

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 02/30.01.2020. К/Т. 104.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АГЗАМОВА МАНЗУРА АДҲАМОВНА

***ASTRAGALUS* ТУРКУМИГА ОИД ЎСИМЛИКЛАРНИНГ
ТРИТЕРПЕНОИДЛАРИ: ТУЗИЛИШИ, КИМЁВИЙ
МОДИФИКАЦИЯСИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

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

Тошкент - 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the dissertation abstract of doctor of sciences (DSc)

Агзамова Манзура Адхамовна

Astragalus туркумига оид ўсимликларнинг тритерпеноидлари:
тузилиши, кимёвий модификацияси ва биологик фаоллиги..... 3

Агзамова Манзура Адхамовна

Тритерпеноиды растений рода *Astragalus*: структура, химическая
модификация и биологическая активность..... 31

Agzamova Manzura Adkhamovna

Triterpenoides of *Astragalus* genus plants: structure, chemical modification
and biological activity..... 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 63

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 02/30.01.2020. К/Т. 104.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АГЗАМОВА МАНЗУРА АДҲАМОВНА

***ASTRAGALUS* ТУРКУМИГА ОИД ЎСИМЛИКЛАРНИНГ
ТРИТЕРПЕНОИДЛАРИ: ТУЗИЛИШИ, КИМЁВИЙ
МОДИФИКАЦИЯСИ ВА БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

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

Тошкент - 2021

Фан доктори (DSc) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2021.1DSc./K51 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.uzicps.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Расмий оппонентлар:

Гафуров Махмуджон Бакиевич
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Раҳманбердиева Рано Каримовна
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Рахимов Дилшод Ахмедович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ўзбекистон миллий университети

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги 02/30.01.2020. К/Т. 104.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2021 йил “___” _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100170, Тошкент, Мирзо Улуғбек кўчаси 77. Тел.: 712625913, факс: (99871)1206475).

Диссертация билан Ўсимлик моддалар кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент, Мирзо Улуғбек кўчаси 77., Тел.: 712625913, факс: (99871)1206475).

Диссертация автореферати 2021 йил “___” _____ куни тарқатилди.
2021 йил “___” _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.Ш. Сагдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.К. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.н., катта илмий ходим

С.Ф. Арипова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.

Ҳозирги кунда халқ табобатига бўлган қизиқиш, уни ҳаётга кенгрок тадбиқ этиш йўлидаги интилишлар янада кучайиб бормоқда. Шифобахш гиёҳлар ва улардан тайёрланган доривор воситалари организмга асоратсиз таъсир этиши билан тавсифланади. Шунинг учун ўсимликлардан табиий фаол бирикмаларни ажратиб олиш ва уларнинг таъсир этиш механизмини ўрганиш бўйича изланишлар олиб бориш замонавий фан соҳасининг муҳим масалаларидан биридир.

Маҳаллий ўсимлик хом-ашёси асосида аҳолини юқори самарали, импорт ўрнини босувчи дори воситалари билан таъминлаш давлат аҳамиятига эга бўлиб, Ўзбекистон флораси ўсимликларидан биологик фаол моддаларни излаб топиш ва улар асосида доривор воситалар ҳамда биопрепаратларни яратиш муаммоси долзарб ҳисобланади.

Маълумки, жаҳонда юрак қон томир касалликлари кўп тарқалганлиги ва инсон ҳаётига хавфлилиги бўйича биринчи ўринни эгаллаб турибди. Ушбу касалликларнинг кўпчилиги (стенокардия, юракнинг ишемия касаллиги, юрак инфаркти, нейроциркулятор дистония) миокардда бўлгани каби қон томирларида ҳам моддалар алмашинувининг бузилиши билан кечади.

Шунинг учун мазкур касалликларни даволаш мақсадида янги гуруҳ доривор моддалари – кардиопротекторлар қўлланилади. Улар организмда бузилган моддалар алмашинуви жараёнларини меъёрлаштиради. Бу нуқтаи назардан кардиотоник, гипотензив, диуретик, седатив, оғриқ қолдирувчи ва гиполипидемик таъсирга эга циклоартан гликозидлари алоҳида эътиборга сазовор.

Ушбу синфнинг авлоди бўлган циклоартенолнинг тузилиши Бартон томонидан аниқланган даврдан эътиборан, маълум бўлган циклоартан бирикмаларининг сони 1975 йилда – 47 тани, 1984 йилда – 158 тани, 1988 йилда – 232 тани, 1996 йилда – 300 тани ташкил этди ва ҳозирги вақтга келиб уларнинг сони 900 тадан ошиб кетди.

Ўзбекистон Республикаси фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институтида олиб борилаётган тритерпеноид табиатига эга ўсимлик биорегуляторларининг фундаментал тадқиқотлари шуни кўрсатдики, *Astragalus* туркумидаги ўсимликлар биологик фаол моддалар манбаи сифатида алоҳида қизиқиш уйғотади.

Циклоартан гликозидларининг асосий манбаи ҳар икки ярим шарда кенг тарқалган *Astragalus* туркуми ўсимлиги бўлиб, Россия флорасида 900 дан ортиқ, Ўрта Осиёда 600 дан ортиқ, Ўзбекистон флорасида 239 дан ортиқ турлари учрайди жумладан, 34 таси Қизил китобга киритилган.

Адабиётлардан маълумки, Хитой флорасидаги *Astragalus membranaceus* ўсимлигининг сапонинлар йиғиндиси – астрагалозидлар қатор биологик фаоллика эга бўлиб, улар патентланган ва доривор препарат сифатида кенг қўлланилади. Олиб борилган тадқиқотар Ўзбекистонда ўсадиган *Astragalus sieversianus* Pall ва *Astragalus pterochephalus* Bunge ўсимликларининг кимёвий таркиби ўхшаш эканлигини кўрсатди. Бу эса маҳаллий хом ашёдан доривор

воситаларни яратиш имконини беради. Ўрганилган фаолликлар орасида ажратиб олинган бирикмаларнинг кардиотоник хоссага эга эканлиги алоҳида ўрин тутди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорида¹ доривор ўсимликларни етиштириш, уларни қайта ишлаш, доривор субстанциялар ишлаб чиқаришни ташкил этиш бўйича механизмни жорий этиш, доривор ўсимликлар ва улардан олинадиган маҳсулотларга бўлган ички бозор талабини қондириш, шунингдек уларни экспорт қилиш, йўқолиб кетиш хавфи остида бўлган ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликлар муҳофазасини кучайтириш, уларнинг табиий плантацияларини барпо этиш йўли билан тиклаш чораларини кўриш масалалари белгилаб берилган.

Шунингдек, Президентнинг “Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорига² асосан Ўз Р ФА ЎМКИ га етиштирилаётган доривор ўсимликларнинг сифат кўрсаткичлари ва биологик фаол моддалари миқдорлари бўйича амалдаги меъёрий техник ҳужжатлар талабларига мос келишини текширишда, ёввойи ҳолда йиғиштирилган доривор ўсимликларни морфологик-анатомик тадқиқотлар асосида аниқлашда, таркибини ўрганишда, нав ва намуналарни дориворлик моддалари бўйича баҳолашда амалий ёрдам бериш вазифаси белгилаб берилган.

Ўсимлик моддалар кимёси институти да олиб борилган тадқиқотлар натижасида *Astragalus pteroccephalus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклосиверсиозид F гликозидининг кардиопротектор хусусиятга эга эканлиги аниқланди ва ҳозирда янги доривор восита яратиш тавсия этилган. Бу эса кўриб чиқиладиган изланишлар ҳам илмий ҳам амалий аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.

Диссертация иши Республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилди: VI. “Тиббиёт ва фармакология”, VII “Кимёвий технология ва нанотехнология”.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³

Дунёнинг ўнлаб давлатларида олимлар томонидан циклоартан тритерпеноидларининг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини ўрганиш

¹ Ўз Р Президентининг “Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида” ги 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сонли қарори.

² Ўз Р Президентининг “Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.sciencedirect.com, www.scopus.com, www.scholar.google.com. ва бошқа манбалар асосида тайёрланган.

бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Пешқадам бешталиқ таркибига Хитой, Ўзбекистон, Япония, Туркия ва АҚШ давлатлари киради.

Жахон илмий адабиёти маълумотлари асосида ёзилган шарҳ, 200 та ўсимлик турларидан 860 та бирикмаларни ажратиб олинганлиги ҳақида маълумотларни ўз ичига олган. У иккита бўлимдан иборат бўлиб, биринчи бўлимда генин табиатига эга бўлган бирикмалар, уларнинг 4-монометил ва 4,4-дезметил ҳосилалари, иккинчи бўлимда эса гликозидлар тўғрисидаги маълумотлар тўпланган.

Диссертация ишининг 1 ва 2 иловаларида *Astragalus* туркумининг дунё бўйича ўрганилган ўсимлик турлари ва ажратиб олинган циклоартан бирикмалар рўйхати келтирилган.

Моносахарид қолдиқларининг мутлақ конфигурациясини хроматографик усуллар билан аниқлаш, циклоартанларни ажратиб олиш, таркибий қисмларга бўлиш шароитлари, кимёвий тузилишини тасдиқлаш усуллари ҳақида адабиётлардаги маълумотлари баён этилган.

Циклоартанлар кимёси бўйича хориж олимлари томонидан кенг илмий изланишлар олиб борилиб, бу соҳада ўзига хос мактаб яратилган. Грузияда, И.Г.Кутателадзе номидаги фармакимё институтининг к.ф.д. М.Д. Алания томонидан кўп йиллардан буён *Astragalus* ўсимликлари циклоартан гликозидларини ўрганиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. *A.falcatus* ўсимлигидан ажратиб олинган флавоноид гликозиди -“Фларонин» гипоазотемик препарати амалиётга тадбиқ этилган.

Туркия олимларидан Е. Bedir ва Ё. Çalış *Astragalus* ўсимлигини циклоартан қатори тритерпен бирикмаларининг кимёвий тузилиши бўйича изланишлар олиб бормоқдалар. Тадқиқот натижалари циклосиверсиозид В иммунитетни меъёрлаштириш фаоллигига эга эканлигини кўрсатди.

Япония тадқиқотчиси Ё. Kitagawa биотехнология соҳасида илмий ишларни давом эттириб, катта мактаб яратган, *A.membranaceus* ўсимлигини тадқиқ қилиб, циклоартан гликозидларини ажратиб олган ва кимёвий тузилишини аниқлаган.

Astragalus туркуми ўсимлигининг турли хил турларидан ажратиб олинган Циклосиверсиозид F, ацетил гуруҳи тутган гликозидлар ва улар ҳосилаларининг биологик фаоллигини ўрганиш бўйича илмий изланишлар келтирилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда циклоартан қатори тритерпеноидлари тузилиши бўйича изланишларга ва биологик фаоллигини тадқиқ қилишга бўлган қизиқишлар ортиб бормоқда ва хорижий адабиётлар шарҳида кенг ёритилмоқда. Жумладан, хорижий олимлардан L.Verotta, El-Sebakhy ларнинг “Cycloartane and oleanane saponins from *Astragalus* sp.” ва N. A. Tian Z. ларнинг “Recent advances in natural bioactive cycloartane triterpenoids» шарҳларини келтириш мумкин. Шунингдек, Япония (Ё. Kitagawa, М. Hirokuni, М. Yoshikawa), Туркия (Е. Bedir), Хитой (Ү. Z. Zhu, Н. Wang), АҚШ (N.Tabanca), Россия (А.А. Семенов, А.С. Громова) ва бошқа олимларнинг тритерпен бирикмалар тўғрисидаги қатор мақолалари чоп этилган. Ҳозирги вақтга қадар 7 та оилага, 90 та туркумга мансуб бўлган ўсимликлардан тритерпеноидлар ва уларнинг гликозидлари ажратиб олинган.

Astragalus туркуми ўсимликларининг 93 та туридан умумий ҳисобда 236 та циклоартан қатори гликозидлари ажратиб олинган. Ўсимликларда ҳам эркин, ҳам гликозилланган ҳолда учрайдиган 53 та генинлар ҳақида маълумотлар келтирилган. *Astragalus* ўсимлигидан ажратиб олинган индивидуал моддаларнинг биологик фаоллигини ўрганиш бўйича изланишлар олиб борилмоқда.

Ўзбекистонда циклоартанлар кимёси соҳасидаги изланишлар А.Н. Свечникова, Р.У. Умарова, М.Б. Горовиц, Н.К. Абубакиров каби олимларнинг мақолаларида, проф. М.И. Исаевнинг илмий шарҳларида шунингдек, фармакологлар тиб.ф.д., В.Н. Сыров, б.ф.д, З.А. Хушбақтова ва бошқаларнинг мақолаларида кенг ёритилган. Натижада *Astragalus* туркуми ўсимлигининг 30 дан ортиқ турлари тадқиқ қилинган. Тадқиқотчилар М. И. Исаев раҳбарлиги остида 160 дан ортиқ бирикмаларни ажратиб олганлар, улардан 76 таси янги. Ўзбекистон *Astragalus* туркуми ўсимлигининг циклоартан бирикмалари тузилиш тадқиқотлари бўйича дунёда пешқадамлик қилади. Фақат циклоартанлар кимёси ва физиологик фаоллиги бўйича илмий ишлар нашрлари сонига кўра Хитойдан кейин иккинчи ўринни эгаллайди.

Мазкур диссертация ишида *Astragalus* туркуми ўсимлигининг илгари ўрганилмаган турлари бўйича изланишлар олиб борилган. Ажратиб олинган бирикмаларнинг кимёвий тузилиши янги ва тузилишига кўра хориж флораси ўсимликларидан ажратиб олинган моддалардан ва илмий адабиётларда нашр қилинганлардан фарқ қилади.

Дунё адабиётларида тритерпен бирикмаларининг кимёвий модификациясига бағишланган мақолалар деярли мавжуд эмас. Ушбу йўналишнинг ривожланшига к.ф.д. М.И. Исаев ва унинг шогирдлари асос яратдилар. Улар томонидан тўлиқ ва қисман синтез йўли орқали янги табиий биологик фаол бирикмалар олишнинг янги усуллари ишлаб чиқилди. Биринчи марта *A. alopecurus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклоартанларнинг тузилиши спектрал усуллар билан аниқланган. Ушбу тузилишлар ишлаб чиқилган кимёвий модификация реакциялари усули билан тасдиқланган.

Биринчи марта ЎЗР ФА ЎМКИ фармакологлари томонидан *A. alopecurus* ва *A. orbiculatus* ўсимликларининг асосий гликозидлари, шунингдек улардан олинган ҳосилаларнинг биологик фаоллиги тадқиқ қилинди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий - тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқотлари ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг қуйидаги: № ФА-ФЗ-Т-044: «Маҳаллий флора ўсимликлари изопреноидлари ва микроорганизмлари: тузилиши, кимёвий модификацияси, биологик фаоллиги» (2007–2011 йй.); № 68–08: "Полифункционал циклоартан тритерпеноидларининг кимёвий модификацияси асослари" (2009–2010 йй.); № ФА-Ф6-Т-209: «Ўсимликлар гликозидлари ва генинлари ва микроорганизмлари: тузилиши, кимёвий модификацияси, биологик фаоллиги» (2012–2016 йй.); № ВА-ФА-Ф-7-009: «Ўзбекистон ўсимликларининг иккиламчи метаболитларини ўрганиш: кимёвий тузилиши, биологик фаоллиги ва хужайра технологиясини ишлаб чиқиш» (2017–2020 йй.) давлат фундаментал илмий-тадқиқот лойиҳалари; № ФА-А12-Т-101:

«Циклосиверсиозида F кардиопротектор препаратини яратиш» (2009–2011 йй.) амалий лойиҳа ва № И-ФА-2019-27: “Циклосиверсиозид F – кардиопротектор препаратини ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш ва маълумотларни фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигига тайёрлаш” (2019 – 2021 йй.) инновацион лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Astragalus* туркуми ўсимликларининг тритерпеноидларини тадқиқ қилиш, метилстероидлар ва улар гликозидларининг кимёвий модификациясини амалга ошириш, ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

- *Astragalus* туркуми ўсимлигининг баъзи турларидан тритерпеноидларни ажратиб олиш ва уларни индивидуал моддаларга ажратиш;

- янги тритерпен метилстероидлари ва уларнинг гликозидлари тузилишини аниқлаш ва маълум бирикмаларни идентификация қилиш;

- тритерпеноидлар тузилишини тасдиқлаш мақсадида кимёвий корреляция реакцияларини амалга ошириш;

- кимёвий модификация ва синтез қилиш йўли билан янги циклоартан каторидаги биологик фаол бирикмаларни олиш;

- ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги бўйича изланишлар олиб бориш;

- *Astragalus pteroccephalus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклосиверсиозид F нинг фармакологик фаоллигини тадқиқ қилиш.

Тадқиқотнинг объекти *Astragalus* туркуми ўсимлигининг баъзи бир турлари, генин ва гликозидларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети *Astragalus* туркуми ўсимлиги циклоартан метилстероидари ва гликозидларининг кимёвий тузилиши, циклоартанлар асосидаги синтезлар, ажратиб олинган гликозидларнинг биологик фаоллигидан иборат.

Тадқиқот усуллари.

Қўйилган вазифаларни амалга ошириш учун қуйидаги усуллар қўлланилган:

- ажратиб олиш ва тозалаш усуллари – колонкали хроматография, юпқа қаватли хроматография, экстракция усуллари;

- моддалар тузилишини аниқлаш усуллари – кимёвий (кислотали, ишқорий гидролиз, ацетиллаш ва оксидлаш), физик-кимёвий ва спектрал ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, масс-спектрометрия, ЯМР икки ўлчамли спектроскопия усуллари: COSY, TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

- биринчи марта *Astragalus* туркуми ўсимлигининг *A. orbiculatus*, *A. alopecurus*, *A. pteroccephalus*, *A. pamirensis*, *A. kuhitangi*, *A. tragacantha*, *A. dissectus*, *A. pycnanthus*, *A. stipulosus*, *A. coluteocarpus*, *A. exilis*, *A. babatagi*, *A. leiosemius*, *A. turczaninowi* каби турларининг тритерпеноидлари тадқиқ

қилиниши натижасида 28 та янги бирикмалар ажратиб олинди ва кимёвий тузилишлари кимёвий ва физикавий тадқиқот усуллари ёрдамида аниқланган;

- биринчи марта *A. alopecurus* ўсимлигидан 8 та янги бирикмалар - циклоалпигенин А, В, С, ва циклоалпигенин, уларнинг гликозидлари – циклоалпиозид А, В, С ва циклоалпиозидлар ажратиб олинган;

- биринчи марта *A. orbiculatus* ўсимлигидан 5 та циклоартан қаторидаги циклоорбигенин А ва С, дигидроциклоорбигенин А, циклоорбикозид С ва D ҳамда 2 та ланостан қаторидаги тритерпеноидлар - орбигенин ва орбикозид ажратиб олинган;

- илк марта *A. pycnanthus* ўсимлигидан циклопикантогенин ва циклопикантозид бирикмалари ҳамда *A. exilis* ўсимлигидан циклоэксозид В моддаси ажратиб олинди ва улар кимёвий тузилишига кўра янги моддалар эканлиги аниқланган;

- *A. dissectus* ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган циклодисектозид ва циклотрисектозид, шунингдек, *A. tragacantha* ўсимлигидан олинган циклокантозид F гликозидларининг кимёвий тузилиши тасдиқланган;

- олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра *Astragalus* туркуми ўсимликларии таркибида циклосиверсигенин гликозидлари кўп тарқалганлиги ва улар асосан илдиз қисмида тўпланиши аниқланган;

- циклоортан тритерпеноидларини кимёвий модификация реакцияларининг янги усули ишлаб чиқилди ва ушбу усул билан циклоалпегинон А, В ва С ларнинг кимёвий тузилиши тасдиқланган;

- биологик фаол моддалар олиш мақсадида циклопикантогенин ва троянозид А табиий бирикмаларининг тўлиқ ва қисман синтези усуллари ишлаб чиқилган;

- ажратиб олинган янги бирикмаларнинг биологик фаоллиги ўрганилиши натижасида астрагалозид VII ва циклоорбикозид С кардиотоник фаолликка эга эканлиги, циклоорбикозид G ва циклосиверсиозид А каламушлар миокарди метаболик жараёнларига ижобий таъсир этиши, циклоорбикозид С ва циклоорбикозид А ҳосилалари саратон хужайралари ўсимтасига қарши фаолликка эга эканлиги аниқланган;

- *A. pterocephalus* ўсимлигидан олинган циклосиверсиозид F нинг фармакологик изланишлари кардиопротектор фаолликка эга эканлигини кўрсатди ва унинг асосида метаболик таъсирга эга бўлган янги доривор препарат олиш тавсия этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

- Ҳозирда кардиопротектор фаолликка эга бўлган циклосиверсиозид F гликозиди асосида, тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган хорижий “Милдронат” препаратидан фармакологик фаоллиги бўйича қолишмайдиган янги доривор восита яратиш тавсия этилган;

- фармакологлар томонидан Циклосиверсиозид F доривор воситасининг тўлиқ клиник олди изланишлари ўтказилган. Препаратнинг токсик ва кумулятив эмаслиги, эмбриотоксик ва теротоген хоссаларга эга эмаслиги аниқланган;

• ЎзР ФА ЎМКИ тажриба - ишлаб чиқариш корхонаси шароитида Циклосиверсиозид F субстанциясини олиш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўйидагилардан иборат:

• тадқиқот натижалари замонавий органик, биоорганик ва физикавий кимё усуллари билан олинган ва исботланган, спектр маълумотлари масс-спектрометрия, ИҚ, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия ускуналарида олинган;

• кимёвий реакциялар амалга оширилган, тажриба шартлари таҳлил қилинган ва қайта ишланган, олинган натижалар ва хулосалар циклоартан қатори тритерпеноидларини ажратиб олиш ва кимёвий тузилишини аниқлашга бағишланган назарий ишларнинг асосий ҳолатларига мос келади;

• олинган натижаларнинг ишончлилиги тақриз қилинувчи хорижий илмий нашрларда чоп этилиши ва уларни халқаро анжуманларда муҳокама қилиниши билан тасдиқланади.

