) и H_β (6,55 м.д., д, 1H) кольца В, свидетельствующие о присутствии в соединении олефиновой связи.

Исходя из вышеприведенных данных для основания было предположено строение 8, а для его йодметилата - 9 (схема 3).

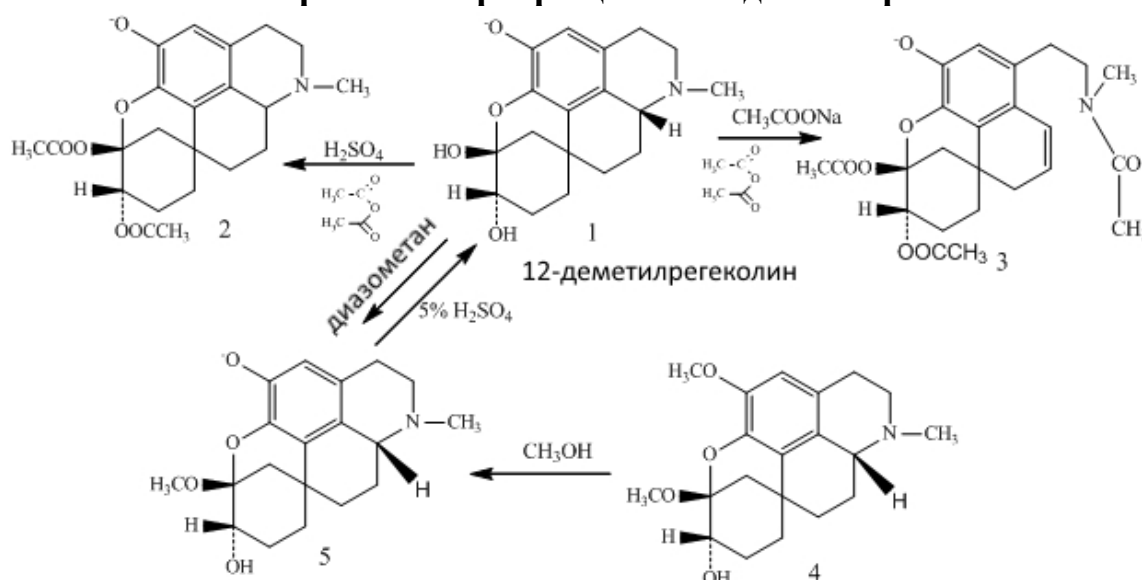
При нагревании в разбавленной кислоте одна из оксиметильных групп соединения, расположенная в алициклическом кольце, гидролизуется. Это позволяло предположить, что она, как и в сопутствующих гомопрорапорфиновых алкалоидах имеет кетальный характер. Присутствие же в йодметилата триацетиламинного фрагмента указывало на наличие в исходном основании диметиламино группы и ациклический характер основания.

В связи с тем, что крокиамин по строению близок к метиловому эфиру *n*-метилкессельрингина с раскрытым кольцом, изучены пути частичного синтеза его из кессельрингина. При действии на это соединение йодистым метилом в присутствии углекислого калия в растворе метанола образуется йодметилат *O*-метилкессельрингина (12). При действии влажной окиси серебра последний превращается в четвертичное основание, которое оказалось термически устойчивым и при нагревания не распадается в десооснование. При действии же йодистого метила оно вновь переходит в йодметилат. Поэтому изучены другие пути раскрытия гетероциклического кольца кессельрингина.

12-деметилрегеколин. Состав основания $C_{18}H_{14}O_4N$ имеет т. пл. 312-314 $^{\circ}C$, имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 248, 300 и 395 нм, в ИК- спектре – полосы поглощения гидроксильной группы (3240 cm^{-1}), карбонильной группы (1690 cm^{-1}) и C=C - связей бензольного кольца (1585 cm^{-1}).

Схема 4

Строение и превращения 12-деметилрегеколина



В ПМР-спектре основания (в CD_3OD) присутствуют резонансные сигналы протонов от одной метоксильной группы (6,70 м. д.) и одного геминального по отношению к гидроксильной группе протона (3,88 м. д.).

В масс-спектре 12-деметилрегеколина обнаруживаются пики ионов с m/e 341 (M^+ , 100%), 326, 298, 242, 241, 240, 228, 227, 213, 212, которые

являются азотсодержащими фрагментами. По спектральным данным 12-деметилрегеколин резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований, и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников. По спектральным данным соединение отнесли к группе гомопрорпорфиновых оснований, которые содержатся в ряде колхицинсодержащих растений семейства лилейных, в том числе и в безвременнике кессельринга.

12-деметилрегелин. Состав основания $C_{19}H_{25}O_4N$ имеет т. пл. 179-188 $^{\circ}C$, в УФ-спектре наблюдаются максимумы поглощения при 248, 300 и 395 нм, в ИК- спектре – полосы поглощения гидроксильной группы (3240 cm^{-1}), карбонильной группы (1690 cm^{-1}) и C=C-связей бензольного кольца (1585 cm^{-1}).

В ПМР-спектре основания проявляются сигналы ароматического протона Н-3 (1Н, с, 6,45 м.д.), метоксильной группы бензольного кольца (3Н, с, 3,75 м.д.) и N-метильной группы (3Н, с, 2,36 м.д.)

Схема 5



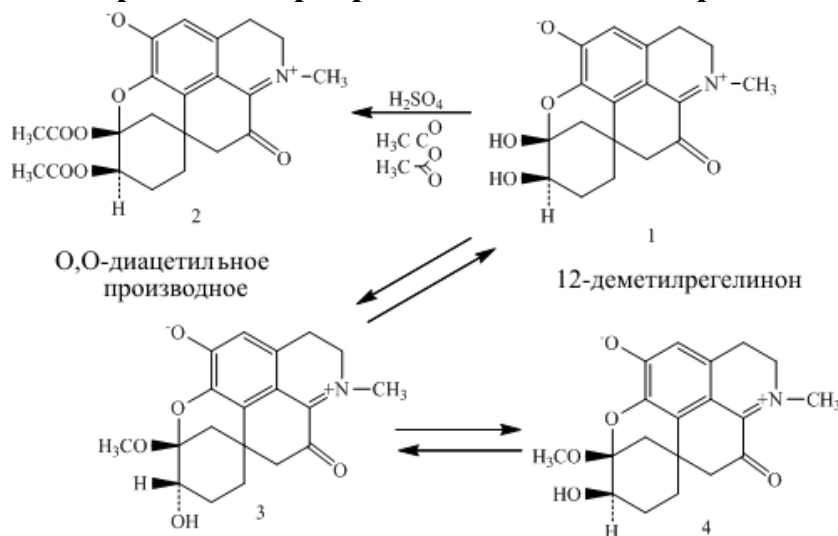
В масс – спектре 12-деметилрегелина обнаруживаются пики ионов с m/e 341 (M^+ , 100%), 326, 298, 242, 241, 240, 228, 227, 213, 212, которые являются азотсодержащими фрагментами. По спектральным данным, 12-деметилрегелин резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований, и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников. По спектральным данным соединение отнесли к группе гомопрорпорфиновых оснований, которые содержатся в ряде колхицинсодержащих растений семейства лилейных, в том числе и в безвременнике Кессельринга.