Тадқиқотнинг натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

• *Astragalus* ўсимлиги баъзи турларининг циклоартан қатори метилстероидларини ўрганиш бўйича олинган маълумотлар табиий бирикмалар кимёсини Ўзбекистонда ўсадиган ўсимликларнинг фитокимёвий таркиби ҳақидаги янги маълумотлар билан бойитган.

• Ишлаб чиқилган янги кимёвий модификация усулларида органик синтез соҳасида кенг фойдаланиш имконияти яратилган.

• *Astragalus* туркуми ўсимлигининг тури хил турларидан ажратиб олинган ва биологик фаоллиги аниқланган циклосиверсиозид F ва A, астрагалозид VII, циклоорбикозид A, C ва G бирикмалари асосида келгусида янги доривор препаратларни яратиш имкониятини очиб беради.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Циклоартан қатори тритерпеноидлар кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини ўрганиш бўйича олиб борилган изланишларнинг илмий натижалари асосида:

• циклоорбикозид D нинг рентген тузилиш таҳлили (РТТ) тажрибалари Кембридж кристаллографик марказининг маълумотлар базасида депонирилган ва CCDC № 604459 тартиб рақами билан рўйхатга олинган. Ушбу изланиш натижалари физикавий-кимё соҳаси ривожланишига хизмат қилади;

• циклоартанларнинг кимёвий модификацияси – тўлиқ ва қисман синтези натижасида янги табиий бирикмалар олиш ва олинган бирикмаларнинг фармакологик тадқиқот натижалари асосида келажакда доривор воситалар яратиш имконияти кўрсатиб берилган;

• мазкур диссертация иши маълумотларидан Туркиянинг Анадоли университетини фармацевтика факультети фармакогнозия кафедрасида лекция ва семинарларда шунингдек, магистрлик ва докторлик диссертациялари учун илмий-тадқиқот лойиҳаларда ҳамда университет қошидаги “Доривор ўсимликлар ва доривор воситалар илмий тадқиқот маркази”да фойдаланилган. Илмий маълумотлар асосида “Туркия ва Ўзбекистон флорасидаги Fabaceae ва Asteraceae оиласига мансуб қатор ўсимлик турларининг биологик фаоллигини тадқиқ қилиш” мавзусида

хамкорликдаги лойиҳа №119N631 тайёрланди ва TIBUTAK – Ўзбекистон ТИВ хамкорлик халқаро дастури бўйича (Туркиянинг илмий ва технологик тадқиқотлар кенгаши) жамғармасига тақдим этилган (Анадоли Университетининг 2021 йил 2 августдаги маълумотномаси);

- ажратиб олинган ва кимёвий тузилиши тасдиқланган янги бирикмалар Natural Compounds (Plant Sources, Structure and Properties Cycloartane Triterpenoids and Glycosides, Springer нашриёти) маълумотлар каталогида чоп этилган. Натижада, бошқа ўсимликлардан ажратиб олинган мазкур синф вакиллари тузилишини исботлаш ёки идентификация қилишда фойдаланиш имконини берган;

- тадқиқот натижаларига импакт-фактори юқори бўлган етакчи хорижий нашрларда 124 дан ортиқ ҳаволалар келтирилган жумладан, *J. of Inorganic biochemistry* (IF 3.212). 2011, 105(6). P. 887-893; *Phytochemistry review* (IF – 4.587), 2019, V.18, P. 1133–1166; *Studies in Natural Products Chemistry*, 2002, V. 27, P. 443-545 *Int. J.Mol. Sci.* 2009, 10(6), P.2440-2475(DOI: 10.3390/ijms10062440); *Food and Chemical Toxicology*. (DOI: 10.1016/j.fct.2009.12.004 PMID: 20026160) 48(3) P.781-788; *J.Chem. and biodiversity* (DOI: 10.1007/s11101-019-09626-y). 2013, 10(6), P.1004-1054 ва бошқа илмий журналлар. Бу олинган натижалардан чет эл олимлари ўзларининг табиий бирикмалар тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш борасида олиб бораётган илмий изланишларида фойдаланиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари маърузалар кўринишида халқаро илмий симпозиум ва илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган: ACS нинг 210 халқаро анжумани (1998, АҚШ), “Доривор ўсимликлар ва бошқа табиий бирикмалар бўйича Осиё давлатлари симпозиуми”(2000, Бангладеш), “Табиий бирикмалар кимёси” бўйича халқаро симпозиум (1996, 2001, 2005 ва 2015 Туркия, 1998, Бухоро, 2003, 2007 ва 2010, Тошкент); “Табиий бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари” (2009, Тошкент), “Табиий бирикмалар кимёси ва биотехнологиянинг долзарб масалалари” Россия-Корея (2010, Россия), “Фармацевтика фани ва, илм ва ишлаб чиқариш” халқаро анжумани (2014, Қозғистон). «Циклосиверсиозид F кардипротектор воситаси» илмий ишланмасининг «INNO-WEEK-2020» халқаро ярмаркада тақдимоти.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 41 та илмий мақолалар чоп этилган жумладан, 31 таси – “Табиий бирикмалар кимёси” журналида, 4 таси – хорижий журналларда, 3 таси – МДХ давлатлари журналларида, 3 таси – маҳаллий журналларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, 5 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 189 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг “Кириш” қисмида циклоартан гликозидларининг асосий манбаи бўлган *Astragalus* туркуми ўсимликларини дунё флорасида

тарқалиши, циклоартанлар кимёсини ўрганишга бўлган қизиқишнинг ортганлиги ва кенг доирадаги биологик фаолликка эга бўлган қутбланган гликозидларнинг кашф этилиши ҳақида баён этилган. Мазкур синф вакиллари амалиётда кенг қўлланилиши тўғрисидаги малумотлар батафсил баён этилган.

Диссертант томонидан танлаб олинган мавзу республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, олинган натижалар ҳам назарий, ҳам амалий аҳамиятга эга эканлиги асослаб берилган.

Циклоартан гликозидларининг кўпчилиги деярли захарли эмас ва кенг доирада биологик фаолликка: кардиотоник, гипохолестеринемик, антибластомик, контрацептик, седатив, гипотензив, диуритик, шамоллашга қарши, иммунитетни оширувчи ва интерферон индуцирловчи хусусиятларга эгадирлар. Бу эса уларни терапия амалиётида кенг қўллаш имкониятини беради. Муаллиф томонидан диссертация ишини бажариш учун амалга оширилиши зарур бўлган вазифалар атрофлича баён этилган. Олиб борилган тадқиқот натижаларининг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти очиб берилган.

Циклоартан қатори тритерпеноидларининг модификацияси ва янги аналогларни олиш имкониятлари келтирилган. *Astragalus pterocephalus* ўсимлигидан ажратиб олинган Циклосиверсиозид F моддаси биологик синовлар ўтказилиши билан кардиопротектор фаолликка эга эканлиги аниқланганлиги ва ҳозирда мазкур препарат ишлаб чиқиладиганлиги айтиб ўтилган.

Диссертациянинг “**Циклоартанлар кимёси**” деб номланган биринчи боби асосан адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, циклоартан тритерпеноидлари, уларни ажратиб олиш, кимёвий тузилиш таҳлиллари жумладан гликозидни циклоартан қаторига мансублигини аниқлаш, генинни олиниши, кимёвий, спектрал хоссалари ва идентификация қилиш, гликозиднинг углевод таркибий қисмлари тузилишини аниқлаш, циклоартан гликозидлар таркибий қисмига кирган органик кислоталарни идентификация қилиш ва уларнинг жойлашишини аниқлаш юзасидан олиб борилган илмий тадқиқот натижалари баён этилган.

Шунингдек, шу кунга қадар олимлар томонидан циклоартан тритерпеноидларининг кимёвий модификацияси жумладан, кам қутбланган циклоартан тритерпеноидлари асосидаги синтезлар, қутбланган циклоартан тритерпеноидларининг кимёвий модификацияси, циклоартан гликозидлари - циклоорбикозид А, циклоалпиозид D ва циклоалпигенин D синтезларига бағишланган илмий изланиш натижалари асосланган ҳолда келтирилган.

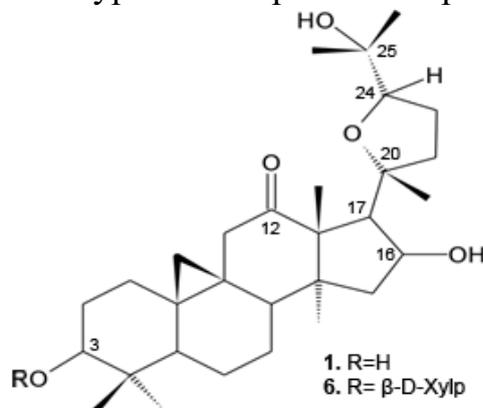
Адабиётларда циклосиверсиозид F, унинг гликозил ва ацетил ҳосилаларининг биологик фаоллиги кенг ёритиб берилганлиги, ушбу гликозидларнинг биологик тадқиқотларига бағишланган ишлар салмоқли эканлиги, *Astragalus* туркуми ўсимликлари циклоартан қаторининг биологик фаоллиги тўғрисидаги маълумотлар қатор шарҳларда келтирилганлиги айтиб ўтилган.

Диссертациянинг “Натижаларнинг муҳокамаси” деб номланган иккинчи боби бевосита диссертант томонидан *A. alopecurus*, *A. orbiculatus*, *A. pycnanthus*, *A. exilis*, *A. dissectus*, *A. tragacantha* ўсимликларининг циклоартан метилстероидлари ва гликозидларини ўрганиш бўйича олиб борган илмий изланишлар муҳокамасига бағишланган.

Astragalus alopecurus ўсимлиги тузилишига кўра турлича бўлган циклоартан тритерпеноидларга бойлиги билан ажралиб туради. Ўсимликнинг ер устки қисмидан 10 та циклоартан тритерпеноидлари ажратиб олинди ва уларнинг тузилиши исбот қилинди.

Циклоалпигенин А (1) нинг ПМР-спектрида δ 0.36 ва 0.70 ларда юқори майдонда, АВ тизимининг ССЎТК $^2J=4$ Гц га тенг бўлган, изолирланган циклопропан метилени ва еттита метил сигналларини тавсифловчи иккита бир протонли дублет сигналлари кузатилади, бу эса уни циклоартан тритерпеноидлар қаторига киритиш имконини берди. Шунингдек, циклоалпигенин А ни ЯМР ^{13}C спектрида тўртламчи углерод атоми ва метилен углерод атомларининг δ 19.99, 28.14 даги сигналлари ҳам 9,19-уч аъзолик халқага хос эканлигини кўрсатади. Генин **1** нинг ИҚ-спектрида 3040 см^{-1} да циклопропан халқасининг CH_2 -гурухини валент тебранишига тегишли бўлган ютилиш чизиқлари кузатилади. (Барча қолган бирикмаларнинг ўрганилаётган қаторга тегишлилигини аниқлаш айни шу тарзда амалга оширилган). Циклоалпигенин А нинг масс-спектрида циклосиверсигенин (**1a**) га каби генин **1** нинг ён занжирида 20,24-эпокси-25-гидроксифункцияси мавжудлигидан далолат берувчи m/z 143 ион чўққиси аниқланди. Буни гениннинг ПМР спектрда Н-24 га тегишли бўлган бир протонли триплет ва ЯМР ^{13}C спектрда ён занжирдаги С-20-С-27 атомларининг кимёвий силжиш кўрсаткичлари ҳам кўришиб турибди. Гениннинг ИҚ-спектрида ОН-гурухи ва олти аъзоли циклик кетоннинг ютилиш чизиқлари мавжуд. Кетон карбонилининг мавжудлигини углерод атомининг ЯМР ^{13}C спектрдаги сигнали тасдиқлайди.

Гениннинг ПМР спектрида иккиламчи табиатга эга эканлигини тасдиқловчи, гидроксил гурухига геминал бўлган протонлар намоён бўлади С-12 даги кето гурухи Циклоалпигенин А нинг ПМР ва масс спектридаги электрон урилишнинг баъзи кўрсаткичларига таъсир кўрсатади.



1-расм. Циклоалпигенин А(1) ва циклоалпиозид А (5)

Генин **1** нинг ПМР спектрида Н-17 даги сигнал квисвагенин ва циклосиверсигенинларга нисбатан етарли даражада паст майдонга силжийди. Бу эса кўриб чиқиладиган протонни кето гурухи билан С-12 да γ -гош ўзаро таъсири натижасида юзага келади. Демак, циклоалпигенин А бирикмаси 20R,24S-эпоксициклоартан-3 β ,16 β ,25-триол-12-он тузилишига эгадир.

Циклоалпиозид А (6) нинг кислотали гидролизи циклоалпигенин А (**1**) деб идентификация қилинган генин ҳосил бўлишига олиб келди. Гидролизатнинг углеводли қисмида қоғоз хроматографияси билан D-ксилоза борлиги аниқланди. ГСХ таҳлили циклоалпиозид А таркибида битта молекула D-ксилоза мавжуд эканлигини кўрсатди.

Циклоалпигенин А ва циклоалпиозид А(**6**) ларни ЯМР ^{13}C спектрларини қийслаш тадқиқотлари натижасида гликозид спектрида С-3 сигналининг қуйи майдонга силжиши ва β -D-ксилопираноза қолдигининг ушбу углерод атомида бирлашган жойи аниқланди. D-ксилоза қолдигининг аномер протони дублет кўринишида кузатилади. Шунинг учун пентоза пираноза шаклга, $^4\text{C}_1$ -конформация ва конфигурацияга эга. Шунга асосан, циклоалпиозид А - 3-O- β -D-ксилопиранозид-20R,24S-эпоксициклоартан-3 β ,16 β ,25-триол-12-он тузилишга эга эканлиги аниқланди.

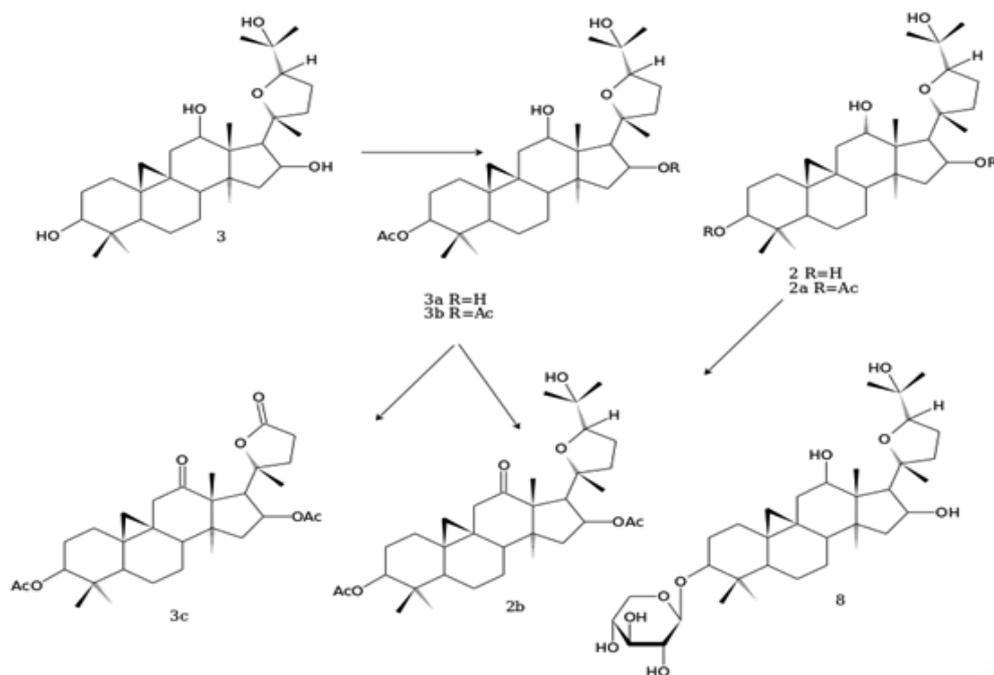
Циклоалпигенин В (2) С-17 - С-20 боғларининг узилиши натижасида ҳосил бўлган максимал m/z 143 ион чўққиси $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2$ ён занжирга тегишли эканлигидан далолат беради. ПМР спектрида Н-24 нинг триплет сигнали кузатилади. ЯМР ^{13}C спектри натижалари циклоалпигенин А ва В ён занжирларининг тузилиши бир бирига яқинлигидан далолат беради.

Кислород атомининг биттаси С-25 даги учламчи гидроксил гурухи таркибига киради, бошқаси ён занжирда эпоксид халқа ҳосил қилади, қолган учтаси иккиламчи ОН-гурухини ташкил этади ва молекуланинг полициклик қисмида жойлашади. Генин **2** нинг ПМР спектрида гидроксил гурухларига геминал бўлган протонларнинг сигналлари кузатилади, икки ўлчамли спектрида иккиламчи карбинол углерод атомларининг сигналлари билан мос тушади. Охиргисининг кимёвий силжиш кўрсаткичи, мультиплетлиги ва ССЎТК $3\alpha\text{-H}$ ва $16\alpha\text{-H}$ лар билан мос келади. Ушбу маълумотлар молекулада α -гликол тизими мавжуд эмаслигидан далолат беради.

Генин **2** нинг ПМР-спектрида С-12 даги гидроксил гурухига геминал бўлган протонга тегишли эканлиги, унинг β -аксиал ориентациясини, бу эса гидроксил гурухининг α -ориентациясини аниқлаб беради. Н-17 сигналининг циклосиверсигенинга нисбатан, кўриб чиқиладиган протоннинг С-12 даги ўхшаш ориентацияли гидроксил гурухи билан γ -гош ўзаро таъсири натижасида қуйи майдонга силжиши кузатилди. Бу каби ўзаро таъсирлар Н-17 ва С-12 даги кето гурухи ўртасида ҳам юзага келади. Циклоалпигенин В (2-расм) С-20–С-24 углерод атомларининг кимёвий силжиш кўрсаткичи 20R,24S-эпоксициклоартан-16 β ,25-диолниқидан фарқ қилади.

Ўз навбатида айни шу ўсимликдан ажратиб олинган циклоалпигенин А (**1**) ва D (**5**) лар 20R,24S-стерео кимёвий тузилишга эгадирлар. Циклоалпигенин В нинг стероид қисми 3 β ,12 α ,16 β -гидроксил гурухларини ўз ичига олади. Циклоалпигенин В дан циклоалпигенин А ни олиниши бирикма

2 нинг ўрнатилган кимёвий тузилишини тасдиқлайди. Демак, циклоалпигенин В 20R,24S-эпоксициклоартан-3β,12α,16β,25-тетраол тузилишга эга.



2 - расм. Циклоалпигенин С(3) ва В(2) ларнинг кимёвий реакциялари

Циклоалпиозид В (7) ни кислотали гидролизи натижасида циклоалпигенин В олинди. ГСХ услуги билан циклоалпиозид В таркибида битта D-ксилоза молекуласи мавжудлиги аниқланди. С-3 даги боғланиш жойи Циклоалпиозид А га ўхшаш равишда аниқланди.

Циклоалпигенин С (3) ни пиридинда сирка ангидриди билан ацетиллаб моноацетат 3a ва диацетат 3b олинди. Генин 3, 3a ва 3b ацетил ҳосилаларнинг масс-спектрида m/z 143 да С-17 – С-20 боғларнинг узилиши натижасида ҳосил бўладиган максимал ион чўққичи кузатилади.

Циклоалпигенин В ва С ларни С-20 - С-25 углерод атомлари кимёвий силжиш кўрсаткичларининг яқинлиги, бирикмалардаги С-20 ва С-24 хирал атомлари ўхшаш стерео кимёвий тузилишга эга эканлигидан далолат беради. Демак, циклоалпигенин С нинг ён занжири 20R,24S-эпокси-25-ол тузилишга эга ва учта кислород атоми молекуланинг полициклик қисмидаги гидроксил гурухларини ташкил этади.

Генин 3 ПМР спектрида гидроксил гурухларига геминал бўлган учта ўзаро боғланмаган протон сигналларининг мавжудлиги охирги модданинг иккиламчи табиатга эга эканлигидан далолат беради.. Генин 3 нинг ПМР-спектрида протоннинг сигнали, ацетат 3a ва 3b ларнинг спектрида қуйи майдонга силжиши кузатилади. Циклоалпигенин С ЯМР спектрида карбинол углерод атоми сигналининг мавжудлиги ҳам, молекулада 3β-гидроксил гурухи борлигидан далолат беради. Ацетат 3a циклоалпигенин С нинг 3-моноацетати бўлиб, 16α-Н га хосдир. Демак, бошқа иккиламчи ОН-гурухи С-16 да жойлашган ва β-ориентацияга эга (2- расм).

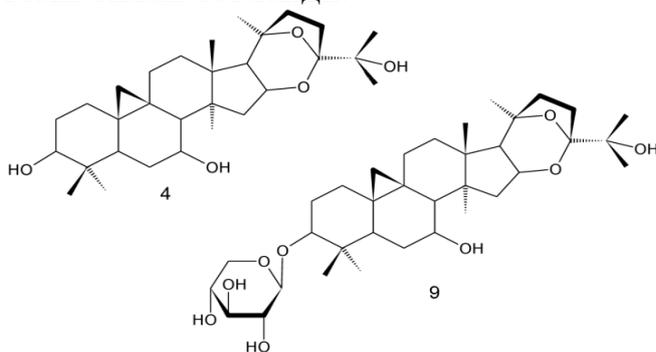
Диацетатни Джонс бўйича оксидланиши натижасида (3c) ва (2b) бирикмалар ҳосил бўлди. Кето ҳосила 2b спектрал кўрсаткичлари бўйича Циклоалпигенин В дан диацетат 2a орқали олинган маҳсулотга ўхшашдир.

Демак, циклоалпигенин С ҳам С-12 да ОН-гурухини тутати. Кето хосилани **2b** циклоалпигенин В ва С лардан олиниши, циклоалпигенин С да $3\beta,16\beta$ -ОН гурухи мавжуд ва ён занжири 20R,24S-стереокимёвий тузилишга эга деган хулосани тасдиқлайди. Бирикмаларнинг тузилиши ўртасидаги фарқ уларнинг стереокимёвий тузилишида, яъни циклоалпигенин В ва С лар С-12 бўйича хирал марказга эпитермидирлар. Циклоалпигенин В нинг С-12 даги ОН-гурухи α -конфигурацияга эга бўлганлиги сабабли, циклоалпигенин С β -ориентацияга эга бўлиши керак. **3c** нинг масс-спектрида m/z 143 ион чўққиси мавжуд эмас ва максимал ион чўққиси m/z 99 да кузатилади. Мазкур ион 25-норциклоартан-20,24-олид фрагментацияси натижасида ҳосил бўлади.

Бирикма **3** ва **2** ларнинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларида Н-12 ва С-12 ларнинг кимёвий силжиш кўрсаткичларининг бир бирига яқинлиги, С халқани конформацион хусусиятига боғлиқдир. С-12 хирал марказининг стереокимёвий тузилишини аниқлаш учун 12α -ОН-гурухини Н-17 билан γ -гош ўзаро таъсирининг қўлланилиши муҳим аҳамиятга эга бўлди. Циклоалпигенин В ПМР спектрида 12α -ОН-гурухининг дезэкранини таъсири натижасида Н-17 сигнали, С-12 қайтар стереокимёвий тузилишга эга бўлган генин **3** нинг ушбу протонига нисбатан қуйи майдонда намоён бўлади.

Циклоалпиозид С (8) 3-О- β -D-ксилопиранозид-20R,24S-эпоксициклоартан- $3\beta,12\beta,16\beta,25$ -тетраолдир (2- расм).

Циклоалпигенин (4) нинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрлари sp^2 -гибридланиш мавжуд эмаслигидан далолат беради, элемент таркибидан, учта кислород атоми гидроксил гурухи таркибига кириши, қолган иккитаси – эпоксид халқасини ҳосил қилиши кераклиги келиб чиқади. Генин **4** нинг ЯМР ^{13}C спектрида аномер углерод атоми синглет сигналининг мавжудлиги, эпоксид халқаси кетал тизимдан иборат эканлигини кўрсатади. Циклоалпигениннинг (3-расм) масс-спектрида m/z 143 да 20,24-эпоксициклоартан-25-ол сингари *a* ионининг максимал чўққиси кузатилди. Аммо, бирикма **4** нинг ЯМР ^1H спектрида Н-24 сигнали мавжуд эмас. Шунинг учун С-24 аномер углерод атомидан иборат ва битта ОН-гурухи С-25 да жойлашган. Буни учламчи карбинол углерод атомининг δ 72.83 даги сигнали ва масс-спектрда С-24 - С-25 боғларнинг узилиши натижасида ҳосил бўлган m/z 429 даги *b* иони чўққиси ва изооксиизопротил фрагментининг элиминирланиши кўрсатади. m/z 143 ионининг ҳосил бўлиши 20,24-эпоксифункция мавжуд бўлишидан дарак беради. Демак, эпоксифункциялардан бири С-24 кетал углерод атомини С-20 атоми билан боғлайди.



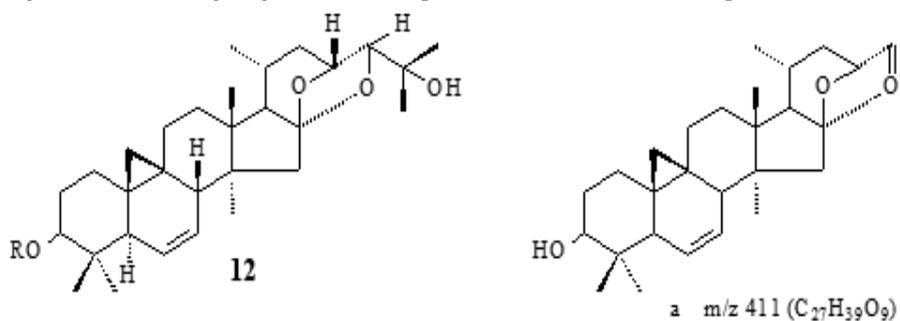
3- расм. Циклоалпигенин (4) ва циклоалпиозид (9)

Н-17 парчаланишининг дублет характери С-16 да 16α -Н га тегишли бўлган кислород атоми мавжуд эканлигини кўрсатади. Ушбу сигнал айнан ён занжири 20,24-эпокси-25-ол (5) тузилишга эга бўлган циклоартанларга нисбатан юқори майдонга силжиган.

Эпоксид гурухи орқали кетал углерод атоми билан боғланган иккинчи атом С-16 бўлиб, унинг сигнали циклоалпигенин D (5) га нисбатан қуйи майдонга силжийди. Генин 4 нинг ЯМР ^1H спектрида гидроксил гурухига геминал бўлган иккита протон сигналлари кузатилади. Кимёвий силжиш кўрсаткичи ва дублетлар дублетининг ССЎТК $3\alpha\text{-H}$ га хос ва ОН-гурухи β -ориентация билан С-3 да жойлашган. С-3 карбинол атоми 3β -гидроксил гурухи мавжудлигини тасдиқлайди. Н-3 нинг мультиплетлиги α -гликол гурухланиш мавжуд эмаслигидан далолат беради. Шунинг учун дублетларнинг триплети В халқанинг С-7 α да жойлашган протонга тегишлидир. Демак, гидроксил гурухи В халқанинг С-7 да жойлашган ва β -конфигурацияга эга. Циклоалпиозид (9) нинг (3 - расм) кислотали гидролиз маҳсулоти таркибида D-ксилоза аниқланди. ГСХ услуги билан гликозид монозид эканлиги аниқланди.

Astragalus orbiculatus ўсимлигининг циклоартан ва ланостан қаторидаги тритерпен генин ва гликозидлари. *A. orbiculatus* ўсимлиги ер устки қисмининг метанолли экстракти таркибида бешта циклоартан ва иккита ланостан қаторига мансуб бирикмалар аниқланган.

Циклоорбигенин А (12) нинг ПМР спектрида Н-23 ва Н-24 га тегишли бўлган мос равишда бир протонли дублет ва синглет кузатилади.



4- расм. Циклоорбигенин А

Ушбу маълумотлар генин 12 масс-спектрида *a* иони максимал чўққиси m/z 411 билан биргаликда, генин циклоорбигенин ва циклоорбигенин В сингари ён занжирга эга эканлигини кўрсатади. *a* иони изооксиизопропил фрагментининг элиминирланишида С-21 - С-25 боғнинг узилиши натижасида ҳосил бўлади. С-16 кетал углерод атоми, кетал кислород атомлари билан боғланган С-23, С-24 даги углерод атомларининг сигналлари кузатилади ва хирал марказлари стерео кимёвий тузилиши циклоорбигенин ва циклоорбигенин В ларга ўхшаш эканлигидан далолат беради.

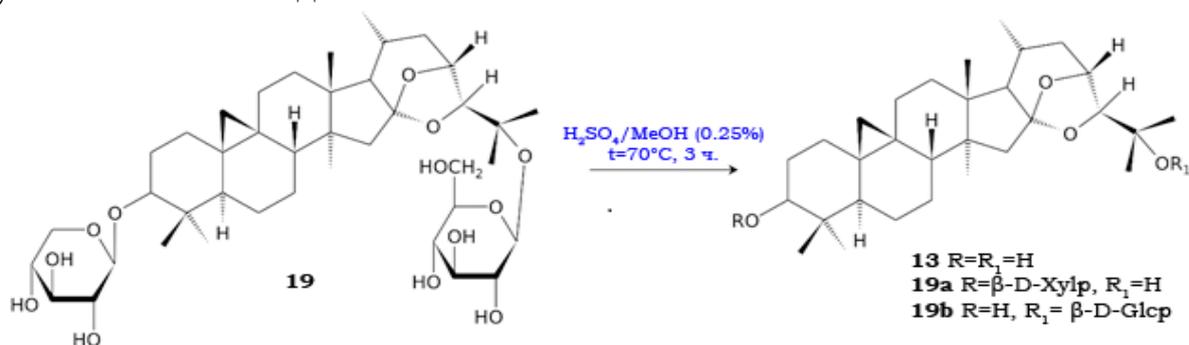
$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ гениннинг элемент таркибидан, иккита кислород атоми кетал тизимини ташкил этиши, биттаси С-25 даги учламчи гидроксил гурухи таркибига киради ва молекулада битта қўш боғ бўлиши кераклиги келиб чиқади. ЯМР ^{13}C спектрда иккиламчи карбинол углерод атоми сигналининг мавжудлиги, тўртинчи кислород атоми С-3 да β -ориентирланган ОН-гурухини ҳосил қилишини кўрсатади. Бунинг тасдиғи эса гениннинг ПМР спектрида С-3 протонга тегишли бўлган бир протонли дублетларнинг дублетидир. sp^2 -гибридланган углерод атомларининг кимёвий силжиш кўрсаткичлари икки алмашинган π -боғи борлигини тасдиқлайди.

ПМР спектрда циклоорбигенин А молекуласининг В халқасида жойлашган аллил спин тизимиға кирувчи иккита олефин протонларининг сигнали кузатилади ва қўш боғ С-6 да жойлашган.

Циклопропан метилен протонларидан бирининг сигнали ва циклоорбигенин А ни С-19 даги сигналининг юқори майдондаги силжиши Δ^6 -қўшбоғ таъсири натижасидир ва охиргисини жойлашиш холатини тасдиқлаш учун хизмат қилади. Циклоорбигенин А - 23R,24S-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксициклоарт-6-ен-3,25-диол тузилишга эгадир (4- расм).

Дигидроциклоорбигенин А (13) нинг ПМР спектрида С-16 кетал углерод атоми билан кетал тизимини ташкил этган ва С-23, С-24 атомлари билан боғланган, диэпоксициклоартанларга хос бўлган, бир протонли дублет ва дублет дублетларнинг дублети намоён бўлади. Сигналлар гетероядроли корреляция спектрида мос тушади. Дигидроциклоорбигенин А ЯМР ^{13}C спектрининг куйи майдонли қисмида кетал углерод атоми сигнали кузатилади. Гениннинг ИК-спектрида гидроксил гурухига тегишли бўлган ютилиш чизиғи аниқланди. Шунга қўра ушбу модданинг ЯМР ^{13}C спектрида иккиламчи ва учламчи спирт углерод атомларининг мос равишдаги иккита сигнали кузатилади. Н-23, Н-24 шунингдек, С-16, С-23, С-24 ларни кимёвий силжиш кўрсаткичларини циклоорбигенин А билан мос тушиши, учламчи ОН - гурухи С-25 да жойлашганлигидан ва таққосланаётган бирикмалар ён занжири ассиметрик марказларининг стереокимёвий тузилиши ўхшаш эканлигидан далолат беради. m/z 332 билан ион А халқанинг узилиши натижасида хосил бўлади - В ва С халқалар бўйича алмашинмаган циклоартанга хосдир. Бу иккиламчи гидроксил гурухининг А халқада жойлашганлигини кўрсатади. НМҚС спектрда иккиламчи карбинол углерод атомининг сигнали протон сигнали билан мос тушади. Мазкур сигналларнинг ўлчамлари С-3 даги иккиламчи углерод атомининг жойлашиш холатини ва унинг β -ориентациясини аниқлаб беради. Дигидроциклоорбигенин А - (23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксицикло-артан-3 β ,25-диол тузилишга эгадир (5- расм).

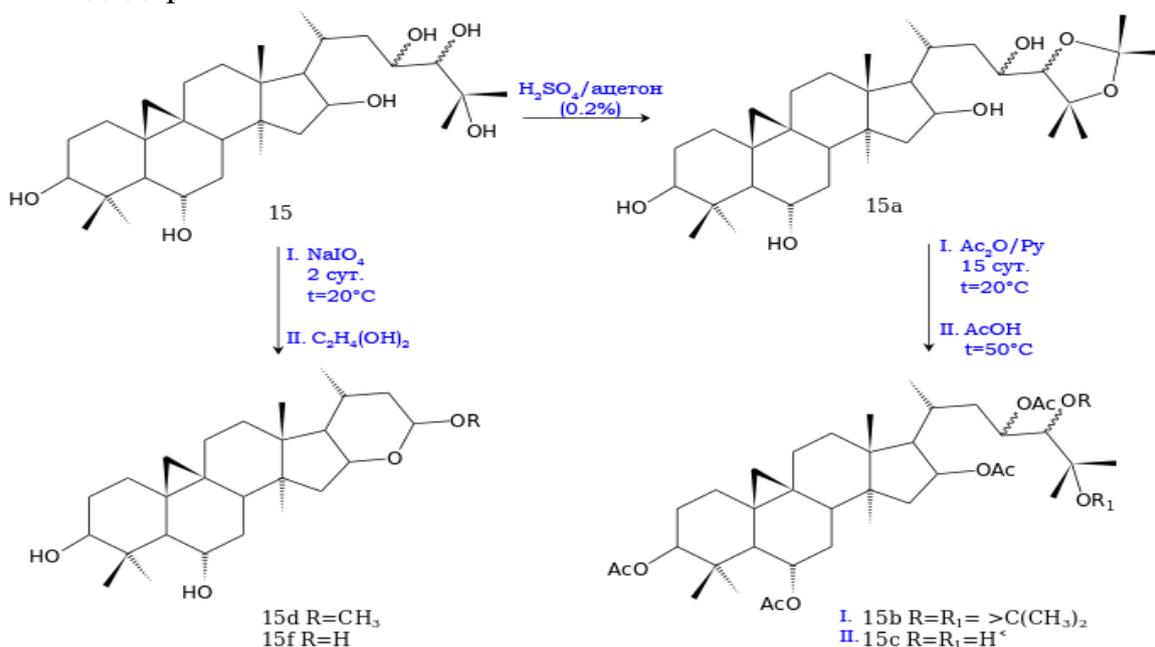
Циклоорбикозид С (19) нинг кислотали гидролизи дигидроциклоорбигенин А (13) хосил бўлишига олиб келди. Гидролизатнинг углеводли қисмида D-глюкоза ва D-ксилоза аниқланди. Циклоорбикозид С нинг ЯМР ва ^{13}C спектрларида хар бир моносахарид қолдиғидан биттадан сигналлар тўплами мавжуд, D-глюкоза ва D-ксилоза (1:1). Гликозид 19 нинг босқичли гидролизи дигидроциклоорбигенин А 13 ва иккита прогенин хосил бўлишига олиб келади.



5- расм. Циклоорбикозид С кислотали гидролиз реакцияси

Бирикма **19** нинг ЯМР ^{13}C спектрида С-3 ва С-25 атомлари, генин **13** атомларига нисбатан куйи майдонга силжиши кузатилади. Прогениннинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларининг талқини HSQC ва HMBC икки ўлчамли спектрлар шунингдек, J-модуляцияни қўллаш билан амалга оширилди. С-3 даги D-ксилозанинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши шунингдек, протонларнинг ССЎТК, пентозани β -D-ксилопиранозид тузилишга эга эканлигидан далолат беради. Бошқа прогенин эса С-25 да жойлашган D-глюкозага эга, аномер водород атоми моносахариднинг пираноз шаклга, $^4\text{C}_1$ -конформация ва β -конфигурацияга эга эканлигини кўрсатади. Гликозид **19** нинг β -D-Glcр аномер углерод атомининг кимёвий силжиши, гексозани С-25 да жойлашганлигини кўрсатади. Циклоорбикозид С - 3-O- β -D-ксилопиранозид, 25-O- β -D-глюкопиранозид - (23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24 - диэпоксициклоартан-3 β ,25-диол тузилишга эга (5- расм).

Циклоорбигенин С (15) ён занжири ациклик тузилишга эга ва барча кислород атомлари гидроксил гурухида жойлашган. Генин **15** нинг ЯМР ^1H спектрида гидроксил гурухларига геминал бўлган бешта протон сигналлари, олтинчи гидроксил гурухининг учламчи характерга эга эканлигидан далолат беради (6- расм). Демак, учламчи гидроксил гурухи учун биргина С-25 даги холат бўлиши мумкин. Циклоорбигенин С, масс-спектрда С-17 - С-20 боғнинг узилиши натижасида хосил бўладиган *m/z* 329 ион чўққиси кузатилган, изопропилиден **15a** бирикмани хосил қилади. Бу молекуланинг полициклик қисми ва ён занжири учтадан гидроксил гурухи тутганлигидан далолат беради, изопропилиден қолдиғи эса ён занжирда жойлашган. Изопропилиден ҳосила **15a** ацетилланиши натижасида ацетонид тетраацетат **15b** хосил бўлди. Охиргисини сирка кислотаси билан ишлов берилиши тетраацетат **15c** хосил бўлишига олиб келди. Изопропилиден бирикмани хосил бўлишида учламчи ОН-гурухи иштирок этади ва бирикма **15c** циклоорбигенин С нинг 24,25-ацетонидидир.



6- расм. Циклоорбигенин С кимёвий реакциялари

H-24 сигнали парчаланишининг дублет характери, ён занжирдаги учинчи гидроксил гурухи, C-24 даги гидроксил гурухига нисбатан вицинал ҳолатда жойлашганлиги, яъни C-23, C-24, C-25 ларда жойлашган барча гидроксил гурухлари α,β -триол тизимини ташкил этишини тахмин қилиш имконини беради. Тритерпеноид **15** нинг НМВС спектрида H-24 сигнали C-22, C-25, C-26, C-27 атомларининг сигналлари билан, H-23 сигнали эса C-20 ва C-24 атомлари сигналлари билан мос тушадиган чўққига эга.