12- деметилрегелинон. Состав основания $C_{18}H_{16}O_5N$, имеет т.пл. 316-317 $^{\circ}C$, в УФ-спектре имеются максимумы поглощения при 235 и 273 нм, в ИК – спектре – полосы поглощения гидроксильной группы (3530-3535 cm^{-1}), карбонильной группы (1682 cm^{-1}) и C=C –связей бензольного кольца (1608 cm^{-1}).

В ПМР-спектре основания (в CF_3COOH) присутствуют резонансные сигналы протонов от одной метоксильной группы (3,78 м.д.) и одного геминального по отношению к гидроксильной группе протона (3,88 м.д.). В масс-спектре регелинона обнаруживаются пики ионов с m/e 327 (M^+ , 100%), 315,300, 272, 256, 244, 242, 228, 205, 202, которые являются азотсодержащими фрагментами. По спектральными данным 12-деметилрегелинон резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и не удалось отнести его к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников.

Схема 6

Строение и превращение 12-деметилрегелинона



Лутергин. Состав основания $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$, имеет т.пл. 234-236⁰С, в УФ - спектре наблюдаются максимумы поглощения при 233 и 272 нм. В щелочных растворах максимумы поглощения претерпевают батохромный сдвиг (на 8 нм), что указывает на наличие в основании фенольной гидроксильной группы. Цветная реакция с хлорным железом подтверждает данные УФ - спектра. В ИК - спектре основания присутствуют полосы поглощения при 1679, 1670, 1617, 1603 и 3540 см^{-1} , свидетельствующие о присутствии ароматического кольца, еноновой группировки и гидроксильной группы. В масс-спектре основания имеют пики основных ионов с m/z 328 (M^+ 39 %), 313,302, 285 (M^- 41%), 257, 240, 232 (M^+ 49, 100%), 230, 216, 182 и 180.

ПМР-спектр свидетельствует о наличии в нем N-метильной группы (2,37 м.д.), одной O-метильной группы, расположенной в ароматическом кольце (3,78 м.д.) и у двойной связи (3,51 м.д.) протонов одной гидроксильной группы (6,08 м.д.) ароматического и олефинового протонов (однопротонные синглеты при 6,6 и 5,79 м.д.).

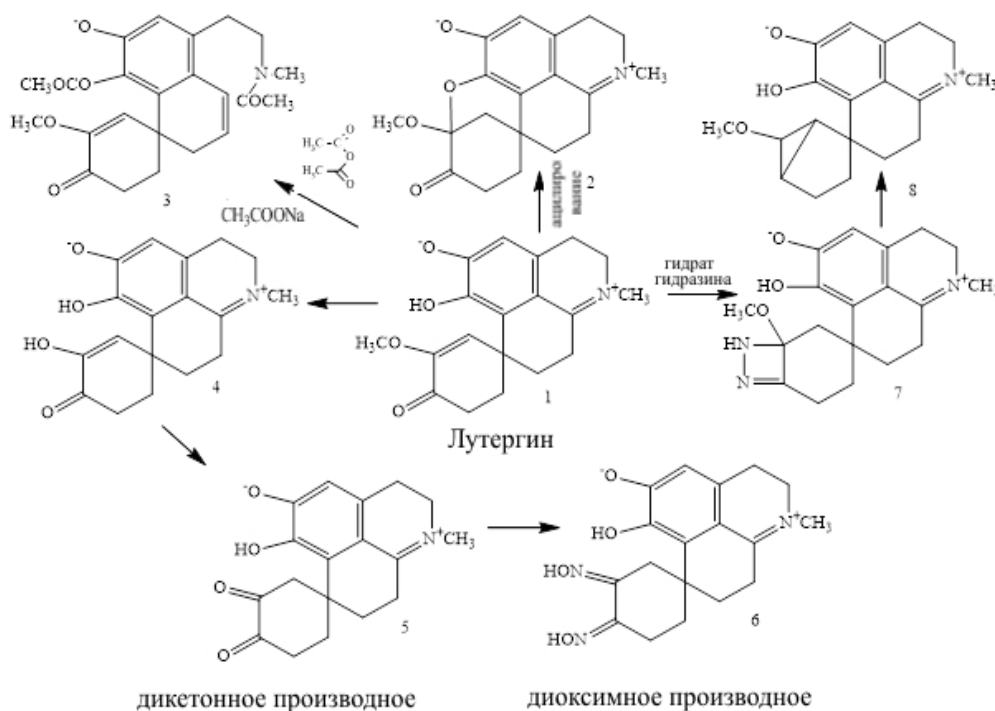
По спектральными данным лутергин резко отличается от ранее известных изохинолиновых оснований и его не удалось отнести к одной из рассмотренных нами групп веществ безвременников.

Лутергинин имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 230 и 272 нм. В щелочных растворах максимумы поглощения претерпевают батохромный сдвиг (на 8 нм), что указывает на наличие в основании

фенольной гидроксильной группы. Цветная реакция с хлорным железом подтверждает данные УФ - спектра. В ИК – спектре основания присутствуют полосы поглощения при 1677, 1667, 1616, 1601 и 3535-3540 см⁻¹, свидетельствующие о присутствии ароматического кольца, еноновой группировки и гидроксильной группы. В масс-спектре основания имеются пики основных ионов с m/z 329 (M+ 37 %), 314,304, 286 (M-40%), 258, 242, 233 (M+ 49, 100%), 231, 217, 182 и 180.

Схема 7

Строение и превращения лутергина



ПМР-спектр свидетельствует о наличии в нем N-метильной группы (2,37 м.д.), одной O-метильной группы, расположенной в ароматическом кольце (3,78 м.д.) и у олефиновой двойной связи (3,51 м.д.), протонов двух гидроксильных групп (6,08 м.д.) ароматического и олефинового протонов (однопротонные синглеты при 6,6 и 5,79 м.д.). Лутергинин представляет третичное основание, но также деметилирован положение с C₂. Менее вероятной альтернативной структурой является изомер с двойной связью положение C₇-C₈.

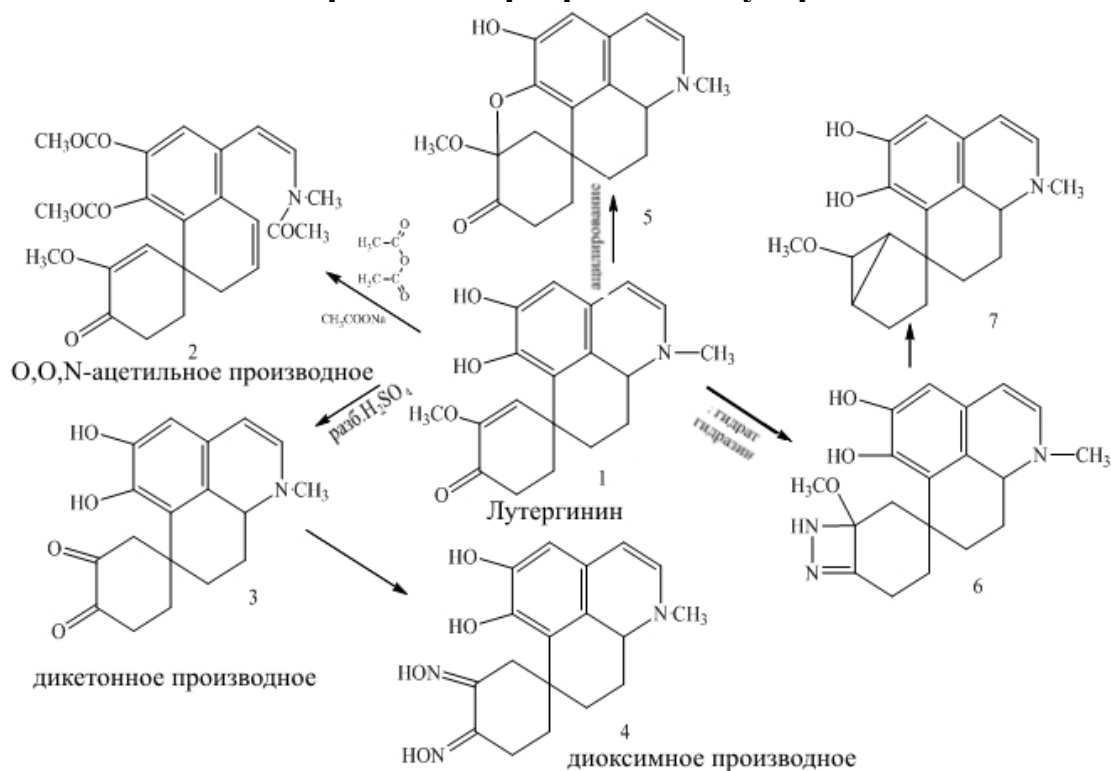
По спектральным данным лутергинин отнесли к группе гомопрорпорфиновых оснований, которые содержатся в ряде колхицин содержащих растений семейства лилейных, в том числе и в *Colchicum luteum*.

При установлении строения лутергинина изучали его различные спектральные данные и многочисленные химические превращения. Наиболее важными из них можно считать следующие (схема 8.): при действии уксусного ангидрида и уксусно кислого натрия из основания получено O,N-диацетильное производное (2), свидетельствующее о присутствии в нем гидроксильной группы и тетрагидроизохинолиновой ядра. Нагревание лутергинина в кислых растворах приводило к образованию α-дикетона(3), строение которого подтверждено получением диоксима (4). При реакции

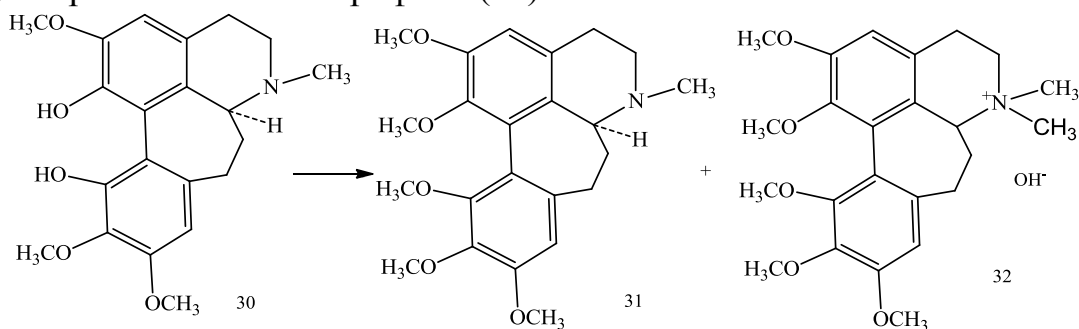
ацетализации основания получен кеталь (5). Восстановление лутергина гидразин гидратом (по Кижнеру) приводит к пиразалиновому производному (6), претерпевающее каталитическое разложение с превращением в соединение, содержащее в своей структуре циклопропановое кольцо (7).

Схема 8

Строение и превращения лутергина



По спектральным данным меробустин был отнесен к группе гомоапорфиновых алкалоидов лилейных. Наибольшая интенсивность в масс-спектре пика иона $(M-17)^+$ и проявление сигналов всех метоксильных групп в относительно слабом поле спектра основания исключают для них положения 1 и 12. При метилировании диазометаном основание образует O,O-диметильное производное, идентифицированное с O-метилкрейзигином (31). Следовательно, гидроксильные группы в меробустине находятся в положениях 1 и 12, и для него соответствует строение 1,12-дигидрокси-2,10,11-триметоксигомоапрофина (30).



Таким образом, меробустин является энантимером алкалоида СС-24, выделенного из *Colchicum cornigerum*.

В водном маточнике О-метилкрейзигина, после экстракции хлороформом, обнаружено присутствие четвертичного основания О-метилкрейзигина (32).

Меробустинин (33) состава $C_{21}H_{25}O_5N$, т.пл. 216-218⁰ и $[\alpha]_D^{+42}$, по УФ-спектру, с максимумами поглощения при 258 и 292 нм, близок к мерендерину и меробустину. В ПМР-спектре его (рис.8) присутствуют сигналы протонов N-метильной группы (3H,с, 2,38 м.д.), трех метоксильных групп (3Hx3,сс, 6,68 и 6,55 м.д., H-3 и H-9). Сигналы двух метоксильных групп, смешанных в относительно сильное поле спектра (3,60 и 3,52 м.д.) свидетельствуют о нахождении их в положениях 1 и 12. Замещение положения 1 метоксильной группой подтверждается также масс-спектром алкалоида, в котором проявляются пики ионов с m/z 371(M⁺), 356 (M-15)⁺, 354 (M-17)⁺ и (M-31)⁺, причем последний из них является наиболее интенсивным.