Циклоорбигенин C йод пероксиди билан оксидланди ва **15d**, **15f** нор бирикмалар олинди. Генин **15** ни **15d** нор бирикмага ўтишида 90 у.е йўқотилиши, ён занжирда 23,24,25-триол гурухланиш мавжудлигини тасдиқлайди. **15d** нор бирикманинг ПМР спектрида OCH_3 -гурухининг уч протонли синглети кузатилади.

16 β -ОН гурухи ички ярмацеталарни ҳосил қилишда иштирок этади, кейинчалик аномер гидроксил гурухи орқали алкилланиши ацетални ҳосил қилади. Циклоорбигенин C да ҳам 16 β -гидроксил гурухи мавжуд. Бирикма **15** нинг HSQC спектрида C-16 атоми сигнали H-16 га мос тушади. Нор бирикма **15d** нинг ПМР спектрида H-16 сигнали, беш аъзоли халқадаги протоннинг жойлашган ҳолатини кўрсатиб, юқори майдонга силжийди. **15d** нор бирикмани ПМР спектрида H-16, H-23 ларни кимёвий силжиш кўрсаткичлари, мультиплетлиги, шунга ўхшаш бўлган дазиантогенин билан ён занжирларининг стереокимёвий тузилиши яқин эканлигидан далолат беради. Генин **15** нинг ЯМР ^{13}C спектрида, бирикма 6 α -гидроксициклоартан эканлигини аниқлаб берадиган C-5 атомининг сигнали кузатилади. Буни циклоорбигенин C нинг 4 α -метил гурухи кимёвий силжиш кўрсаткичи ҳам кўрсатади. Генин **15** 6 α -ОН гурухига эгадир.

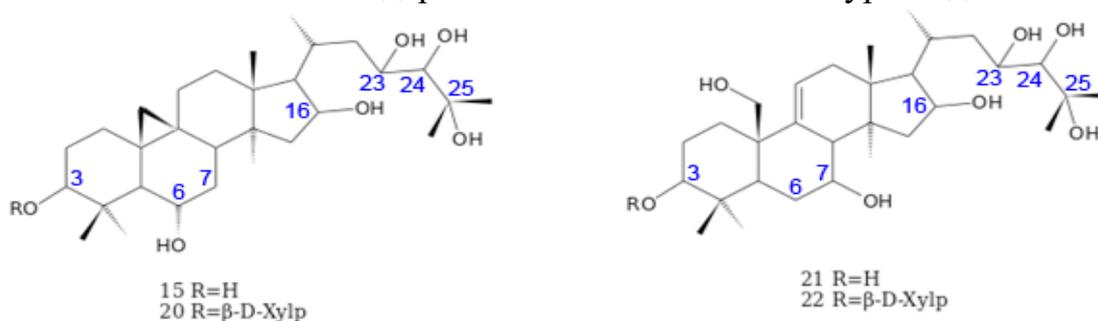
Циклоорбикозид **D** (**20**) нинг кислотали гидролизи натижасида циклоорбигенин C (**15**) ажратиб олинди. Гидролизатнинг углеводли қисмида D-ксилоза борлиги аниқланди. Гликозид **20** нинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларида битта моносахарид қолдиғидан сигналлар аниқланди. Циклоорбикозид **D** ва циклоорбигенин C лар ЯМР ^{13}C спектрларининг таққослаш таҳлиллари, биринчисининг спектрида гликозилланиш таъсирига, D-ксилоза қолдиғи бириккан C-3 атоми учрашини кўрсатди (7- расм).

Циклоорбикозид **D** C-23 ва C-24 даги асимметрик атомларининг стереокимёвий тузилиши рентген тузилиш таҳлили асосида аниқланди. Таҳлил натижалари асосида мазкур атомлар 23R ва 24R конфигурацияга эга эканлиги аниқланди ва циклоорбикозид **D** нинг тузилиши – 3-O- β -D-ксилопиранозид-23R,24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,23,24,25-гексаол кўринишда тасдиқланди. *Astragalus* туркуми ўсимликлари таркибида илк бора ланостан тритерпеноидлари аниқланди.

Жумладан *Astragalus orbiculatus* ўсимлигидан мазкур қаторга мансуб янги иккита модда ажратиб олинган ва улар орбигенин (**21**) ва орбикозид (**22**) сифатида исбот қилинган.

Орбигенин (**21**) нинг масс-спектрида молекуляр ион чўққиси кузатилмайди. m/z 506 энг юқори масса сони, битта молекула сувнинг элиминирланишидаги молекуляр иондан ҳосил бўлган ёндош ионга

тегишлидир. Бирикма **21** нинг элемент таркибидан тритерпеноид тўйинмаганликнинг бешта даражасига эга эканлигини кўрсатади.



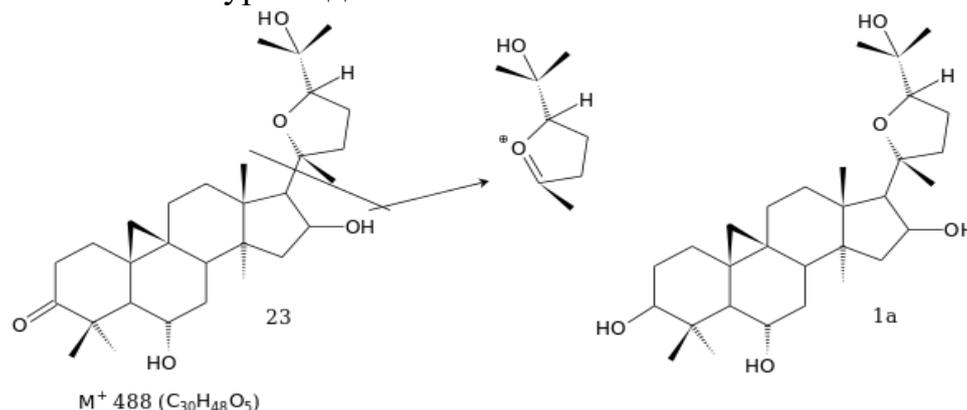
7- расм. Циклоорбигенин С (15), циклоорбикозид D (20), орбигенин (21), орбикозид (22)

Ушбу бирикманинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларида битта олефин протонининг сигнали триплетларнинг дублети кўринишида ва уч алмашинган олефиннинг иккита углерод атоми сигналлари кузатилади ва $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_7$ элемент таркибидан, тетрациклик тритерпеноид эканлиги келиб чиқади. Бирикма молекуласида еттита метил ва битта гидроксиметил гурухларининг мавжудлиги, янги бирикмани тетрациклик тритерпеноидлари билан ўзаро биогенетик боғланган ланостан қаторига киритиш имконини беради. Ланостаноид **21** нинг НМВС спектрида олефин протони сигнали С-8, С-10, С-12 ва С-13 атомларининг сигналлари билан мос тушади (7- расм). Шунинг учун кўш боғ С халқадаги С-9(11) да жойлашган. НМВС спектрда бирламчи гидроксил гурухига геминал бўлган протон сигналлари, С-19 да жойлашганлигини кўрсатган ҳолда, С-1 ва С-9 сигналлари билан мос тушадиган чўққиларни аниқлайди. Н-24 парчаланишининг дублет хусусиятидан, яна битта гидроксил гурухи унга вицинал ҳолда жойлашганлиги келиб чиқади. Ён занжирнинг бошқа иккиламчи гидроксил гурухи С-23 да жойлашган. Ланостаноид **21** нинг ЯМР ^1H спектрдаги Н-17 сигнали, С-16 да гидроксил гурухи борлигини олдиндан аниқлаб беради (7 - расм). Ушбу параметрлар Н-16 нинг α -ориентациясини ва ОН-гурухининг β -конфигурациясини аниқлаб беради. Иккиламчи ОН-гурухи В халқада жойлашган ва β -конфигурацияга эга. ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрлардаги Н-3 ва С-3 параметрлари орбигенин молекуласида 3β -ОН гурухи мавжудлигини аниқлаб беради. Орбигенин *Astragalus* туркум ўсимлигидан ажратиб олинган биринчи ланостан тритерпеноидидир. ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларида молекуланинг генин қисмига тегишли бўлган еттита метил ва битта гидроксиметил гурухининг сигналлари кузатилади. Бирикма **22** ва **21** ларнинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларини таққослаш натижалари, орбикозид ва орбигениннинг генин қисмларининг ўхшаш эканлигини кўрсатади, гликозилланиш эффектига учраган С-3 бундан мустасно. **Орбикозид (22)** орбигениннинг гликозидидир (7- расм). Монозид **22** нинг ЯМР ^{13}C спектрида С-3 сигнали, генин **21** га нисбатан, гениннинг С-3 даги углевод қолдиғининг жойлашишини аниқлаган ҳолда қуйи майдонга силжийди. Бирикма **15**, **20-22** молекулаларидаги С-23 ва С-24 ларнинг ЯМР спектри кўрсаткичлари ва абсолют конфигурациялари ўртасидаги корреляцияси келтирилган. Ланостан **21** ва **22** ни С-23, С-24 ларининг тенг

бўлган кимёвий силжиш кўрсаткичлари циклоартан **15** ва **20** ларнинг ЯМР ^{13}C спектрининг тегишли кўрсаткичлари билан мос тушади. Бирикмалар **15**, **20** ва **21** циклоорбикозид D (**20**) билан бир хил - 23R,24R-стереокимёвий тузилишга эга деб хулоса қилинди.

Astragalus pycnanthus поясининг метанолли экстракти таркибида тритерпен табиатига эга бўлган бирикмалар аниқланган.

Циклопикантогенин (23) нинг масс-спектрида m/z 143 ионнинг максимал чўққиси ПМР спектрда H-24 га тегишли бўлган дублетларнинг дублети мавжудлиги билан биргаликда, бирикма **23** ён занжири циклосиверсигенин (**1a**) ва унга яқин бўлган 20,24-эпоксициклоартан билан бир хил эканлигини кўрсатади.



8- расм. Циклопикантогенин(23) ва циклосиверсигенин(1a)

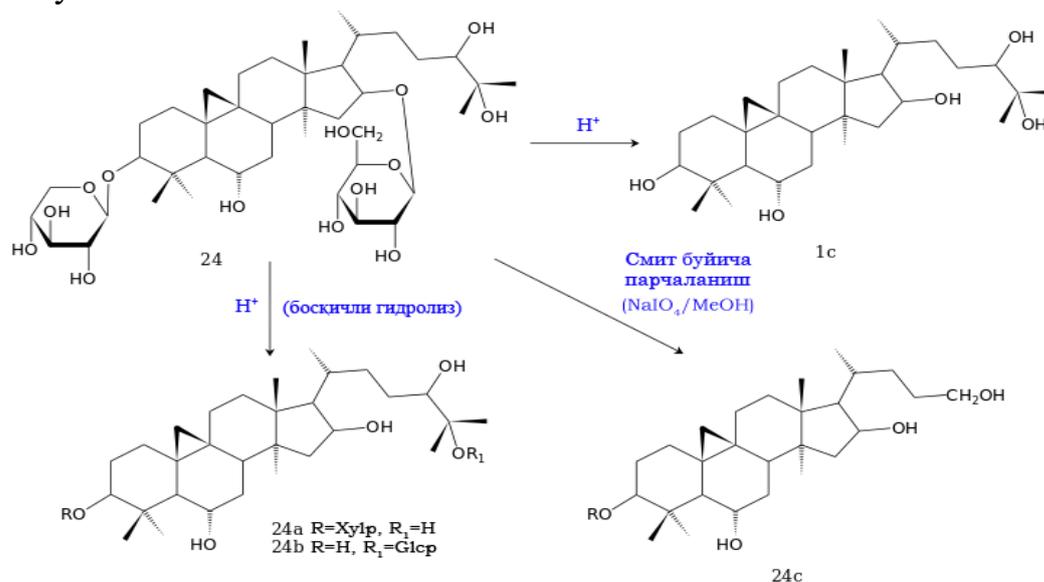
C-20 – C-27 углерод атомлари кимёвий силжиш кўрсаткичлари циклосиверсигениннинг худди шу номдаги атомлари билан мос тушиши, таққосланаётган бирикмалар ён занжири асимметрик углерод атомларининг стерео кимёвий тузилиши ҳам бир хил эканлигидан далолат беради.

Бирикманинг ЯМР ^{13}C спектрида кетон углерод атомининг резонанс чизиқлари кузатилади. Демак, циклопикантогениннинг кетон гурухи C-3 атомини ўз ичига олади. C-2 ва C-4 углерод атомлари кучсиз майдонга силжи ган. Циклопикантогениннинг ПМР спектрида C-3 даги ОН-гурухига геминал бўлган протон сигнали мавжуд эмас (8- расм). Генин **23** нинг ПМР спектрида гидроксил гурухлари протонларидан бир протонли сигналлари кузатилади. Биринчи сигнал учламчи гидроксил гурухи протонига тегишли, охирги иккитаси иккиламчи ҳисобланади. ПМР спектрда гидроксил гурухига геминал бўлган, мос равишда $6\beta\text{-H}$ ва $16\alpha\text{-H}$ ларнинг ўхшаш параметрлари билан мос тушадиган протонларнинг резонанс чизиқлари кузатилади. Демак, циклопикантогенинда ҳам $6\alpha, 16\beta\text{-OH}$ гурухи мавжуд. Ушбу хулоса ЯМР ^{13}C спектрада иккиламчи карбинол углерод атомлари сигналлари мавжуд эканлиги билан тасдиқланади.

Циклопикантогенин – (R20,24S)-эпоксициклоартан- $6\alpha, 16\beta, 25$ -триол-3-он деб ишботланди.

Циклопикантозид (24) нинг кислотали гидролизи натижасида циклоасгенин С (**1c**) ажратиб олинди (9- расм). Гидролизатнинг углеводли қисмида D-глюкоза ва D-ксилоза борлиги аниқланди. ЯМР ^1H ва ^{13}C спектр натижаларига асосан циклопикантозид циклоасгенин С нинг биозиди эканлиги аниқланди.

Гликозид **24** ни Смит бўйича парчаланиши тетраол **24c** хосил бўлишига олиб келади. Нор бирикманинг ҳосил бўлиши гениннинг С-16 даги ОН-гурухини гликозилланишини кўрсатади. Циклоасгенин С ва циклопикантозидлар ЯМР ^{13}C спектрларини таққослаш натижалари, генин қисмининг С-3 ва С-16 лари гликозилланишга учраганлигини кўрсатади. Циклопикантозиднинг қисман кислотали гидролизи генин ва иккита прогенин хосил бўлишига олиб келади. Прогенин **24a** - циклоасгенин С нинг 3-О- β -ксилопиранозидидир. Бошқа прогенин **24b** таркибида С-16 даги ОН-гурухи орқали боғланган D-глюкоза мавжуд. Ушбу хулоса гликозид **24** ни тетраол **24c** хосил бўлишига олиб келган.



9- расм. Циклопикантозиднинг (24) кимёвий реакциялари

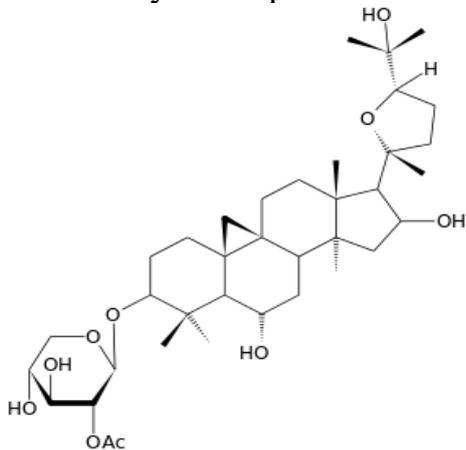
Смит бўйича парчаланиши ва С-16 атоми гликозилланганлигини кўрсатувчи ЯМР ^{13}C спектри билан ҳам тасдиқланади. D-глюкоза қолдиғи протонининг кимёвий силжиш кўрсаткичи ва ССЎТК, ЯМР ^{13}C спектрларида моносахарид углерод атомларининг кимёвий силжиш кўрсаткичлари, ушбу гексозанинг пираноз шаклга, $^4\text{C}_1$ конформация, β -конфигурацияга эга эканлигидан далолат беради. Гликозид **24** - 3-О- β -D-ксилопиранозид, 16-О- β -D-глюкопиранозид-24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,24,25-пентаол тузилишга эга эканлиги исботланди.

Astragalus exilis ўсимлигидан битта янги циклоэксозид В ва ўнта маълум бирикмалар ажратиб олинган. **Циклоэксозид В (25)** кислотали гидролизи хосиларидан циклосиверсигенин ажратиб олинди (10- расм). Гидролизатнинг сувли қисмида ҚХ услуби билан D-ксилоза борлиги аниқланди. Битта пентоза қолдиғи сигналига эга бўлган циклоэксозид В нинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрлари, гликозидни моноксилопиранозид эканлигидан далолат беради.

Гликозид **25** нинг ЯМР ^1H спектрида уч протонли синглет битта сирка кислотаси қолдиғи мавжудлигини кўрсатади, ацетил гурухи углерод атомларининг сигнали эса ЯМР ^{13}C спектрда кузатилади.

Циклоэксозид В ни ишқорий гидролизи циклосиверсигениннинг 3-О- β -D-ксилопиранозиди деб идентификация қилинган гликозид хосил бўлишига олиб келади. Ацетил гурухининг бириккан жойи бирикма **25** ва

цикლოსиверсигениннинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларини таққослаш билан аниқланди. Гликозид **25** нинг С-6, С-16, С-25 атомларини ЯМР ^{13}C спектрдаги кимёвий силжиш кўрсаткичлари цикლოსиверсигенин билан мос тушади. Шунинг учун ацетил гурухи циклоэксозид В молекуласининг генин қисмида жойлашмаган. Охирги модданинг ЯМР ^1H спектрида ацетоксил гурухига геминал бўлган протонга тегишли бўлган, бир протонли дублетларнинг

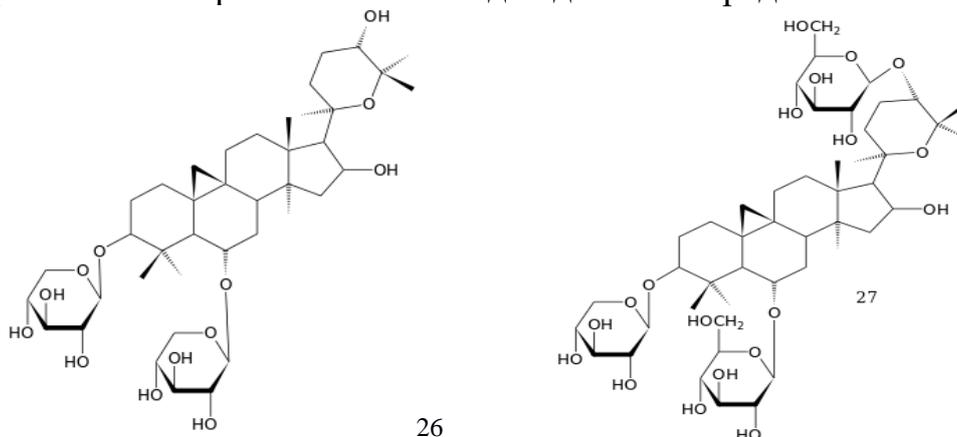


10- расм. Циклоэксозид В

дублети кузатилади. Вицинал ўзаро таъсир этувчи протонлар тизимини ташкил этадиган Н-1, Н-2 ва Н-3 β -D-Хуҗр қолдиқ учта протонларнинг нозик мультиплетлиги ва ССЎТК, уларнинг сигналларини ўзаро боғлаш имконини беради ва аномер протон билан дублет кўринишида намоён бўлади. Демак, ацетил гурухи β -D-ксилозанинг С-2 да жойлашган. Гликозид **25** нинг периодат оксидланишга ижобий реакцияси, молекулада α -диол тизими мавжудлигини кўрсатади ва ацетил гурухини жойлашиш

холати ҳақидаги хулосани тасдиқлайди. Ушбу ўзгаришларнинг белгиси ва ўлчами β -D-ксилопиранозид ҳалқасининг С-2 да жойлашган ацетил гурухининг α - ва β -таъсири билан мос тушади ва ацил қолдиғининг жойлашган ҳолатини аниқлаб беради. Шундай қилиб, Циклоэксозид В 3-O- β -D-(2-O-ацетил)-ксилопи-ранозид-20R,24S-эпоксициклоар-тан-3 β ,6 α ,16 β ,25-

тетраола тузилишига эга. *Astragalus dissectus* ўсимлиги илдизидан 12 та маълум, жумладан иккита янги Циклодисектозид ва Циклотрисектозид лар (11 - расм) ажратиб олинган ва идентификация қилинган. Циклодисектозид (**26**) нинг ЯМР ^1H ва ^{13}C спектрларида иккита аномер протонларнинг ва иккита пентоза қолдиғи углерод атомларининг сигналлари кузатилади. Гликозиднинг углеводли қисми углерод атомларининг кимёвий силжиш кўрсаткичлари, β -D-ксилопиранозанинг терминал эканлигидан далолат беради



11- расм. Циклодисектозид (26) ва циклотрисектозид (27)

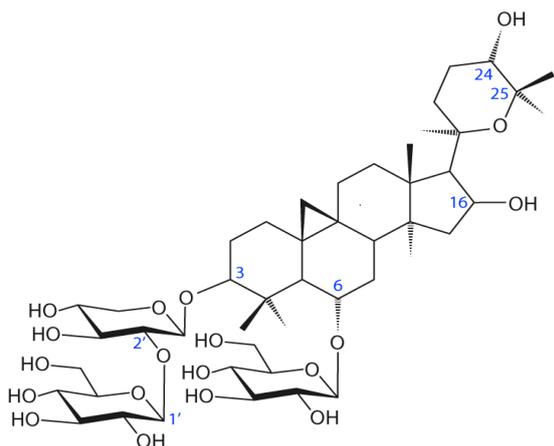
. β -D-ксилопираноза қолдиғи аномер углерод атомлари ва уларнинг кимёвий силжиш кўрсаткичлари, D-ксилопиранозанинг битта қолдиғи гениннинг С-3 да боғланганлигини кўрсатади. Гениннинг гликозилланган С-3 атоми, С-5 ва С-7 атомлари сигналлари, гениннинг С-6 даги бошқа

моносахаридини боғланган жойини аниқлаб беради. Ушбу параметрлар циклоцефалогениннинг С-20 ва С-25 атомларин кимёвий силжиш кўрсаткичлари билан мос тушади.