Ввиду того, что меробустин и меробустинин являются правовращающими гомоапорфиновыми алкалоидами, им соответствует абсолютная S-конфигурация.

Оксиметилат мерендерина (35) состава $C_{22}H_{28}O_5N^+OH^-$, имеет в УФ-спектре максимумы поглощения при 260 и 294 нм. В ИК-спектре его присутствуют полосы бензольного кольца, метиленовых и гидроксильных групп (1460, 1600, 3460-3600 см⁻¹). В ПМР-спектре его (рис. 9) проявляются сигналы двух ароматических протонов – H-3 и H-9 (1Hx2, сс, 6,70 и 6,65 м.д.), гидроксильной группы (6,16 м.д.), группы (6,16 м.д.), трех метоксильных групп (6H, с, 3,88 м.д. и 3H,с, 3,67 м.д.) и двух N-метильных групп (3Hx2, сс, 3,30 и 3,43 м.д.).

По спектральным данным соединение было отнесено к группе гомоапорфиновых оснований. Замещение аминогруппы двумя метильными группами, сигналы которых смещены в слабое поле, позволило сделать заключение, что атом азота в нем имеет четвертичный характер. Поэтому действием diazometana как на это соединение, так и мерендерина (36) получили их диметилвые эфиры (32), которые оказались идентичными. Таким образом, для выделенного из растения соответствуют строение оксиметилата мерендерина (35).

Сопоставление хроматографической подвижности и ПМР-спектров этого основания и йодметилата мерендерина (37, схема 9) показало тождественность этих данных для обоих соединений. Однако, первое из них, показывало отрицательную реакцию на содержание галоида.

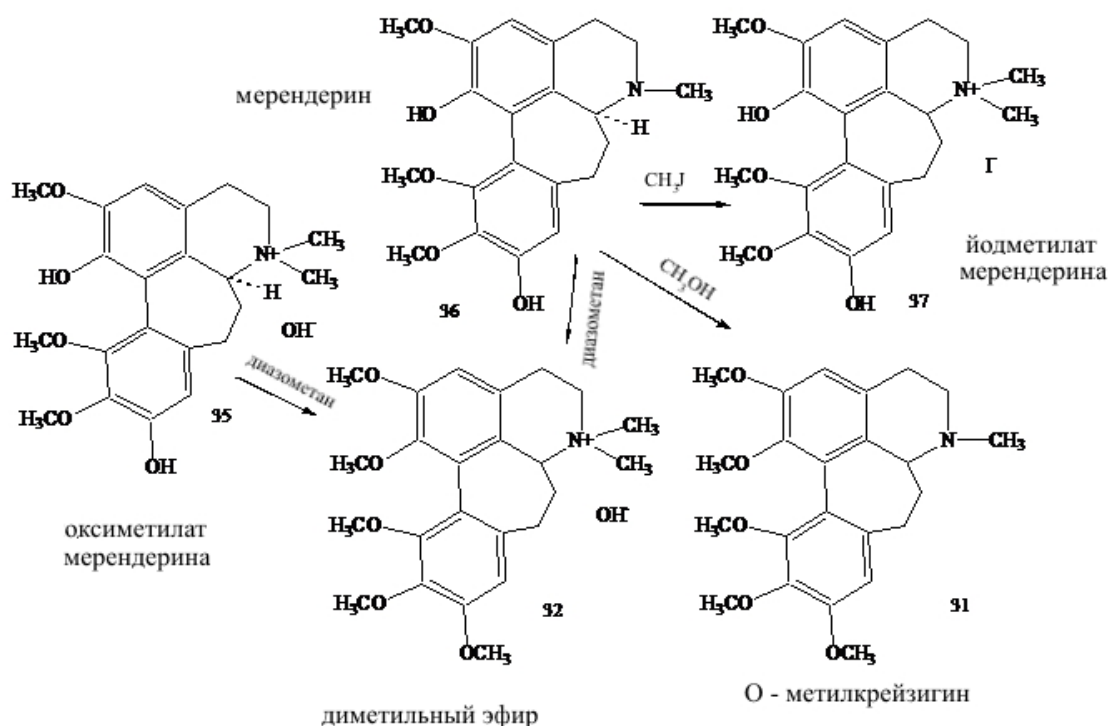
Меробустин (30) и меробустинин (33)

Метилирование меробустина в О-метилкрейзигин (31). К раствору 0,02 г основания в 3 мл метанола при взбалтывании прибавляли насыщенный раствор diazometana в н-гексане. После окончания реакции растворитель отгоняли и остаток распределяли между небольшими объемами воды и хлороформа. Далее, обрабатывая обычным способом, из хлороформной части выделяли О-метилкрейзигин, идентифицировали подлинными образцами, полученными из мерендерина.

ПМР-спектр (м.д.): 6,58; 6,45 (1Hx2, cc, H-3 H-9), 3,85 (6H), 3,83; 3,58 3,50 (3H, cc) – 5OCH₃, 2,35 (3H,с, N-CH₃).

Схема 9

Строение оксиметилата мерендерина



О,О-Диацетилмеробустинин (34). К раствору 0,02 основания в 1 мл уксусного ангидрида прибавляли одну каплю концентрированной серной кислоты. После окончания реакции избыток уксусного ангидрида упаривали в вакууме, с прибавлением метанола и остаток растворяли в воде. Водный раствор подщелачивали аммиаком и продукт реакции извлекали хлороформом. Выделили О,О-диацетилмеробустинин.

ИК-спектр: 1740 см^{-1} ($2\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

ПМР-спектр: 3,82; 3,58; 3,48 (3Hx3, cc, $3\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 2,00 (3Hx2, cc, $2\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 2,40 (3H,с, N-CH₃), 6,76 и 6,58 (1Hx2, cc, H-3, H-9) м.д.

Масс-спектр: m/z 455 (M^+).

Оксиметилат мерендерина (35)

Йодметилат мерендерина (37) получали нагреванием 2 часа 3 мл метанольного раствора 0,10 г мерендерина (36) с избыточным количеством йодистого метила. R_f 0,65 (мерендерин с R_f 0,75 в системе 1).

Оксиметилат мерендерина (35). 0,07 г йодметилата мерендерина в 3 мл метанола обрабатывали свежееосажденной окисью серебра, полученной из 0,10 г нитрата серебра и 0,04 г едкого кали. Полученное соединение по значению R_f и ПМР-спектру идентично с природным оксиметилатом мерендерина. ПМР-спектр (м.д.): 6,70; 6,65 (1Hx2, cc, H-3 H-9), 6,16 (2OH), 3,88 (6H), 3,67 (3H), 3,43 (3H) и 3,30 (3H)– cc, $3\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $2\text{N}-\text{C}-\text{H}_3$

Метилирование оксиметилата мерендерина в оксиметилат О-метилкрейзигина (32) осуществляли в растворе метанола диазометаном в н-гексане, вышеописанным способом. Выделили соединение, идентичное по

значению R_f с оксиметилатом О-метилкрейзигина, полученное действием диазометана на мерендерин.

Новые производные колхамина с ацетиленовой связью

Реакцию конденсации колхамина с ацетиленовыми соединениями проводили по Манниху в эквимолекулярных соотношениях реагентов. Основное исходное соединение - колхамин (38) для проведенных синтезов был выделен из растений желтого безвременника (*Colchicum luteum*) произрастающего в Сурхандаринском области. В результате синтезированы 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) овые эфиры метакриловой (49) и α -фенил- β -цианакриловой (51) кислот, 4-(колхамино-N/1,1-диметилбутин-2-иловый) и 4-(колхамино- N /1,1-метилэтилбутин-2-иловый) эфиры метакриловой кислоты (53 и 54), 4-(колхамино-N/2 -метил-5 -пропин-1)-пиридин (55), 4-(колхамино-N/1,1-диметилбутин-2)карбинол (56), 4-(колхамино -N /1,1-метилэтилбутин-2)карбинол (57), 4-(колхамино- N /1-пропилбу тин-2)карбинол (58) и 4-(колхамино- N /пропенил-1-бутин-2)карбинол (59). Синтезированы также два производных аминоколхамина - 4-(аминоколхамино-и-бутин-2-ил)овые эфиры метакриловой, (50) и α -фенил- β -цианакриловой (52) кислот (табл.3).

При гидролизе сложных эфиров 49 и 51 из них образуется 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) -овый спирт 60.

Полученные соединения представляют светло-желтого цвета порошки с близкими между собой значениями $-R_f$. В то же время по хроматографической подвижности они сильно отличаются от исходных колхамина и аминоколхамина, имея высокие значения R_f .

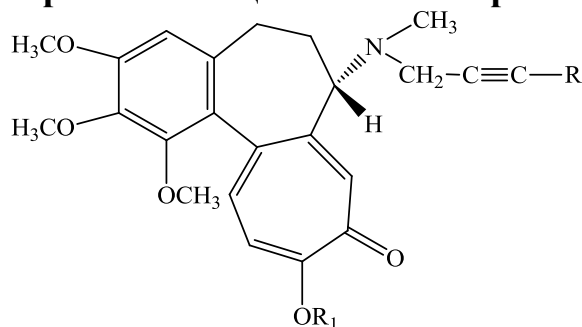
Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК- и ПМР-спектров; в ИК-спектрах соединений со сложноэфирной группировкой (49-54) проявляются полосы поглощения карбонильной группы ($1735-1730 \text{ см}^{-1}$), а в спектрах карбинолов (56-59) - гидроксильной группы ($3400-3450 \text{ см}^{-1}$). Колхаминовый и аминоколхаминовый фрагменты синтезированных соединений в ПМР-спектрах существенно не различаются: сигналы и-группы проявляются при 2,20-2,22 м.д., метоксильных групп - 3,56-3,60 (при С-1) и 3,82-3,85 м.д. (при С-2, С-3 и С-10), протона Н-4 - при 6,44-6,51 м.д., Н-8 - 7,90-7,96 м.д., Н-11- 6,68-6,75 м.д. и Н-12 - 7,17-7,22 м.д.

Характерным для всех ацетиленовых производных является присутствие в их ПМР-спектрах двухпротонного дублета от мостиковой $\text{N}-\text{CH}_2$ -группы, который проявляется в области 3,32-3,38 м.д. Мостиковая же OCH_2 группа, имеющаяся в соединениях 49-52, образует узкий двухпротонный дублет в области 4,53-4,70 м.д.

Сигналы С-алкильных групп проявляются в наиболее сильном поле спектра (1,4-2,0 м.д.) и легко расшифровываются. Олефиновые протоны метакриловых эфиров резонируют при 5,98 м.д. (цис-) и 5,48 м.д. (транс-протоны). Наиболее сложны спектры колхамина и аминоколхамина с пропаргиловым эфиром α -фенил- β -цианакриловой кислоты (51, 52), в которых сигналы протонов двух бензольных колец перекрываются.

Таблица 3

Синтезированные ацетиленовые производные



R	R ₁	R	R ₁
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 49$	OCH ₃		OCH ₃
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 50$	NH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad 56$	OCH ₃
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad 51$	OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad 57$	OCH ₃
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN} \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad 52$	NH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \quad 58$	OCH ₃
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \parallel \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 53$	OCH ₃	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} \quad 59$	OCH ₃
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \quad \parallel \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 54$	OCH ₃	$-\text{CH}_2-\text{OH} \quad 60$	OCH ₃

В четвертой главе диссертации под названием «**Физиологические свойства и практическое применение выделенных алкалоидов**» приводятся результаты исследования физиологических свойств изученных алкалоидов. Гомоморфиновые, гомоапорфиновые и гомопроеапорфиновые соединения лилейных, вероятно, по физиологическому действию близки к алкалоидам группы морфина, апорфина и проапорфина. Как известно, морфиновые и апорфиновые алкалоиды изучены фармакологически достаточно подробно и широко применяются в медицине. Проеапорфиновые основания практически не исследованы. Установлено, что N-метилкротспарин обладает гипотензивной активностью, глазиовин - психофармакологическими свойствами. Кротонозин, пронуциферин и их

йодметилаты ингибируют холинэстеразу, блокируют нервно-мышечную активность проявляя местное анестезирующее действие. Производные I-фенилэтилтетрагидроизохинолина являются слабыми анальгетиками.

Установлено, что кессельрингин является малотоксичным соединением (LD_{50} 380). Основание усиливает и удлиняет действие снотворных и наркотических средств, вызывает понижение болевой чувствительности, обнаруживая анальгезирующее действие. Кроме того, он угнетает центральную нервную систему, обладает гипотермическим и слабым гипотензивным действиями.