Шунга асосан ЯМР¹³С спектрада С-16 ва С-24 ларнинг иккиламчи спирт углерод атомларининг иккита сигнали кузатилади. Циклодисектозид - 3,6-ди-О-β-D-ксилопиранозид-20R,25-эпокси-24S-циклоартан-3β,6α,16β,24-тетраол тузилишга эга ва циклоцефалогенин гликозидидир.

Циклотрисектозид (27) нинг ЯМР¹Н спектрида дублет кўринишида учта аномер протонларнинг сигналлари, ЯМР¹³С спектрада учта терминал моносахаридларнинг сигналлари кузатилади. Углерод атомлари сигналларининг тўплами ушбу гликозидларнинг углевод таркиби битта D-ксилоза ва иккита D-глюкоза молекулаларидан ташкил топганлигидан далолат беради. Гликозидлар β-D-Хулр ва β-D-Глср ларни 1:2 нисбатда тутган триозиддир. С-3, С-5 ва С-7 ларнинг кимёвий силжишлари, гликозиддаги С-3 ва С-6 атомлари гликозилланганлигини кўрсатади. Аномер углерод атомларининг сигналлари С-3 да D-ксилопираноза ва С-6 да D-глюкопиранозага тегишли бўлиши керак. Гликозид **27** нинг J-модулирланган ЯМР¹³С спектрида учламчи углерод атомларининг сигналлари С-20 ва С-25 даги атомларга тегишли ва 20R,25-эпоксифункция мавжудлигини кўрсатади. Гликозид **27** нинг спектрида Н-22 лардан бири циклоцефалогенин гликозиди спектри каби намоён бўлади, бу эса гликозид молекуласининг С-24 да бирламчи боғ билан боғланган ксилород гурухи мавжудлигини ва С-24 S-конфигурацияга эга эканлигини кўрсатади.

Astragalus tragacantha ўсимлиги ер устки қисмининг метанолли экстрактидан янги **циклокантозид F(28)** бирикмаси ажратиб олинган. Мазкур ўсимлик олимлар томонидан кенг ўрганилган ва ундан мазкур синфга оид 12 та моддалар ажратиб олинган. Циклокантозид F нинг таркибида 2:1 нисбатда D-глюкоза ва D-ксилоза аниқланди (12- расм).



12- расм. Циклокантозид F

бири билан алмашинган. Буни гликозид D-глюкозасининг аномер водород атоми ва D-ксилозаниннг иккинчи углерод атоми сигналлари ўртасида мувофиқлик кузатилган НМВС спектри ҳам кўрсатади.

НМҚС спектридаги сигнал протон сигнали билан мос тушади. Ушбу сигнал НМВС спектрада D-ксилозага тегишли бўлган аномер углерод атоми сигнали билан боғланган D-ксилопиранозид қолдиғининг С-2 бўйича гликозилланишида, D-ксилоза аномер углерод атомининг сигнали юқори

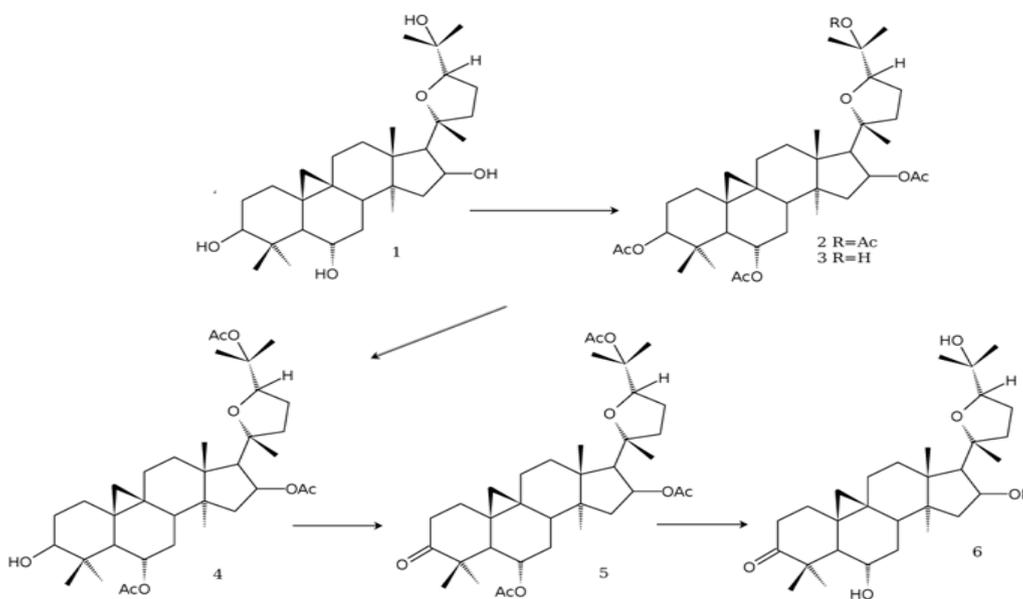
Моносахарид қолдиғининг аномер протони ПМР спектрада кузатилади, келтирилган ССЎТК, моносахарид қолдиғи аномер марказларининг β-конфигурацияси ва ⁴С₁ конформацияси билан бир қаторда, пираноз тузилишга ҳам эга канлигини кўрсатади. D-глюкозаниннг хар икки қолдиғи ҳам терминал моносахариддир. D-ксилоза ўз навбатида, D-глюкоза қолдиқларидан

майдонга силжийди. Циклокантозид F нинг ЯМР ^{13}C спектрида $\beta\text{-D}$ -глюкоза аномер атоми сигнали намоён бўлади. НМВС спектрда протон сигнали билан мос тушади. Ушбу протон НМҚС спектрда углерод билан боғланган ва Н-6 циклоартаннинг гликозилланган С-6 атоми учун хосдир.

Демак, D-глюкоза қолдиғи гениннинг $\beta\alpha$ -ОН гурухи орқали боғланган. Циклокантозид F нинг ^1H ва ^{13}C спектрларини таққослаш таҳлиллари натижасида, генин бу циклоцефалогениндир деб исботланди.

Диссертациянинг “Циклоартан бирикмалар асосидаги синтезлар” деб номланган учинчи боби *Astragalus* туркумига оид ўсимликлардан ажратиб олинган циклосиверсигенин бирикмаси асосида циклопикантогенин моддасини ва циклосиверсиозид F бирикмаси асосида троянозид A моддасини синтез қилиб олиш услуги муҳокамасига бағишланган. Маълумки, табиий бирикмаларни тўлиқ ва қисман синтезлари – синтетик ва ярим синтетик услублар билан биологик фаол моддаларни олиш учун истиқболли йўналишни очиб берувчи ҳамда табиий бирикмалар кимёвий тузилишини тасдиқланишидаги ишончли услуб ҳисобланади.

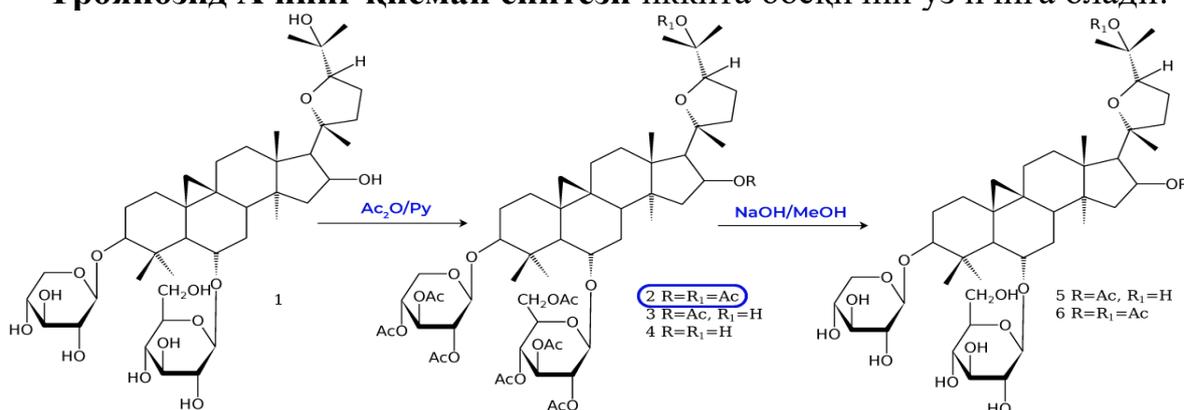
Циклопикантогенинни синтези - генинни С-3 даги кето гурухини танлаб ҳосил бўлишидан иборатдир. Циклосиверсигенинни ацетиллаб, ацетат **2** ва **3** ажратиб олинди. Бирикма **2** нинг ЯМР ^1H спектрида тўртта ацетоксил гурухлари кузатилади (13 - расм). С-3 даги ацетатокси гурухини селектив равишда дезацетиллаш учун тетраацетат **2** метанолда калий гидрокарбонат билан совунланиши амалга оширилди. Реакция аралашмасидан, ЯМР ^1H спектрда учта ацетил гурухи сигналлари кузатилган маҳсулот **3** ажратиб олинди. Триацетат **4** нинг Джонс бўйича оксидланиши ЯМР ^1H спектрда ацетоксил гурухи сигналлари кузатилади.



13- расм. Циклопикантогенинни синтези реакциялари

Келтирилган маълумотлар бирикма **5** – 20R,24S-эпоксициклоартан- $\beta\alpha$,16 β ,25-триол-3-он; **6**,16,25-триацетат эканлигини аниқлаб беради. Ацетат **5** ни ишқорий гидролизи натижасида циклопикантогенин **6** олинди.

Троянозид А нинг қисман синтези иккита босқични ўз ичига олади:



14- расм. Троянозид А синтези реакциялари

циclosиверсиозид F ни ацетиллаш ва олинган циклосиверсиозид F октаацетатни қисман дезацетиллаш (14- расм). Циклосиверсиозид F ни ацетиллаш реакцияси маҳсулотидан нонаацетат 2, октаацетат 3 ва гептаацетат 4 ажратиб олинди. Октаацетат 2 натрий гидроксидининг метанолли эритмаси билан гидролизланди ва гликозид 5 олинди. Гликозид 5 нинг ЯМР ¹³C спектрида битта сирка кислотаси қолдиғи углерод атомининг сигнали кузатилади. Перацетат 2 нинг ишқорий гидролизи, гликозид 6 хосил бўлишига олиб келди. Гликозид 5 троянозид А тузилишига эга.

“Циклоартан гликозидларининг биологик фаоллиги” деб номланган тўртинчи бобида *Astragalus* туркумига оид ўсимликлардан ажратиб олинган астрагалозид VII, циклоорбикозид С, циклоорбикозид G, циклосивесиозидлар А ва F бирикмаларнинг биологик фаоллиги тўғрисидаги маълумотлар баён этилган. Ўрганиш натижаларига асосан *A.kuhitangi* ўсимлигидан астрагалозид VII ва *A.orbiculatus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклоорбикозид С бирикмалари кардиотоник фаолликка эга эканлиги аниқланди. Тиббиётда юрак ишемик касалликларида кальций каналларининг селектив блокатори, кардиомиоцитлар ва қон томирларининг силлиқ мушаклари хужайраларига кальцийни киришишини тормозловчи хусусиятга эга бўлган нифедипин препарати кенг қўлланилади.

A.orbiculatus ўсимлигидан ажратиб олинган циклоорбикозид G ва *A.exilis* ўсимлигидан ажратиб олинган циклосивесиозид А бирикмаларини биологик фаоллиги ўрганилиши натижасида ушбу гликозидлар липидларни перекис оксидланиши жараёнини ингибирлаш ва NO-эргик тизимига меъёрлаштириш таъсирга эга эканликлари аниқланди. *A. orbiculatus* ўсимлигининг ер устки қисмидан ажратиб олинган циклоорбикозид С бирикмаси шунингдек, циклоорбикозиддан синтез қилиш усули билан олинган ҳосилалари саратон касаллигида ўсмаларга қарши фаолликка эга эканлиги аниқланди. Циклоартанлар: *A.stipulosus* ўсимлигидан ажратиб олинган аскендозид В, D ва G, *A. coluteocarpus* дан циклокарпозид, *A. orbiculatus* дан циклоорбикозид А ва G ҳамда *A.pterocephalus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклосиверсиозид F бирикмалари тирозиназа ферментини ингибиторлаш фаоллиги бўйича тадқиқ қилинди. Аскендозид В энг юқори фаолликни кўрсатди. Шунингдек, *A.pterocephalus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклосиверсиозид F кардиопротекторлик фаоллигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар Ўсимлик моддалари кимёси институти фармакология ва токсикология бўлимининг

етакчи олимлари билан ҳамкорликда олиб борилган, жумладан, циклосиверсиозид F ни метаболлик препарат рибоксинга нисбатан таъсири ўрганилган ва антиоксидантлик фаоллиги бўйича тиббиётда юрак касалликларини даволашда кенг қўлланиб келинаётган “Милдронат” дори воситаси билан бир хил эканлиги аниқланган.

“Экспериментал қисми” деб номланган бешинчи бобида диссертант томонидан бевосита амалга оширилган амалий илмий изланишлар батафсил баён этилган. Бирикмаларининг кимёвий тузилиши ЯМР, ^1H ^{13}C 2М ЯМР ^1H - ^1H . ^1H - ^{13}C ^1H - ^1H COSY, HSQC спектроскопия услублари ёрдамида, Bruker AM-400, Bruker ADRX-500, Tesla BS-567A ускуналарида аниқланди, эритмалари ички ГМДС ва ТМС стандартлари дейтерохлороформ ва дейтеропиридин қўлланилди. Масс-спектрлар таркиби 130-170⁰ ҳароратда ва 50 В ионланиш кучланишида, МХ-1310 ускунасида ўлчанди. Моддалар фосфор-вольфрамли кислотасининг 20% этанолли эритмасини пуркаш ва 100-110⁰С ҳароратда қиздириш билан аниқланди. ИК-спектр: Perkin Elmer System 2000 FT-IR ускунасида, КВг таблеткаси олинди. Суюқланиш ҳарорати «Бозтиус» ускунасида аниқланди.

Иловада *Astragalus* ўсимлигининг турининг 196 турларидан ажратиб олинган 236 та генин ва гликозидлари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган иккита умумий жадвалдан иборат. ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопиясининг тажриба маълумотлари ва фармакологик изланиш натижалари келтирилган жадваллардан иборат.

ХУЛОСАЛАР:

1. *Astragalus* туркумига мансуб *A. orbiculatus*, *A. alopecurus* *A. pterocephalus*, *A. pamirensis*, *A. kuhitangi*, *A. tragacantha*, *A. dissectus*, *A. ruscynanthus*, *A. stipulosus*, *A. coluteocarpus*, *A. exilis*, *A. babatagi*, *A. leiosemius*, *A. turczaninowii* турлари тадқиқ қилинган. Умумий ҳисобда 81 та бирикмалар ажратиб олинган. *Astragalus* ўсимлигининг 6 та туридан ажратиб олинган 21 та янги бирикмаларининг кимёвий тузилиши аниқланган.

2. Изланишлар натижасида биринчи марта *A. alopecurus* ўсимлигидан 8 та янги бирикма жумладан, циклоалпигенин А, В, С, циклоалпигенин ва унинг гликозидлари – циклоалпиозид А, В, С ҳамда циклоалпиозид ажратиб олинган. В ва С халқалар билан алмашинмаган циклоартан қатори тритерпеноидларида масс-спектрометрик фрагментацияларда А халқасининг узилиши оқибатида ион чўққиси ҳосил бўлиш қонунияти кузатилган, бунинг натижасида иккиламчи гидроксил гуруҳининг А халқада жойлашганлиги кўрсатиб берилган.

3. Кимёвий тузилишни тасдиқлаш мақсадида циклоалпегенин В ва С ҳамда циклоалпегенин ва циклоалпегенин D ларнинг кимёвий корреляцияси амалга оширилган. Дрейднинг молекуляр моделини кузатилиши С халқанинг конформацион ўтиши циклоалпигенин С да *C12* конформацияга, циклоалпигенин В да эса *B 11* конформацияга эга эканлигини кўрсатди. Тажриба кузатувлар ньюмен проекцияси учун ҳисобланган ўлчам Н - 12 – 2 Н - 11 икки қиррали бурчакнинг қийматлари яқинлиги билан мос келиши аниқланган.

4. *A. orbiculatus* ўсимлигидан ажратиб олинган 7 та янги тритерпеноидлар - циклоорбигенин А, С, дигидроциклоорбигенин А, циклоорбикозид С, D, орбигенин ва орбикозидларнинг кимёвий тузилиши аниқланган. Спектр маълумотлари, Циклоорбикозид D нинг рентген тузилиш таҳлили ва биогенетик қарашларга асосан циклоорбигенин С, циклоорбикозид D, орбигенин ва орбикозидлар ён занжири тузилиши бир хил эканлиги тасдиқланган.

5. *A. pycnanthus* ўсимлигидан циклопикантогенин ва циклопикантозид, *A. exilis* дан - циклоэксозид В, *A. dissectus* дан - циклодисектозид ва циклотрисектозид, шунингдек, *A. tragacantha* ўсимлигидан циклокантозид F моддалари ажратиб олинган ва улар тузилишига кўра янги бирикмалар эканлиги тасдиқланган.

6. Тадқиқ қилинган *Astragalus* туркуми ўсимлик турларидан биринчи мартаба ланостан каторидаги бирикмалар ажратиб олинди. Ўсимликларнинг илдиз қисмида асосан циклосиверсигениннинг гликозидлари тўпланиши аниқланган.

7. Циклоартанларнинг кимёвий модификацияси – тўлиқ ва қисман синтези амалга оширилган ва натижада янги табиий бирикмалар: циклосиверсигениндан циклопикантогенин ва циклосиверсиозид F дан қисман синтез орқали троянозид А олинган.

8. *Astragalus pteroccephalus* ўсимлигидан ажратиб олинган циклосиверсиозид F бирикмасининг фармакологик тадқиқотлари натижасида уни кардиопротектор фаолликка эга эканлиги тасдиқланган. Циклосиверсиозид F субстанцияси, ўсимлик хом ашёси учун вақтинчалик фармакопоя мақоласи лойиҳаси тайёрланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020. К/Т. 104.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

АГЗАМОВА МАНЗУРА АДХАМОВНА

**ТРИТЕРПЕНОИДЫ РАСТЕНИЙ РОДА *ASTRAGALUS*: СТРУКТУРА,
ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ**

02.00.10 – Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО ХИМИИ**

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей Аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером (DSc.) В.2021.1DSc/К51

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Официальные оппоненты:

Гафуров Махмуджон Бакиевич
доктор химических наук, старший
научный сотрудник

Рахманбердиева Рано Каримовна
доктор химических наук, старший
научный сотрудник

Рахимов Дилшод Ахмедович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:

Национальный Университет Узбекистана

Защита диссертации состоится “___” _____ 2021 г. в ___ часов на заседании Научного совета (DSc.) 02/30.01.2020. К/Т. 104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 77, Тел.: 712625913, факс: (99871)1206475).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № _____). Адрес: 100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека 77. Тел.: 712625913, факс: (99871)1206475).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки _____ от «___» _____ 2021 года)

Ш.Ш. Сагдуллаев

Председатель Научного Совета по
присуждению ученых степеней, д.т.н.,
профессор

Н.К. Хидирова

Секретарь Научного Совета по
присуждению ученых степеней, к.х.н.,
старший научный сотрудник

С.Ф. Арипова

Председатель Научного семинара при
Научном Совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и востребованность темы диссертации.