Таким образом, кессельрингин обладает широким спектром фармакологической активности, главными из которых являются транквилизирующие свойства. Поэтому он рекомендован для клинических испытаний в качестве транквилизатора.

Лутеидин также является малотоксичным соединением (LD_{50} 380), обладающим широким спектром фармакологической активности. Опытами установлено, что он заметно удлиняет снотворный эффект барбитала и хлоралгидрата, обладает седативным действием.

Лутеидин показывает сильно выраженный гипотензивный эффект. При внутреннем введении его в дозе 1 мг/кг кровяное давление снижалось на 63 %. Минимальной эффективной дозой его, снижающей артериальное давление на 30 % от исходного уровня, является 0,2 мг/кг.

По гипотензивному эффекту и продолжительности действия лутеидин превосходит такие гипотензивные средства как октадин, депрессин, резерпин. Продолжительность гипотензивного действия его в два раза больше, чем у депрессина и резерпина. По силе и продолжительности действия при внутривенном введении он превосходит папаверин и сульфат магния. Кроме того, это основание в дозе 5-10 мг/кг предупреждает кальциевую аритмию сердца.

Исходя из вышеуказанных данных сделано заключение, что лутеидин обладает рядом преимуществ перед известными гипотензивными средствами и рекомендован для клинических испытаний как эффективный препарат при гипертонических кризах, и в качестве транквилизатора и средства при нейролептанальгезии.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод выделения алкалоидов из растений, принадлежащих к роду *Colchicum*, содержащий алкалоиды, и предложено использовать 3% -ный раствор уксусной кислоты вместо метанола при экстракции алкалоидов из растений.

2. Из растений *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* и *Merendera robusta* выделено 45 алкалоидов, 11 из которых являются новыми, различающимися количественным составом, показателем качества в зависимости от типа растения, органа и места произрастания, а также токсикономического описания поколения этих растений объясняется с нейтральные кольцевые алкалоиды.

3. Новые основания, выделенные из растений *Colchicum Luteum* - лутергин и лутергинин, представляют собой гомопропорфиновые алкалоиды лутеидинового ряда, структура которых была определена как спироциклогексеновая кольцевая структура с использованием спектральных методов и химических превращений, также предложена структура лутергина на 1-гидрокси-,12-метокси-11-оксо-9,10-дигидрогомпропорфина, строения лутергинина на 1,2-дигидрокси-,12-метокси-11-оксо-9,10-дигидрогомпропорфина.

4. Новые основания, выделенные из растений *Colchicum Kesselringii* - регеколхин, 12-деметиллутеин, 12-деметилрегеколин, 12-деметилрегелинон, 12-деметилрегелинин и крокиамин рекомендовано включать в группу гомопропорфиновые алкалоиды кесселрингинового ряда, структура которых была определена с использованием спектральных методов и химических превращений.

5. Новые основания, выделенные из растений *Merendera robusta* - меробустин, меробустинин и оксиметилата мерендерина, показано описание принадлежности к группе гомоапорфиновых алкалоидов мерендеринового ряда, структура которых была определена с использованием спектральных методов и химических превращений.

6. Новые гомопропорфиновые основания с несколькими асимметричными центрами регеколхин, 12-деметиллутеин, 12-деметилрегеколин, 12-деметилрегелинон и 12-деметилрегелин, выделенными из растений, объясняется с гомоапорфиновыми строениями с конфигурацией заместителя с экваториально ориентированной гидроксильной группой в кольце D.

7. Разработаны методы синтеза 8 производных колхамина со сложной эфирной группой и ацетиленовыми карбинольной связью и предложены оптимальные условия: 4-(колхамин-*N*-бутин-2-ил) овый эфир метакриловой кислоты, 4-(колхамин-*N*-бутин-2-ил) овый эфир α -фенил- β -цианакриловой кислоты, 4-(колхамин-*N*/1,1-диметилбутин-2-ил) овый эфир метакриловой кислоты, 4-(колхамин-*N*/1,1-метилэтилбутин-2-ил) овый эфир метакриловой кислоты, 4-(колхамин-*N*/2-метил-5-пропин-1)-пиридина, 4-(колхамин-*N*/1,1-диметилбутин-2) карбинола, 4-(колхамин-*N*/1,1-метилэтилбутин-2) карбинола, 4-(колхамин-*N*/1-пропилбутин-2) карбинола, 4-(колхамин-*N*/пропенил-1-бутин-2) карбинола и 4-(колхамин-*N*-бутин-2-ил) ового спирта.

8. Разработаны методы синтеза 2 производных аминоколхамина со сложной эфирной группой и ацетиленовыми карбинольной связью и предложены оптимальные условия: 4-(аминоколхамин-и-бутин-2-ил) овый эфир метакриловой кислоты, 4-(аминоколхамин-и-бутин-2-ил) овый эфир α -фенил- β -цианакриловой кислоты.

9. Метод выделения алкалоидов из растения *Colchicum luteum* рекомендован к практическому применению в совместном предприятии ООО «NOVA PHARM».

**ONE-OFF SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.03/30.12.2019.K.01.03 ON THE AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES AT NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

TERMEZ STATE UNIVERSITY

ALIKULOV RUSTAM

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND MODIFICATION OF
HOMOPROPORPHINE AND HOMOAPORPHINE BASES COLCHICUM
AND MERENDERA**

**02.00.03-Organic chemistry
02.00.10-Bioorganic chemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT FOR
THE DOCTOR OF CHEMICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2020

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of 2020.3.Dsc/K77.

The dissertation has been carried out at the Termez State University.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, English, Russian (resume)) is available on the website at www.ikkimyo.nuu.uz and on the website of «ZiyoNET» information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultants:

Turaev Hayit
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Boboev Baxrom
Doctor of Chemical Sciences

Official opponents:

Abdushukurov Anvar
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Abdullaev Shavkat
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Raxmanberdiev Gappor
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State University

The defense of the dissertation will take place on «28» 10 2020 at 10:00 o'clock at a meeting of once-only Scientific council on the based of Scientific council DSc.27.06.2017.K.01.03 at the National university Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, 4 University str. Ph.: (99871)227-12-24; fax: (99871)246-53-21, (99871)246-02-24; e-mail: chem0102@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan (registration number 70) (Address: 100174, Tashkent, 4 University str. Ph.: (99871)-227-12-24; fax: (99871)246-53-21, (99871)246-02-24)

The abstract of the dissertation has been distributed on «15» 10 2020 year

Protocol at the register № 7 dated «15» 10 2020 year



Kh. Sharipov
Chairman of once-only Scientific Council for awarding of Scientific degrees, Doctor of Chemical Science, Professor

D. Gafurova
Scientific Secretary of once-only Scientific Council for awarding of Scientific degrees, Doctor of Chemical Science

A.K. Abdushukurov
Chairman of Scientific Seminar at the once-only Scientific Council for awarding of Scientific degrees, Doctor of Chemical Science, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research work is the isolation of homoporphine and homoaporphine bases from *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii*, *Merendera robusta* plants growing in Central Asia, determination of their structure, development of methods for the synthesis of colamine and aminocolhamine derivatives containing tertiary bonds.

The objects of the research work are colchamine derivatives - esters and carbinols with an acetylenic bond, 12-demethylrehekoline, luthergin, lutherginine, luteidin, 12-demethylregelinone, 12-demethylregelin and their derivatives, as well as synthesis products obtained on their basis.

The scientific novelty of the research work is as follows:

for the first time a new method was developed for the separation of alkaloids from plants of the genus *Colchicum* containing alkaloids using a 3% solution of acetic acid;

for the first time 45 alkaloids were isolated from the plants *Colchicum Luteum*, *Colchicum Kesselringii* and *Merendera robusta*, 11 of them were identified with new bases;

the structure and configuration of the isolated new alkaloids was established using modern chemical and spectral research methods;

determined on the basis of regekolquin, 12-demethylutein and crociamine belong to the group of homoporphine, the bases of merobustine, merenderin and oxymethylate belong to the group of homoaporphine alkaloids

for the first time a homoporphine analog of phenanthrene alkaloids, crociamine, was isolated from plants.

For the first time, 14 derivatives of colhamine and aminocolhamine with triple bonds were synthesized and their structures were established using spectral methods.

Implementation of research results. Based on the results of research on the isolated alkaloids, the structure and biological activity of their products:

the results obtained on the isolation, modification of the alkaloids of *Colchicum* and *Merendera* plants, determination of their structure by physicochemical methods, were used in 4 foreign journals with a high impact factor (IF) for the synthesis, structure determination and physicochemical analysis of new compounds of this class (Chemistry of Natural Compounds, 2003, 39 (2): 212-214, ISI, Scopus, JCR IF = 1.029; Tetrahedron, 2011, 67 (3): 569-575, ISI, Scopus, JCR IF = 2.233; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2014, 14 (2): 274-289, ISI, Scopus, JCR IF = 3.108;). As a result, it was possible to carry out a directed synthesis of alkaloids of the homoporphine and homoaporphine series, condensed with benzene and tropolone rings;

the obtained derivatives of colhamine and aminocolhamine with propargyl alcohol were used in the development of new anticancer drugs in the OT-A-10-2 project "Development and production of anticancer drugs based on some alkaloids" (2017-2019) (Ministry of Higher and Secondary Specialized Education of the Republic of Uzbekistan) Help No. 89-03-527 dated 06.02.2020). The result

was the development of a drug against skin cancer based on synthetic alkaloids and water-soluble cellulose acetate;

the method of isolation of alkaloids from the *Colchicum luteum* baker plant, which belongs to the colchicum family that grows in Central Asia, has been introduced at the Uzbek-Indian joint venture at NOVA PHARM LLC. (Certificate of the Uzbek-Indian JV in the form of LLC "NOVA PHARM" No. 056 dated July 20, 2020). As a result, the plant *Colchicum luteum* baker, which belongs to the colchicum family, growing in Central Asia, made it possible to isolate and substantiate the amount of alkaloids.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 175 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATION

I бўлим (I часть; I part)

1. Аликулов Р.В. Гомопроапорфиновые алкалоиды растений *Colchicum L. R.* // Монография, “Университет”, Ташкент, 2019, 136 с.
2. Аликулов Р.В., Юсупов М.К. Гомопроапорфиновые алкалоиды *Merendera robusta* // Химия природных соединений, № 6, 1993, С. 862-866 (02.00.00, №1);
3. Alikulov R.V., Levina E.V., Yusupov M. K. New Homoaporphine base from *Merendera robusta* // Chemistry of Natural Compounds. (ISI, Scopus, JCR IF=1,029), Vol. 39, No. 2, 2003. P. 212-214 (02.00.00, №1);
4. Аликулов Р.В., Левина Е.В., Юсупов М.К. Новые гомоапорфиновое основание из *Merendera robusta* // Химия природных соединений, №-2, 2003, С. 160 (02.00.00, №1);
5. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Нормуродов Б.А., Маулянов С. Алкалоиды *Colchicum Luteum Baker*// Ўз МУ хабарлари 2015 й. №3/1, Б.219 (02.00.00, №12);
6. Аликулов Р.В., Алимназаров Б.Х., Гелдиев Ю.А., Рузиева Б.Ю. Строения нового гомопроапорфинового алкалоида 12-деметиллутеина // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2018. № 3(45). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5592> (02.00.00, №2);
7. Аликулов Р.В., Алимназаров Б.Х., Нуралиев Г.Т., Гелдиев Ю.А. Строение нового гомопроапорфинового алкалоида регеколхина // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2019. № 2(56). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/6893> (02.00.00, №2);
8. Аликулов Р.В., Тураев Х.Х., Атамуродова Д.М., Алимназаров Б.Х., Дурмонова С.С. Строение 12-деметилрегеколина // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2019. № 6(60). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7319> (02.00.00, №2);
9. Аликулов Р.В., Тураев Х.Х., Алимназаров Б.Х., Гелдиев Ю.А. Суюнов Ж.Р. Строение лутергина // *Universum: Химия и биология : электрон. научн. журн.* 2019. № 6(60). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7415> (02.00.00, №2);
10. Аликулов Р.В., Маулянов С.А., Тургунов Э., Рузиева Б.Ю., Атамуродова Д.М., Умирова Г.А. Синтез нового производного колхамина с диметилэтинилкарбинолом // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2019. № 9(63). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7764> (02.00.00, №2);
11. Аликулов Р.В., Маулянов С.А., Чориев О.Э., Суюнов Ж.Р., Нуралиев Г.Т. Синтез новых производных колхамина и аминоколхамина с пропаргиловым эфиром α -фенил- β -циан акриловой кислоты // *Universum:*

Химия и биология: электрон. научн. журн. 2019. № 8(62). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7688> (02.00.00,№2);

12. Аликулов Р.В., Гелдиев Ю.А., Рузиева Б.Ю., Атамуродова Д.М., Имамова Л., Нуралиев Г.Т. Синтез нового производного колхамина с пропенилэтинилкарбинолам // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2019. № 12(66). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/8423> (02.00.00,№2);