На сегодняшний день интерес и стремление широкого использования методов традиционной народной медицины все возрастает. Лечебные травы и приготовленные на их основе лекарственные средства отличаются воздействием на организм без побочных эффектов. Поэтому исследования по выделению природных соединений из растений и определение механизма их действия – одна из важных задач современной науки.

Обеспечение населения высокоэффективными импорт заменяющими лекарственными средствами на основе местного растительного сырья представляет собой важнейшую проблему государственного значения. Исследования биологически активных компонентов из растений флоры Узбекистана и создание на их основе лекарственных средств и биопрепаратов является актуальной.

В мире известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место, как по распространенности, так и по угрозе для жизни. Большинство этих заболеваний (стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нейроциркуляторная дистония) сопровождается нарушениями обмена веществ, как в миокарде, так и в сосудах.

Поэтому для лечения этих заболеваний применяют новую группу лекарственных средств – кардиопротекторы. Они оказывают нормализующее влияние на нарушенные процессы обмена веществ в организме. В этом отношении весьма привлекательны циклоартановые гликозиды, обладающие кардиотонической активностью, гипотензивным, диуретическим, седативным, анальгетическим, гиполипидемическим действиями

С периода установления Бартоном строения циклоартенола – родоначальника этого класса, число известных циклоартановых соединений в 1975 г составило 47, 1984 г - 158, 1988 г - 232, 1996 г – 300 и в настоящее время перевалило за 900.

Фундаментальные исследования растительных биорегуляторов тритерпеноидной природы, проводимые в Институте химии растительных веществ АН Республики Узбекистан, определили, что растения обширного рода *Astragalus* представляют особый интерес как источники биологически активных соединений.

Основными источниками циклоартановых гликозидов являются растения рода *Astragalus*, которые широко распространены в обоих полушариях, во флоре России встречается 900, в Центральной Азии около 600, во флоре Узбекистана более 239 видов, в том числе 34 занесены в Красную книгу.

Из литературы известно, что сумма сапонинов – астрагалозидов из *Astragalus membranaceus* флоры Китая, обладает рядом биологической активностей, которые запатентованы и широко применяются в качестве лекарственных препаратов. Проведенные исследования показали, что растения *Astragalus sieversianus* Pall и *A. pteroccephalus* Bunge, произрастающие

в Узбекистане, имеют аналогичный компонентный состав. Это дает возможность создания лекарственных средств из местного сырья. Особое место среди изученных активностей отводится кардиотоническим свойствам выделенных соединений.

В соответствии с Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов»¹ были определены мероприятия по выращиванию лекарственных растений, их переработке, внедрению механизма по организации производства лекарственных субстанций, удовлетворению спроса внутреннего рынка на лекарственные растения и продукцию из них, а также их экспорта, принятию мер по усилению охраны дикорастущих лекарственных растений, находящихся под угрозой исчезновения и их восстановлению путем сооружения естественных плантаций. В Постановлении Президента «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства»² четко поставлены практические задачи в оказании помощи в проверке на соответствие требованиям действующих нормативно-технических документов по количеству качественных показателей и биологически активных веществ выращиваемых лекарственных растений, определении подлинности выращенных лекарственных растений на основе фармаколого-анатомических исследований, изучении состава, оценке сортов и образцов по содержанию лекарственных веществ. В ходе проводимых научных исследований в Институте химии растительных веществ АН Р Уз выявлена кардиопротекторная активность циклосиверсиозида F, выделенного из растения *Astragalus pteroccephalus* и в настоящее время рекомендовано создание лекарственного средство. Это свидетельствует о том, что рассматриваемые исследования имеют научно-теоретическую и практическую направленность.

Соответствии исследования основным приоретным направлениям развития науки и технологии республики.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий: VI. «Медицина и фармакология» VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации³. Учеными десятка стран мира проводятся научные исследования по изучению химических структур и биологической активности циклоартановых тритерпеноидов. В пятерку лидеров входят такие страны, как Китай, Узбекистан, Япония, Турция и США.

¹ ПП РУз. от 10.04. 2020 г. № ПП-4670 «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов».

² ПП РУз. от 26.11. 2020 г. № ПП-4901 «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства».

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации подготовлен на основании данных www.sciencedirect.com, www.scopus.com, www.scholar.google.com и других источников.

Обзор, написанный на основании данных мировой научной литературы, охватывает сведения о 200 видах растений, выделении 860 соединений. Состоит из двух частей: первая часть посвящена соединениям генинной природы, их 4-монометил и 4,4-дезметил производным, а во второй части собраны сведения о гликозидах.

В приложениях 1 и 2 диссертационной работы приведены списки исследованных в мире видов растений рода *Astragalus* и выделенных циклоартановых соединений.

Изложены литературные данные о хроматографических методах определения абсолютной конфигурации моносахаридных остатков, условиях выделения и разделения циклоартанов, методах доказательства химического строения. В обзоре обобщены исследования из научной литературы, направленные на проведение химической модификации циклоартанов.

Зарубежными учеными проведены обширные исследования по химии циклоартанов и создана уникальная школа в этой области. В Грузии, в институте фармакохимии им. И.Г.Кутателадзе д.ф.н. М.Д.Аланием уже много лет проводятся исследования в области изучения циклоартановых гликозидов из растений рода *Astragalus*, внедрен в практику гипоазотемический препарат «Фларонин» - флавоноидный гликозид, выделенный из растения *A.falcatus*.

Ученые Турции, E. Bedir и İ. Çaliş проводят исследования химических структур тритерпеновых соединений циклоартанового ряда из растений *Astragalus*. Результаты исследований показали, что циклосиверсиозид В обладает иммуностимулирующей активностью.

Японский исследователь I. Kitagawa продолжил исследования в области биотехнологии, создал большую школу, исследовав состав растения *A.membranaceus*, выделил и доказал химические структуры циклоартановых гликозидов.

Приведены научные исследования по изучению биологической активности циклосиверсиозидов F, гликозидов с ацетильными группами и их производных, выделенных из различных видов растения рода *Astragalus*.

Степень изученности проблемы.

В настоящее время интерес к структурным исследованиям и изучению биологической активности тритерпеноидов циклоартанового ряда растет и широко освещается в зарубежных обзорных статьях. В этом ряду обзоры, L.Verotta, El-Sebakhy “Cycloartane and oleanane saponins from *Astragalus* sp.” и N.A.Tian и др. “Recent advances in natural bioactive cycloartane triterpenoids». Также опубликованы ряд статей ученых Японии (I. Kitagawa, M. Hirotsu, M.Yoshikawa), Турции (E. Bedir), Китая (Y. Z. Zhu, H. Wang), США (N.Tabanca), России (А.А. Семенов, А.С. Громова) и других ученых по структурным исследованиям тритерпеноидов. К данному времени тритерпеноиды и их гликозиды выделены из растений, относящиеся к 7 семействам и 90 родам. Из 93 видов растений рода *Astragalus* в общей сложности выделено 236 гликозидов циклоартанового ряда. Приводятся

сведения по описанию 53 генинов, встречающихся в растениях как в свободной, так и в гликозилированной форме. Исследования, проводимые по изучению биологической активности индивидуальных веществ, выделенных из растений рода *Astragalus*.

В Узбекистане исследования в области химии циклоартанов широко освещены в статьях ученых А.Н. Свечникова, Р.У. Умарова, М.Б. Горовиц, Н.К. Абубакиров, в обзорах проф. М.И. Исаева, а также фармакологов д.м.н. В.Н. Сырова, д.б.н. З.А. Хушбаковой и других. В результате изучены более 30 видов растений рода *Astragalus*. Исследователи во главе с М.И.Исаевым выделили более 160 соединений, среди которых 76 новых. Узбекистан занимает в мире лидирующее положение по структурным исследованиям циклоартанов растений рода *Astragalus*. По количеству публикаций научных работ по химии и физиологической активности циклоартанов Узбекистан занимает второе место, уступая лишь Китаю.

В данной диссертационной работе со стороны исследователей приводятся данные ранее не изученных видов растений рода *Astragalus*. Химические структуры выделенных соединений новые и отличаются строением от веществ, выделенных из растений зарубежной флоры и опубликованных в научной литературе.

В мировой литературе практически не имеются публикации, посвященные химической модификации тритерпеновых соединений. Развитию данного направления положил начало д.х.н. М.И. Исаев и его ученики. Ими разработаны новые методы получения природных биологически активных соединений путем полного и частичного синтеза. Структуры циклоартанов, впервые выделенные из растения *Astragalus alopecurus*, были установлены спектральными методами. Эти структуры были подтверждены разработанными методами реакций химической модификации.

Впервые фармакологами ИХРВ АН РУз была изучена биологическая активность основных гликозидов растений *A. alopecurus* и *A. orbiculatus*, а также полученных их производных.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертационная работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках следующих государственных научно-исследовательских проектов Института химии растительных веществ АН Р Узбекистан: фундаментальных – № ФА-ФЗ-Т-044: «Изопреноиды растений и микроорганизмов отечественной флоры: структура, химическая модификация, биологическая активность», (2007–2011 гг.); № 68–08: "Основы химической модификации полифункциональных циклоартановых тритерпеноидов", (2009–2010 гг.); № ФА-Ф6-Т-209: «Гликозиды и генины растений и микроорганизмов: структура, химическая модификация, биологическая активность», (2012–2016 гг.); № ВА-ФА-Ф-7-009: «Исследования вторичных метаболитов растений Узбекистана: химическая структура, биологическая активность и разработка клеточных технологий», (2017–2020 гг.); прикладного – № ФА-А12-Т-101: "Создание

кардиопротекторного препарата Циклосиверсиозида F", (2009–2011 гг.); инновационного – № И-ФА-2019-27: «Разработка технологии производства кардиопротекторного препарата циклосиверсиозида F и подготовка материалов в Агенство по развитию фармацевтической отрасли», (2019–2021 гг.)

Целью исследования является изучение тритерпеноидов некоторых видов растений рода *Astragalus*, проведение реакций химической модификации метилстероидов и их гликозидов, выявление биологической активности выделенных соединений.

Задачи исследования:

- Выделение и разделение тритерпеноидов из некоторых видов растений рода *Astragalus*;
- установление структур новых тритерпеновых метилстероидов и их гликозидов, идентификация известных соединений;
- проведение реакций химической корреляции тритерпеноидов с целью подтверждения строения;
- получение новых биологически активных соединений циклоартанового ряда путем проведения химической полного и частичного синтеза;
- исследования биологической активности выделенных соединений;
- изучение фармакологических свойств циклосиверсиозида F, выделенного из растения *Astragalus pteroccephalus*.

Объектами исследования являются некоторые виды растения рода *Astragalus*, генины и гликозиды.

Предметами исследования являются химическое строение циклоартановых метилстероидов и гликозидов растений рода *Astragalus*, синтезы на основе циклоартанов, биологическая активность выделенных гликозидов.

Методы исследования. Для осуществления поставленных задач применяли следующие методы:

- методы выделения и очистки - колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, методы экстракции;
- методы доказательства химических структур соединений – химические (кислотный, щелочной гидролиз, ацетилирование и окисление), физико-химические и спектральные ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, масс-спектрометрии, методы двумерной спектроскопии ЯМР: COSY, TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

- в результате исследований тритерпеноидов некоторых видов растений рода *Astragalus*: *A. orbiculatus*, *A. alopecurus*, *A. pteroccephalus*, *A. pamirensis*, *A. kuhitangi*, *A. tragacantha*, *A. dissectus*, *A. pycnanthus*, *A. stipulosus*, *A. coluteocarpus*, *A. exilis*, *A. babatagi*, *A. leiosemius*, *A. turczaninowi* впервые

выделены 28 новых соединений и доказаны их структуры химическими и физическими методами исследований;

- впервые из растения *A. alopecurus* выделены 8 новых соединений - циклоалпигенины А, В, С и циклоалпигенин, их гликозиды – циклоалпиозиды А, В, С и циклоалпиозид;

- из растения *A. orbiculatus* впервые выделены 5 тритерпеноидов циклоартанового ряда - циклоорбигенины А и С, дигидроциклоорбигенин А, циклоорбикозиды С и D, а также 2 соединения ланостанового ряда - орбигенин и орбикозид;

- впервые из растений *A. pycnanthus* выделены соединения циклопикантогенин и циклопикантозид, из *A. exilis* - циклоэксозид В, их химические структуры установлены как новые;

- доказаны химические структуры гликозидов - циклодисектозида и циклотрисектозида, изолированные из корней растения *A. dissectus*, а также циклокантозида F - из растения *A. tragacantha*;

- в результате проведенных исследований показано, что гликозиды циклосиверсигенина широко распространены в растениях рода *Astragalus* и в основном сосредоточены в корневой части;

- разработаны новые методы реакций химической модификации циклоартановых тритерпеноидов и этими методами подтверждены химические структуры циклоалпигенинов А, В и С;

- с целью получения биологически активных соединений разработаны методы полного и частичного синтеза природных соединений циклопикантогенина и троянозида А;

- в результате исследований биологической активности новых выделенных соединений выявлено, что астрагалозид VII и циклоорбикозид С обладают кардиотонической активностью, циклоорбикозид G и циклосиверсиозид А оказывают положительное влияние на метаболические процессы в миокарде крыс, циклоорбикозид С и производные циклоорбикозида А показали противоопухолевую активность на раковых клетках;

- фармакологические исследования циклосиверсиозида F, выделенный из растения *A. pteroccephalus*, показали кардиопротекторную активность и на его основе рекомендовано создание нового лекарственного препарата метаболического типа действия.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

- В настоящее время рекомендовано создание нового лекарственного средства на основе циклосиверсиозида F, показавший кардиопротекторную активность, по фармакологической активности не уступает зарубежному препарату Милдронат, широко используемый в медицинской практике;

- фармакологами проведены полные доклинические исследования лекарственного средства циклосиверсиозид F. Выявлено, что препарат

нетоксичен и не кумулятивен, не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами;

- разработан способ получения субстанции циклосиверсиозида F в условиях опытного производства ИХРВ АН РУз.

Достоверность результатов исследования заключается в следующем:

- результаты исследований получены и доказаны современными методами органической, биоорганической и физической химии, спектральные данные сняты на приборах: масс-спектрометрии, ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР, двумерной спектроскопии ЯМР;

- проведены реакции химического синтеза, проанализированы и обработаны условия экспериментов, полученные результаты и выводы согласуются с основными положениями теоретических работ, посвященных выделению и установлению химических структур тритерпеноидов циклоартанового ряда;

- достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых зарубежных изданиях и обсуждением их на международных симпозиумах.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

- Полученные данные по изучению метилстероидов циклоартанового ряда некоторых видов *Astragalus* обогащают химию природных соединений новыми сведениями о фитохимическом составе растений, произрастающих в Узбекистане.

- Разработанные новые методы химической модификации создали возможность их использования в области органического синтеза.

- На основе выделенных и проявленных биологическую активность соединений: циклосиверсиозиды А и F, астрагалозид VII, циклоорбикозиды А, С и G из некоторых видов растений рода *Astragalus* показана возможность создания в будущем новых лекарственных средств.

Внедрение результатов исследований на основе научных результатов по изучению химической структуры, биологической активности тритерпеновых гликозидов циклоартанового ряда:

- эксперименты PCA для циклоорбикозиды D депонированы в Кембриджском центре структурных данных (CCDC), зарегистрированы № 604459. Эти исследования будут использованы в области физической химии;

- показана возможность получения новых природных соединений путем проведения химической модификации – полного и частичного синтеза, фармакологические исследования которых приведут в будущем к созданию лекарственных средств;

- данные диссертационной работы были использованы в лекциях, семинарах, а также в научно-исследовательских проектах для магистерских и докторских диссертаций фармацевтического факультета кафедры фармакогнозии, в Центре научных исследований по лекарственным растениям и лекарственным средствам Анадоллийского университета Турции. На основе

научных данных подготовлен совместный проект №119N631 «Исследование биологической активности нескольких видов растений семейств Fabaceae и Asteraceae флоры Турции и Узбекистана» и представлен в Фонд (Совет научных и технологических исследований Турции) по международной Программе сотрудничества TIBUTAK – МИД Узбекистан. (Справка Анадоллийского Университета, Турция от 02.08.2021);

- химические структуры выделенных и установленных новых циклоартановых тритерпеноидов включены в Справочник Natural Compounds (Plant Sources, Structure and Properties Cycloartane Triterpenoids and Glycosides, Springer), что дает возможность использования данных при доказательстве новых структур и идентификации соединений данного ряда, выделяемых из других растений;

- результаты исследований цитировались авторами в 124 зарубежных журналах, имеющие высокий импакт-фактор, в том числе: *J. of Inorganic biochemistry* (IF- 3.212). 2011, 105(6). P. 887-893; *Phytochemistry review* (IF- 4.587), 2019, V.18, P. 1133–1166; *Studies in Natural Products Chemistry*, 2002, V. 27, P. 443-545; *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10(6), P. 2440-2475 (DOI: 10.3390 / ijms10062440); *Food and Chemical Toxicology* (DOI: 10.1016 / j.fct. 2009. 12.004 PMID: 20026160) 48(3) P.781-788; *J.Chem. and biodiversity* (DOI: 10.1007/s11101-019-09626-y) 2013, 10(6), P. 1004-1054 и другие научные журналы. Эти данные позволили зарубежным учёным использовать их в своих научных исследованиях для доказательства химических структур и биологической активности природных соединений.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований обсуждены на международных научных симпозиумах и научно-практических конференциях в виде докладов: 210 ACS Национальной конференции (США, 1998); «Азиатский симпозиуме по лекарственным растениям и другим природным продуктам» (Бангладеш, 2000), «Международный симпозиуме по химии природных соединений»: (Турция, 1996, 2001, 2005, 2015; Бухара, 1998. Ташкент, 2009, 2003, 2007, 2010); Scientific conference «Current Topics of the chemistry and biotechnology natural compounds» (Novosibirsk, Russia, 2010); международная конференция "Фармацевтическое образование, наука и производство" (Казахстан, 2014). Презентация научной разработки "Циклосиверсиозид F кардиопротекторное средство» на международной ярмарке «INNO-WEEK–2020»

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 41 научных статей, в том числе 31 в журнале «Химия природных соединений», 4 – в зарубежных, 3 – в журналах стран СНГ, 3 – в местных журналах.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы и приложений, работа изложена на 189 печатных страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИСЕРТАЦИИ

Во введении диссертации описано об основном источнике циклоартановых гликозидов растениях рода *Astragalus*, распространении в мировой флоре, о растущем интересе к изучению химии циклоартана и открытии полярных гликозидов с широким спектром биологической активности. Подробно изложены данные о широком практическом применении представителей этого класса.

Показано соответствие темы, выбранной диссертантом, приоритетным направлениям развития науки и технологии в Республике, обоснованы результаты полученных исследований, которые имеют теоретическую и практическую значимость.

Большинство циклоартановых гликозидов практически нетоксичны и обладают широким спектром биологической активности: кардиотонической, гипохолестеринемической, антибластомной, контрацептивной, седативной, гипотензивной, диуретической, противовоспалительной, иммуностимулирующей и интерферон индуцирующей. Это дает возможность использования их в терапевтической практике.

Со стороны диссертанта изложены основные задачи выполнения диссертационной работы. Освещена научная новизна и прикладная сторона проведенных исследований.

Приводится информация о возможностях получения новых аналогов путем проведения реакций модификации тритерпеноидов циклоартанового ряда. Описано, что, в ходе проведения доклинических исследований, выявлена кардиопротекторная активность циклосиверсиозида F, выделенного из *Astragalus pteroccephalus*, в настоящее время создается лекарственное средство.

Литературный обзор, первая глава диссертации **«Химия циклоартанов»** посвящена обзору мировой литературы, в которой изложены сведения о циклоартановых тритерпеноидах, методах выделения и установления химических структур, среди которых исследования по определению циклопропанового кольца, получению генина, изучение спектральных данных, идентификации углеводных остатков и органических кислот в составе гликозидов, определение их места локализации в молекуле.