13. Alikulov R.V., Durmonova S.S., Umarov F. Structure of Crociamine // *International Journal of Scientific and Technology Research*, V.9, I.02. February, -2020. -P. 3704-3706 (Scopus Импакт-фактор JCR 0,12);

II бўлим (II часть, II part)

14. Alikulov R.V., Alimnazarov B.Kh., Geldiev Yu.A., Suyunov Zh.R., Shukurov D.Kh. Structures luteriginina // *International Journal of Engineering Sciences & Research Technology*, №8(6): June, 2019. -P. 273-276

15. Alikulov R.V., Abdugafurov I.A., Umirova G.A., Suyunov Zh.R., Nuraliev G.T. Synthesis of new Derivatives of Colchamine and Aminocolhamin with Propargyl Ester of Methacrylic Acid // *International Journal of Engineering Sciences & Research Technology*, 8(7): July, 2019. -P. 226-229

16. Alikulov R.V., Geldiev Yu.A., Suyunov Zh.R., Ruzieva B.Yu., Atamuratova D.M. Synthesis of a new derivative of Colchine with Propylethynylcarbinol // *International Journal of Engineering Sciences & Research Technology*, №8(10): October, 2019. -P. 162-164.

17. Alikulov R.V., Geldiev Yu.A., Bozorova M., Amanova D., Abdumalikov I. Structure of 12-demethylegeline // *International Journal of Engineering Sciences & Research Technology*, №8(10): October, 2019, -P. 165-168.

18. Alikulov R.V., Normurodov B.A., Kenjaev D.R., Alimnazarov B.X. Establishment of the merenderin oxymethylate structure // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, November 21-23, -2013. Tashkent-Bukhara, Republic of Uzbekistan, -p. 386.

19. Аликулов Р.В., Чоршанбиев Т., Назаров Ю. Алкалоиды растений родов *Colchicum L.* и *Merendera Ramond* // ТерДУ магистрантларнинг илмий хабарлари, 2015 й. №1, 82-б

20. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Рузиева Б.Ю., Амонова Н.Д., Атамуродова Д.М. Алкалоиды *Colchicum Kesselringii* Шерабадского района Сурхандарьинского области // Ўзбекистонда ижтимоий-иқтисодий ва этномаданий ҳаёт: тарих ва таҳлил республика илмий анжумани мақолалари тўплами, -Термиз, -2015. -255-б.

21. Аликулов Р.В., Нормуродов Б.А., Рузиева Б.Ю., Атамуродова Д.М., Алимназаров Б.Х. Алкалоиды *Colchicum C. Kesselringii RGL* // Ўзбекистонда ижтимоий-иқтисодий ва этномаданий ҳаёт: тарих ва таҳлил республика илмий анжумани мақолалари тўплами, -Термиз, -2015. -256-б

22. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Нормуродов Б.А., Рузиева Б.Ю., Атамуродова Д.М., Амонова Н.Д., Алимназаров Б.Х. Алкалоиды растений

родов *Colchicum* L и *Merendera* Ramond // Ўзбекистонда ижтимоий-иқтисодий ва этномаданий ҳаёт: тарих ва таҳлил республика илмий анжумани мақолалари тўплами, -Термиз, -2015. 257-б

23. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Нормуродов Б.А., Рузиева Б.Ю., Алимназаров Б.Х., Гелдиев Ю.А. Алкалоиды *Colchicum Kesselringii* RGL строения 12-деметилрегеколина // Ўзбекистонда ижтимоий-иқтисодий ва этномаданий ҳаёт: тарих ва таҳлил республика илмий анжумани мақолалари тўплами, -Термиз, -2015. 259-б

24. Аликулов Р.В., Аманова Н.Д., Касимов Ш.А. Алкалоиды *Colchicum Luteum* Baker //Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова, -Ташкент, -2015. –с. 168.

25. Аликулов Р.В., Кенжаев Д.Р., Рузиева Б.Ю. Алкалоиды *Colchicum Kesselringii* RGL //Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова, -Ташкент, -2015. –с. 169.

26. Аликулов Р.В., Рузиева Б.Ю.Строения нового гомопропорфинового алкалоида деметиллутеина//Ёш олимлар илмий-амалий конференцияси тезислар тўплами, 2016 йил 29-30 январ, 2-қисм, Термиз ш. 509-б.

27. Аликулов Р.В., Амонова Н.Д., Алкалоиды *Colchicum Luteum* Baker // Ёш олимлар илмий-амалий конференцияси тезислар тўплами, 2016 йил 29-30 январ, 2-қисм, Термиз ш. 510-б.

28. Гелдиев Ю.А., Чориева Н.Б., Амонова Н.Д., Алкалоиды безвременника жёлтого (*colchicum luteum baker*) // “Ўзбекистоннинг иқтисодий ривожланишида кимёнинг ўрни” мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари. Самарқанд. 2018 йил 24-25 май 13-б.

29. Аликулов Р.В., Гелдиев Ю.А., Бозорова М.И., Суюнов Ж.Р., Шукуров Д.Х. Алкалоиды *Colchicum Luteum* Baker в растений в Сурхандарье // Клиникагача бўлган фанларнинг тиббий таълимдаги ўрни. Илғор хорижий тажриба халқаро илмий-амалий анжумани материаллари, 2019 йил 11 апрел, Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали, 92-94-б.

30. Аликулов Р.В., Амонова Н.Д., Абдумаликов И.И., Бозорова М.И., Суюнов Ж.Р., Маулянов С.А. Алкалоиды *Colchicum Luteum* Baker в растений Сурхандарье // Турли физик-кимёвий усуллар ёрдамида нефть ва газни аралашмалардан тозалашнинг долзарб муаммолари Республика илмий-амалий анжумани материаллари, Қарши давлат университети, 2019 йил 27 апрел, 319-320-б.

31. Alikulov R.V. et al. Syntesis of new derivatives of colchamine and aminocolchamin with propargyl ester of acrylic acid // “Scientific research of the SCO countries: Synergy and integration” International conference. China. Beijing. 27 December 2019. 94-97 p.

32. Alikulov R.V. et al. Syntesis of new derivatives of aminocolchamine with methylethylenethylcarbinol // “Scientific research of the SCO countries: Synergy and integration” International conference. China. Beijing. 27 December 2019. 98-102 p.

Босишга рухсат этилди: 15.10.2020 йил
Бичими 60x84 1/16, “Times New Roman”
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,5. Адади 100. Буюртма №08-11

“IMPRESS MEDIA” масъулияти чекланган жамияти.
Тошкент шаҳри, Қушбеги кўчаси, 6