В следующем разделе исследований ученые рассматривают реакции синтеза малополярных тритерпеноидов путем химической модификации циклоартанов, а также приведены результаты научных исследований химической модификации полярных циклоартановых гликозидов - циклоорбикозида А, циклоалпиозида D и циклоалпигенина D.

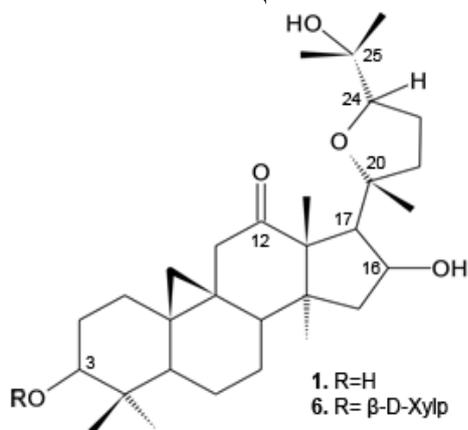
Имеются сведения из литературных источников о биологической активности циклосиверсиозида F, ацетильных производных гликозида из растений рода *Astragalus*, рассматривается механизм действия: структура молекулы – биологическая активность. Вторая глава **«Обсуждение результатов»** посвящена собственным исследованиям автора по изучению

циклоартановых метилстероидов и гликозидов растений *Astragalus alopecurus*, *A. orbiculatus*, *A. pycnanthus*, *A. dissectus*, *A. tragacantha*.

Растение *Astragalus alopecurus* выделяется богатым разнообразием химических структур. Из надземной части растения выделены и доказаны структуры 10 соединений циклоартанового ряда. Среди них **циклоалпигенин А (1)**. Наличие в спектре ПМР соединения **1** сигналов в высоком поле при δ 0.36 и 0.70 для двух однопротонных дублетов системы *AB* с КССВ $^2J=4$ Гц, характеризующие изолированный циклопропановый метилен и сигналов семи метильных групп, позволили отнести к ряду циклоартановых тритерпеноидов.

Сигналы четвертичных углеродных атомов при δ 19.99, 28.14 и метиленового углеродного атома при δ 31.00 в спектре ЯМР ^{13}C циклоалпигенина А также характерны для 9,19-трехчленного цикла. В ИК-спектре генина **1** наблюдается полоса поглощения, отнесенная к валентным колебаниям CH_2 -группы циклопропанового кольца. (Все соединения аналогичным образом отнесены к рассматриваемому ряду).

В масс-спектре циклоалпигенина А отмечен пик иона с m/z 143, свидетельствующий, что боковая цепь генина **1** содержит 20,24-эпокси-25-гидроксифункции, как у циклосиверсигенина. На это указывает однопротонный триплет в спектре ПМР генина **1**, принадлежащий H-24, и величины химических сдвигов атомов C-20 - C-27 боковой цепи в спектре ЯМР ^{13}C . ИК-спектр генина содержит полосы поглощения ОН-групп и шестичленного циклического кетона. О наличии кетонного карбонила



**Рис 1. Циклоалпигенин А(1)
Циклоалпиозид А (6)**

свидетельствует сигнал углеродного атома в спектре ЯМР ^{13}C . В спектре ПМР генина резонируют протоны, геминальные к ОН-группам, свидетельствующие о вторичной природе последних. Величины ХС, мультиплетность и КССВ этих протонов позволяют идентифицировать их как $3\alpha\text{-H}$ и $16\alpha\text{-H}$ соответственно. В молекуле циклоалпигенина А имеются $3\beta, 16\beta\text{-OH}$ группы. Спектр ПМР соединения **1** содержит пару однопротонных дублетов

системы *AB*, отнесенных к изолированному кетофункцией метилену. Мультиплетность H-3 указывает на то, что кетофункция находится в кольце С. А отсутствие сопряжения кетона с циклопропановым кольцом, указывает на ее расположение при C-12. Близость значений величин химических сдвигов атомов C-20 - C-25 циклоалпигенина А к таковым квисвагенина и циклосиверсигенина по сравнению с аналогичными показателями циклогалегигенина, а также биогенетические данные, что из растения выделен циклоалпигенин D с 20R,24S-стереохимией, позволяют приписать 20R,24S-конфигурацию хиральным центрам боковой цепи циклоалпигенина А. Отклонение величины химических сдвигов C-22 циклоалпигенина А является

следствием влияния карбонильной группы при С-12. Это влияние на величины химических сдвигов других углеродных атомов боковой цепи незначительно. Циклоалпигенин А доказан как 20R,24S-эпоксициклоартан-3 β ,16 β ,25-триол-12-он. Кислотный гидролиз **циклоалпиозида А (6)** привел к выделению циклоалпигенина А (**1**) (Рис. 1). В углеводной части гидролизата бумажной хроматографией обнаружили D-ксилозу. ГЖХ показала, что циклоалпиозид А содержит одну молекулу D-ксилозы. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C гликозида **6** содержат сигналы от одного остатка D-ксилозы, подтверждая монозидную природу циклоалпиозида А. Аномерный протон остатка D-ксилозы резонирует в виде дублета. Следовательно, пентоза имеет пиранозную форму, $^4\text{C}_1$ -конформацию и конфигурацию. Сравнительное изучение спектров ЯМР ^{13}C циклоалпигенина А и циклоалпиозида А обнаруживает низкочастотное смещение сигнала С-3 в спектре гликозида и определяет место присоединения остатка β -D-ксилопиранозы при этом углеродном атоме.

Максимальный пик иона **циклоалпигенина В (2)** с m/z 143, возникший при разрыве связи С-17 - С-20 соответствует боковой цепи $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2$. В спектре ПМР прослеживается триплетный сигнал Н-24.

Данные спектра ЯМР ^{13}C свидетельствуют о близости структур боковых цепей циклоалпигенинов А (**1**) и В (**2**). Один из кислородных атомов входит в состав третичной гидроксильной группы при С-25, другой образует эпоксидное кольцо боковой цепи, а три оставшиеся представлены вторичными ОН-группами и расположены в полициклической части молекулы.

В спектре ПМР генина **2** наблюдаются сигналы протонов, геминальных к гидроксильным группам, в двумерном спектре они коррелируют с сигналами вторичных углеродных атомов. Величины химических сдвигов, мультиплетности и КССВ последних согласуются с таковыми 3 α -Н и 16 α -Н. Значит, циклоалпигенин В содержит 3 β ,16 β -ОН группы (Рис. 2).

Эти данные свидетельствуют об отсутствии α -гликольной системы в молекуле. В спектре ПМР генина **2** наблюдается сигнал протона, геминальный к гидроксильной группе при С-12, и КССВ определяют его β -аксиальную ориентацию, следовательно, α -ориентацию гидроксильной группы. Сигнал Н-17 претерпел низкочастотное смещение по сравнению с таковым циклосиверсигенина, вследствие γ -гош взаимодействия рассматриваемого протона с гидроксильной группой при С-12 с аналогичной ориентацией. Такое взаимодействие реализуется между Н-17 и ОН при С-12. Величины химических сдвигов углеродных атомов С-20–С-24 циклоалпигенина В отличаются от таковых 20R,24S-эпоксициклоартан-16 β ,25-диолов.

Величины химических сдвигов углеродных атомов С-20–С-24 циклоалпигенина В отличаются от таковых 20R,24S-эпоксициклоартан-16 β ,25-диолов. В то же время циклоалпигенины А (**1**) и D (**5**), выделенные из этого же растения, имеют 20R,24S-стереохимию. Гликозид содержит 3 β ,12 α ,16 β -гидроксильные группы в стероидной части молекулы. Осуществлен переход от циклоалпигенина В к циклоалпигенину А и это подтверждает установленное строение циклоалпигенина В как 20R,24S-

эпоксициклоартан-3 β ,12 α ,16 β ,25-тетраол.

Кислотный гидролиз циклоалпиозида **В** (7) привел к получению циклоалпигенина **В**. Методом ГЖХ показали, что циклоалпиозид **В**, аналогично циклоалпиозиду **А**, содержит одну молекулу D-ксилозы при С-3.

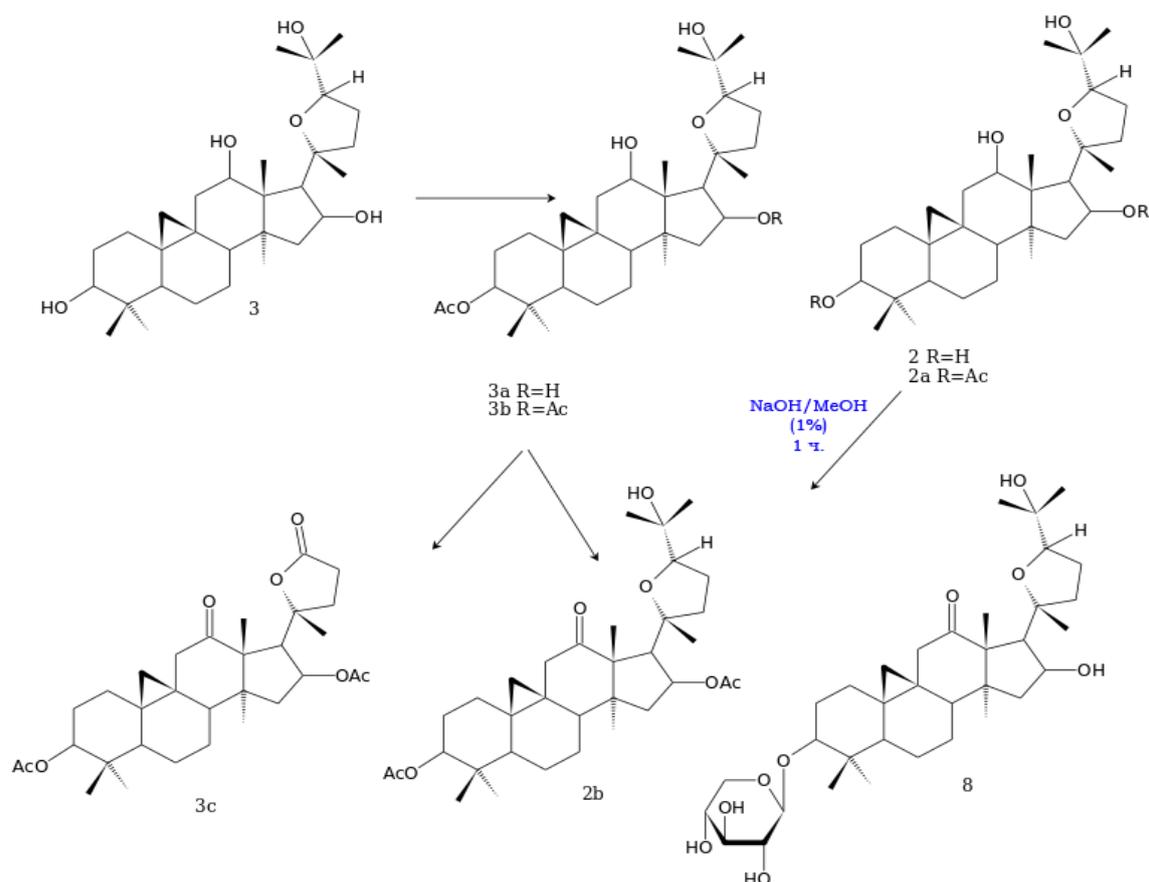


Рис. 2. Химические превращения циклоалпигенинов **С** (3) и **В** (2)

Циклоалпигенин **С** (3) ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине, получили моноацетат **3а** и диацетат **3б**. В масс-спектрах генина **3** и ацетильных производных **3а** и **3б** отмечен максимальный пик иона с m/z 143, образующегося при разрыве связи С-17 – С-20.

Следовательно, циклоалпигенин **С** имеет боковую цепь, подобную боковой цепи циклоалпигенина **В** (2).

На это указывает спектр ЯМР ^{13}C циклоалпигенина **С**, с сигналами углеродных атомов у эпоксидного кислорода, а также третичного карбинольного углеродного атома. В соответствии с этим в спектре ПМР генина **3** наблюдается триплетный сигнал Н-24. Близость величин химических сдвигов углеродных атомов С-20–С-25 циклоалпигенинов **В** и **С** предполагает, что хиральные атомы С-20 и С-24 в соединениях имеют идентичную стереохимию. Значит, боковая цепь циклоалпигенина **С** имеет строение 20R,24S-эпокси-25-ола и три кислородных атома представлены гидроксильными группами в полициклической части молекулы.

Наличие сигналов трех невзаимосвязанных протонов в спектре ПМР генина **3**, геминальных к гидроксильным группам, свидетельствует о

вторичной природе последних (Рис.2).

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3** прослеживаются сигналы трех вторичных карбинольных углеродных атомов. В спектре ПМР генина **3** сигнал протона претерпевает низкочастотное смещение в спектрах ацетатов (**3a**) и (**3b**). Сигнал карбинольного углеродного атома в спектре ЯМР циклоалпигенина **C** также свидетельствует о наличии 3β -гидроксильной группы в молекуле. Ацетат (**3a**) представляет собой 3-моноацетат циклоалпигенина **C** и характерен для $16\alpha\text{-H}$. Значит, другая вторичная ОН-группа расположена при С-16 и имеет β -ориентацию. В спектре ПМР ацетата наряду с сигналом Н-3 низкочастотному сдвигу подвергается и сигнал Н-16. Следовательно, продукт (**3b**) является 3,16-диацетильным производным циклоалпигенина **C**.

Окисление диацетата по Джонсу привело к образованию соединений (**3c**) и (**2b**). Значит, и циклоалпигенин **C** содержит ОН-группу при С-12. Получение кетопроизводного (**2b**) из циклоалпигенинов **B** и **C** подтверждает вывод, что циклоалпигенин **C** содержит $3\beta,16\beta$ -ОН группы и имеет 20R,24S-стереохимию боковой цепи. ОН-группа при С-12 в циклоалпигенине **B** имеет α -конфигурацию, значит в циклоалпигенине **C** должна иметь β -ориентацию. В масс-спектре продукта **3c** отсутствует пик иона с m/z 143 и наблюдается максимальный пик иона с m/z 99. В спектре ПМР соединения отсутствуют сигналы Н-12, Н-24 и в сильном поле наблюдаются сигналы пяти метильных групп. Сигнал Н-12 в обоих генинах **3** и **2** имеет идентичные КССВ, а также аксиальную ориентацию. Следовательно, ОН-группы в обоих случаях ориентированы экваториально. Это возможно при изменении конформации кольца **C** при переходе от одного генина к другому.

Значения величин химических сдвигов для Н-12 и С-12 в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3** и **2** обусловлены конформационными особенностями кольца **C**. Для выяснения стереохимии хирального центра С-12 существенную роль сыграло привлечение γ -гош взаимодействия 12α -ОН-группы с Н-17. Вследствие влияния 12α -ОН-группы сигнал Н-17 в спектре ПМР циклоалпигенина **B** (**2**) резонирует в более низком поле, чем сигнал этого протона генина **3**, имеющего обратную стереохимию С-12 (Рис. 2).

Циклоалпиозид C (8) представляет собой 3-О- β -D-ксилопиранозид-20R,24S-эпоксициклоартан- $3\beta,12\beta,16\beta,25$ -тетраол.

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C **циклоалпигенина (4)** свидетельствуют об отсутствии sp^2 -гибридизации. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C генина **4** синглетного сигнала аномерного углеродного атома указывает, что эпоксидные циклы составляют кетальную систему.

В масс-спектре генина отмечен максимальный пик иона a с m/z 143, как в спектрах 20,24-эпоксициклоартан-25-олов. Но в спектре ЯМР ^1H соединения **4** отсутствует сигнал Н-24, значит является аномерным углеродным атомом и одна ОН- группа находится при С-25. На это указывают сигнал третичного карбинольного углеродного атома и пик иона в масс-спектре, возникшего при разрыве связи С-24 – С-25 и элиминировании изооксиизопропилового фрагмента. Значит одна из эпоксифункций связывает кетальный С-24 с атомом

C-20 Дублетный характер расщепления H-17 указывает на наличие при C-16 заместителя, принадлежащий 16 α -ОН. Вторым атомом, связанным с кетальным атомом через эпоксифункцию является C-16 сигнал которого подвергается низкопольному смещению по сравнению с таковым циклоалпигенина D (5). В спектре ЯМР ^1H генина **4** наблюдаются сигналы двух протонов, геминальных гидроксильным группам.

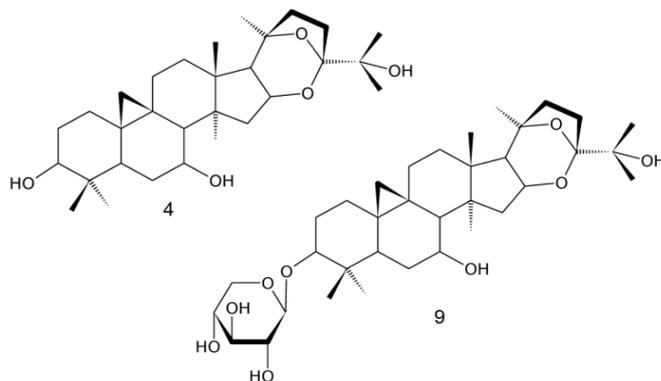


Рис. 3. Циклоалпигенин (4) и циклоалпиозид (9)

Величина химического сдвига и КССВ дублета дублетов характерны для 3 α -H и OH-группа расположена при C-3 с β -ориентацией. Мультиплетность H-3 свидетельствует об отсутствии α -гликольной группировки. Поэтому триплет дублетов принадлежит протону, расположенному в кольце В при C-7 α . Значит, гидроксильная группа расположена при C-7 в кольце В и имеет β -конфигурацию. В продукте кислотного гидролиза **циклоалпиозида (9)** обнаружили D-ксилозу и методом ГЖХ установили, что гликозид является монозидом (Рис.3).

Тритерпеновые генины и гликозиды циклоартанового и ланостанового ряда растения *Astragalus orbiculatus*. Метанольный экстракт растения содержит пять соединений циклоартанового и два ланостанового ряда. В спектре ПМР **циклоорбигенина А (12)** наблюдаются однопротонный дублет и синглет, отнесенный к H-23 и гибридованным углеродным атомам подтверждают присутствие

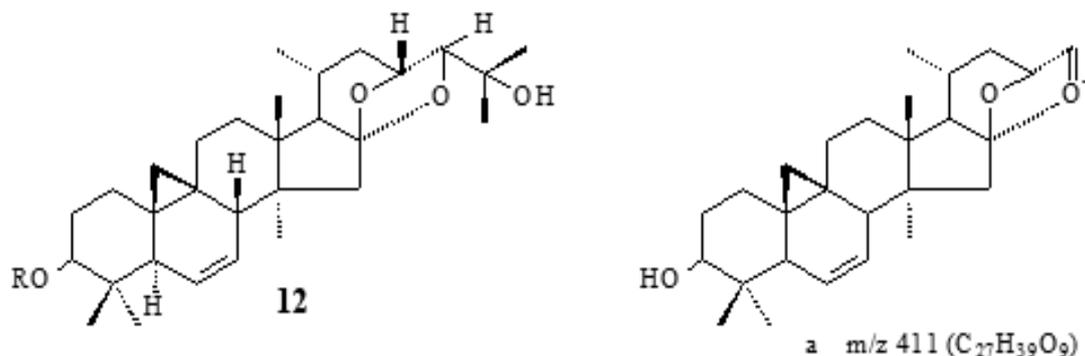


Рис. 4. Циклоорбигенин А

H-24, соответственно. Сигналы кетального углеродного атома C-16, атомов C-23, C-24, связанных с кетальными кислородными атомами, прослеживаются при δ 114.60, 71.96, 90.14 и свидетельствуют о тождественности стереохимии

обсуждаемых хиральных центров с таковыми циклоорбигенина и циклоорбигенина В. Из элементного состава генина $C_{30}H_{46}O_4$ вытекает, что два кислородных атома составляют кетальную систему, один входит в состав третичной гидроксильной группы при С-25 и в молекуле должна быть одна двойная связь. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала вторичного карбинольного углеродного атома указывает, что четвертый атом кислорода образует β -ориентированную ОН-группу при С-3. Величины химических сдвигов sp^2 -двузамещенной π -связи. В спектре ПМР наблюдаются сигналы двух олефиновых протонов, входящих в аллильную спиновую систему, которая находится в кольце В молекулы циклоорбигенина А и двойная связь расположена при С-6. Циклоорбигенин А имеет строение 23R,24S-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксидициклоарт-6-ен-3,25-диола (Рис.4).

В спектре ПМР дигидроциклоорбигенина А (13) резонируют сигналы, характерные для диэпоксидициклоартанов, содержащих кетальную систему с кетальным углеродным атомом С-16 и связанными с ним атомами С-23, С-24. Сигналы в спектре гетероядерной корреляции (НМРС) коррелируют с сигналами при δ 90.60 и 71.83, соответственно. В низкопольной части спектра ЯМР ^{13}C дигидроциклоорбигенина А наблюдается сигнал кетального углеродного атома. Генин в ИК-спектре обнаруживает полосу поглощения, присущую гидроксильным группам. В соответствии с этим в спектре ЯМР ^{13}C этого соединения наблюдаются два сигнала от вторичного и третичного спиртовых углеродных атомов соответственно. Совпадение величин химических сдвигов Н-23, Н-24, С-16, С-23, С-24 с таковыми циклоорбигенинов А (12) и В свидетельствует о том, что третичная гидроксильная группа находится при С-25 и стереохимия асимметрических центров боковой цепи сравниваемых соединений тождественна. Ион с m/z 332 возникает вследствие отщепления кольца А и характерен для циклоартанов, незамещенных по кольцам В и С. Это указывает на расположение вторичной гидроксильной группы в кольце А. Параметры этих сигналов и определяют местоположение вторичной гидроксильной группы при С-3 и её β -ориентацию. Дигидроциклоорбигенин А представляет собой (23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксидициклоартан-3 β ,25-диол (Рис. 5).

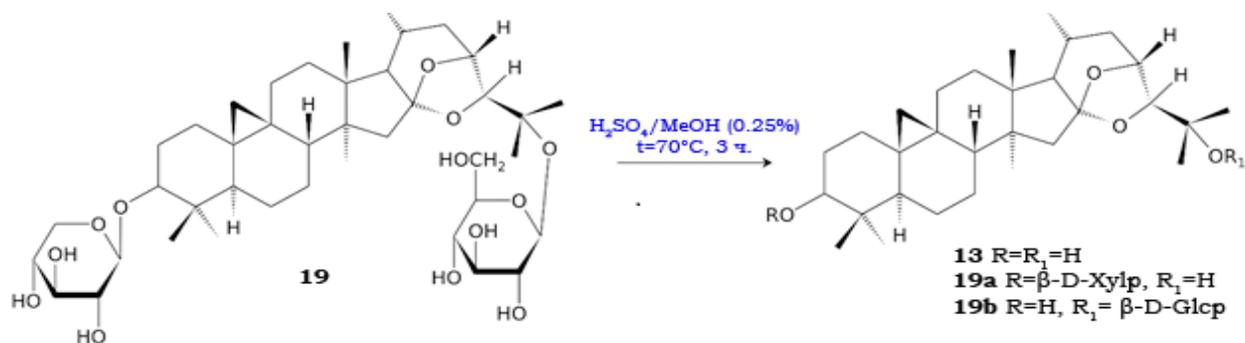


Рис. 5. Реакция гидролиза циклоорбикозида С (19)

Кислотный гидролиз циклоорбикозида С (19) привел к получению дигидроциклоорбигенина А (13). В углеводной части кислотного гидролизата методом бумажной хроматографии обнаружили D-глюкозу и D-ксилозу.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C циклоорбикозида **С** содержат по одному набору сигналов от каждого моносахаридного остатка. Ступенчатый гидролиз гликозида **19** приводит к получению дигидроциклоорбигенина **А** **13** и двух прогенинов (Рис.5). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **19** атомы С-3 и С-25 по сравнению с одноименными атомами генина **13** претерпели низкопольное смещение.

Циклоорбикозид **С** установлен как 3-О- β -D-ксилопиранозид, 25-О- β -D-глюкопиранозид-(23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксициклоартан-3 β ,25-диол.

Циклоорбигенин С (15) имеет ациклическую структуру боковой цепи и все кислородные атомы представлены гидроксильными группами. Сигналы пяти протонов, геминальных к гидроксильным группам, в спектре ЯМР ^1H генина **15** свидетельствует о третичном характере шестой гидроксильной группы. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **15**, содержатся сигналы пяти вторичных и одного третичного углеродных атомов. Одна метильная группа резонирует в виде дублета. Значит, для третичной гидроксильной группы возможно единственное положение при С-25.

Циклоорбигенин **С** образует изопропилиденовое производное **15а**. Это свидетельствует о том, что полициклическая часть молекулы и боковая цепь содержат по три гидроксильные группы, а изопропилиденовый остаток находится в боковой цепи.

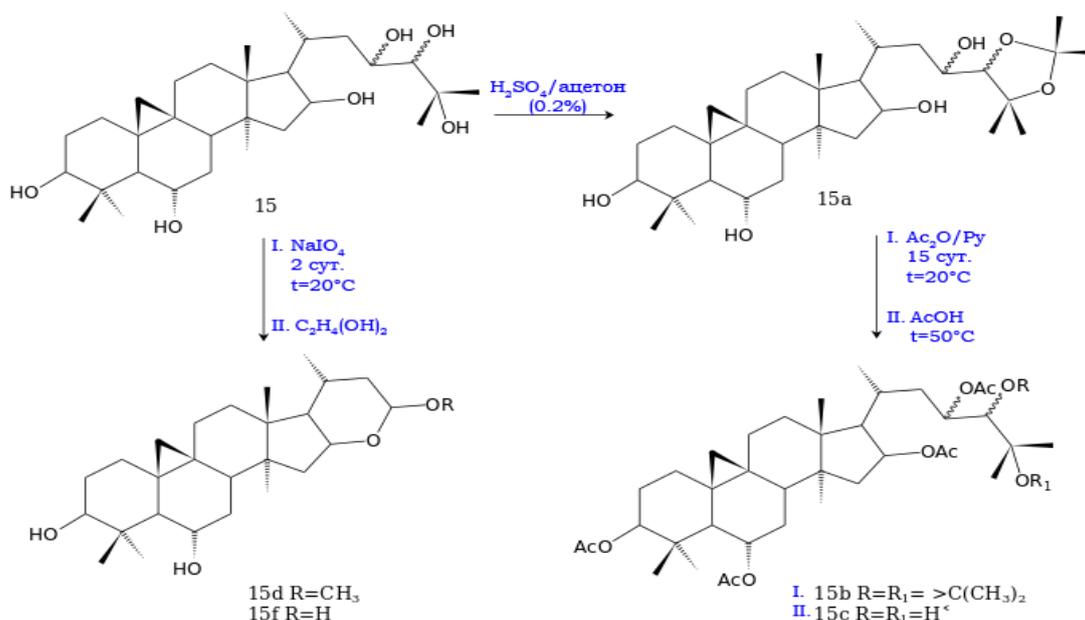


Рис. 6. Химические превращения циклоорбигенина С

Ацетилирование изопропилиденового производного **15а** уксусным ангидридом в пиридине (Рис. 6) дало тетраацетат ацетонида **15b**. Обработка последнего уксусной кислотой приводит к получению тетраацетата **15с**, сигналы четырех протонов которого, геминальных к ацетоксифункциям, претерпели низкопольный сдвиг. В образовании изопропилиденового производного участвует третичная ОН-группа и соединение **15с** представляет собой 24,25-ацетонид циклоорбигенина **С**. Величина химического сдвига сигнала Н-24 в спектре ЯМР ^1H тетраацетата ближе к таковым в спектрах

соединений **15** и **15a**.

В спектре НМВС тритерпеноида **15** сигнал Н-24 имеет корреляционные пики с сигналами атомов С-22, С-25, С-26, С-27, а сигнал Н-23 - с сигналами атомов С-20 и С-24. 16 β -ОН группа участвует в образовании внутренних полуацеталей, дальнейшее алкилирование которых по аномерной гидроксильной группе дает ацетали. Циклоорбигенин С содержит 16 β -гидроксильную группу.

Осуществили периодатное окисление циклоорбигенина С и получили норпродукты **15d** и **15f**. Потеря 90 у.е. при переходе от генина **15** к норпродукту **15f** подтверждает присутствие в боковой цепи 23,24,25-триольной группировки. В спектре ПМР норсоединения **15d** наблюдается трехпротонный синглет ОСН₃-группы. В спектре HSQC соединения **15** сигнал С-16 коррелирует с сигналом Н-16. Сигнал Н-16 в спектре ПМР норсоединения **15d** подвергается высокопольному смещению и наблюдается, указывая на расположение рассматриваемого протона в пятичленном кольце. Совпадение величин ХС, мультиплетностей, КССВ Н-16, Н-23 в спектре ПМР норсоединения **15d** с таковыми дазиантогенина свидетельствует о тождественности стереохимии боковых цепей. В спектре ЯМР ¹³С генина **15** наблюдается сигнал атома С-5, определяющий, что соединение является ба-гидроксициклоартаном. Эти параметры хорошо сходятся с таковыми для Н-6 β и С-6. **Циклоорбикозид D (20)**. Из продуктов кислотного гидролиза гликозида **20** выделен циклоорбигенин С (**15**). Методом БХ в углеводной части гидролизата обнаружили D-ксилозу. В спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С гликозида **20** обнаруживаются сигналы от одного остатка моносахарида.

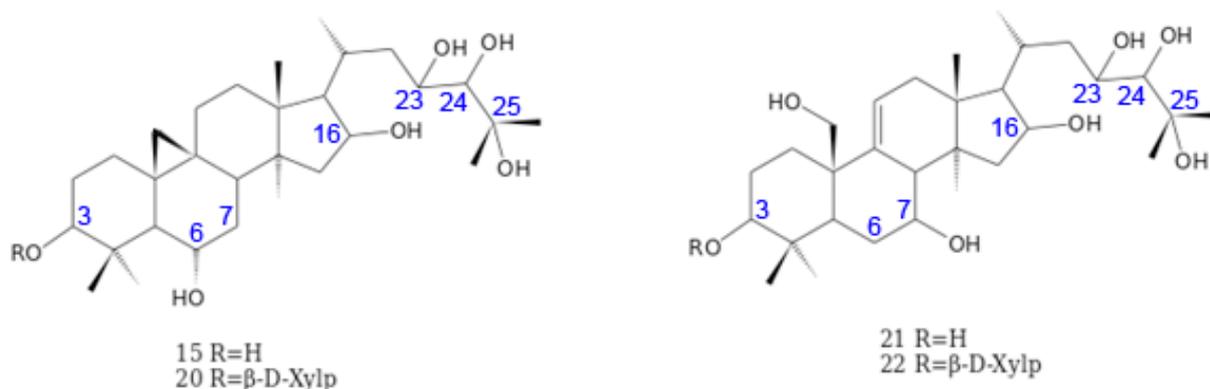


Рис. 7. Циклоорбигенин С (15), циклоорбикозид D (20), орбигенин (21), орбикозид (22)

Сравнительный анализ спектров ЯМР ¹³С циклоорбикозида D и циклоорбигенина С (Рис. 7) показывает, что в спектре первого эффект гликозилирования испытывает атом С-3, к которому присоединен остаток D-ксилозы. Из пространственного строения следует, что асимметрические атомы С-23 и С-24 обладают 23R,24R-конфигурациями.

Таким образом, с помощью рентгеноструктурного анализа установлены конфигурации как 23R,24R и структура циклоорбикозида D была

подтверждена как 3-О-β-D-ксилопиранозид-23R,24R-циклоартан-3β,6α,16β,23,24,25-гексаол.

В масс-спектре **орбигенина (21)** пик молекулярного иона не наблюдается. Элементный состав указывает на то, что тритерпеноид имеет пять степеней ненасыщенности. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **21** содержат сигналы одного олефинового протона в виде дублета триплетов и двух углеродных атомов трехзамещенного олефина.

В спектре ЯМР ^{13}C прослеживаются сигналы одного первичного, одного третичного и пяти вторичных спиртовых углеродных атомов. В спектре НМВС ланостаноида **21** (Рис. 7) сигнал олефинового протона коррелирует с сигналами атомов С-8, С-10, С-12 и С-13. Следовательно, двойная связь находится в кольце С ланостанового скелета при С-9(11). Сигналы протонов, геминальных к первичной гидроксильной группе в спектре НМВС обнаруживают корреляционные пики с сигналами С-1 и С-9, указывая на расположение при С-19.

Сигнал Н-17 в спектре ЯМР ^1H ланостаноида **21** предопределяет присутствие гидроксильной группы при С-16. Сигнал Н-17 в спектре ^1H - ^1H COSY коррелирует с сигналом протона, отнесенного к Н-16. Эти параметры определяют α-ориентацию Н-16 и β-конфигурацию ОН-группы. Сигналы протонов, геминальных к вторичным гидроксильным группам, свидетельствуют о том, что эти протоны и гидроксильные группы, принадлежат кольцам А и В. Вторичная ОН-группа находится в кольце В и имеет β-конфигурацию. Параметры Н-3 и С-3 в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C определяют присутствие 3β-ОН группы в молекуле орбигенина. Орбигенин является первым ланостановым тритерпеноидом из растений рода *Astragalus*.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C **орбикозида (22)** прослеживаются сигналы семи метильных групп и одной гидроксиметильной группы, относящихся к генинной части молекулы.

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **22** и **21** обнаруживает схожесть генинной части орбикозида и орбигенина, за исключением С-3, испытывающего эффект гликозилирования. Следовательно, орбигенин является агликоном гликозида **22** (Рис. 7). Приводим корреляции между параметрами спектров ЯМР и абсолютной конфигурацией С-23 и С-24 в молекулах соединений **15**, **20-22**.

Наблюдается совпадение величин химического сдвига для Н-23, Н-24, С-23, С-24 в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C циклоартановых тритерпеноидов **15**, **20** с таковыми ланостановых тритерпеноидов **21** и **22**. Сигналы Н-23 и Н-24 в спектре ЯМР ^1H орбигенина **21** и орбикозида **22** тождественны между собой и совпадают с таковыми циклоорбигенина С и циклоорбикозида D. Величины химических сдвигов С-23, С-24 ланостанов **21** и **22** равные и совпадают с соответствующими показателями спектров ЯМР ^{13}C циклоартанов **15** и **20**.

Значит, соединения **15**, **21** и **20** имеют идентичную с циклоорбикозидом D - 23R,24R-стереохимию.

В стеблях растения *Astragalus pycnanthus* обнаружили соединение тритерпеноидной природы циклопикантогенин (**23**).

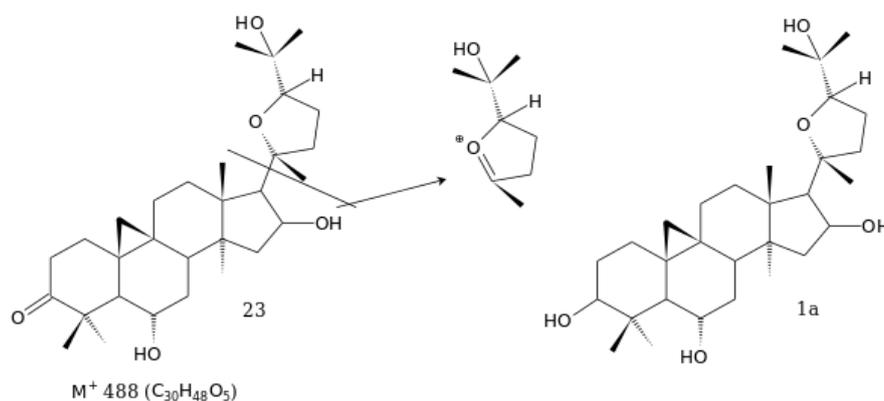


Рис. 8. Циклопикантогенин (23) и циклосиверигенин (1a)

Максимальный пик иона с m/z 143 в масс-спектре в совокупности с присутствием в спектре ПМР дублета дублетов, отнесенного к Н-24, указывают на то, что боковая цепь соединения **23** подобна боковой цепи 20,24-эпоксициклоартанов. Совпадение величин химических сдвигов углеродных атомов С-20 – С-27 с таковыми одноименных атомов циклосиверигенина свидетельствует о том, что и стереохимия асимметрических углеродных атомов боковой цепи сравниваемых соединений идентична.

В ИК-спектре циклопикантогенина при 1706 см^{-1} наблюдается полоса шестичленного циклического кетона.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения прослеживаются резонансные линии кетонного углеродного атома. Сигналы углеродных атомов С-2 и С-4 смещены в слабое поле. Значит, кетонная функция циклопикантогенина включает атом С-3 (Рис.8).

В спектре ПМР **23** наблюдаются однопротонные сигналы от протонов гидроксильных групп. Первый сигнал относится к протону третичной гидроксильной группы, а два последних являются вторичными.

В спектре ПМР прослеживаются резонансные линии протонов, геминальных к гидроксильным группам, которые совпадают с аналогичными параметрами $6\beta\text{-H}$ и $16\alpha\text{-H}$ соответственно. Значит и циклопикантогенин содержит $6\alpha,16\beta\text{-OH}$ -группы и доказан как (R20,24S)-эпоксициклоартан- $6\alpha,16\beta,25$ -триол-3-он.

Гидролиз циклопикантозида (**24**) привел к выделению циклоасгенина С (**1c**). Углеводная часть продуктов кислотного гидролиза гликозида **24**, по данным БХ, содержит D-глюкозу и D-ксилозу.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , обнаруживающие сигналы протонов и углеродных атомов от одного остатка D-глюкозы и одного остатка D-ксилозы свидетельствуют о том, что циклопикантозид представляет собой биозид циклоасгенина С. Распад гликозида **24** по Смитсу приводит к получению тетраола **24c**.

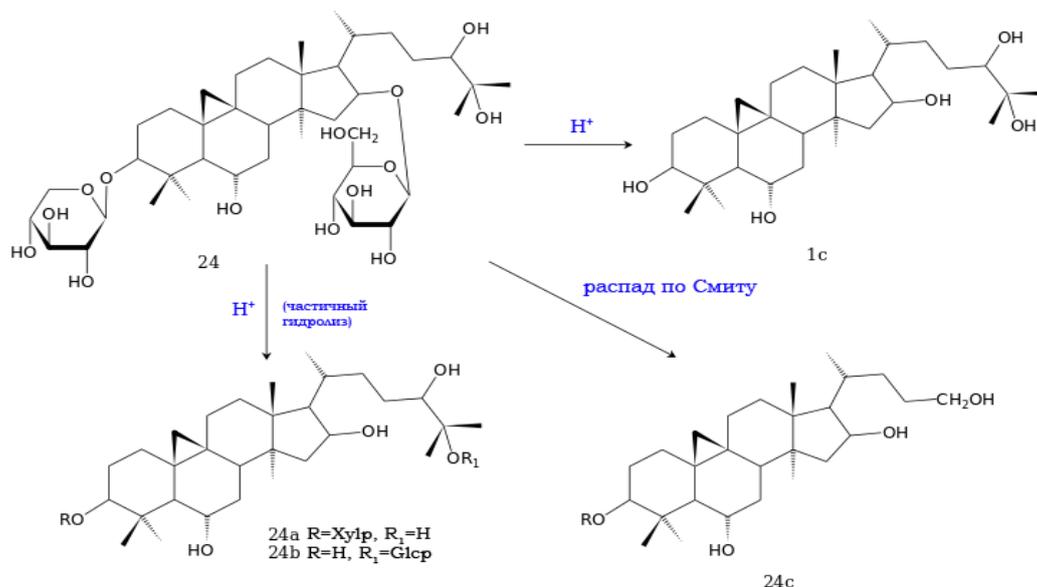


Рис. 9. Химические превращения циклопикантозида (24)

Образование норпродукта указывает на гликозилирование ОН-группы при С-16 генина. Сравнительный анализ спектров ЯМР¹³С циклоасгенина С и циклопикантозида показывает, что эффект гликозилирования испытывают С-3 и С-16 генинной части. Частичный кислотный гидролиз циклопикантозида приводит к образованию генина **1c** и двух прогенинов.

Прогенин **24a** - 3-О-β-ксилопиранозид циклоасгенина С (Рис. 9). Другой прогенин **24b** содержит D-глюкозу при С-16. Этот вывод подтверждается распадом гликозида **24** по Смитту, приводящим к образованию тетраола **24c**, и спектром ЯМР ¹³С, указывающим на гликозилирование атома С-16. Величины химических сдвигов и КССВ протонов остатка D-глюкозы, а также величины химических сдвигов углеродных атомов рассматриваемого моносахарида в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С гликозидов **24** и **1c** свидетельствуют о пиранозной форме ⁴С₁ конформации, β-конфигурации этой гексозы.

Строение гликозида доказано, как 3-О-β-D-ксилопиранозид, 16-О-β-D-глюкопиранозид-24R-циклоартан-3β,6α,16β,24,25-пентаол.

Циклоэксозид В (25) и десять известных соединений выделены и идентифицированы из растения *Astragalus exilis*. Кислотный гидролиз гликозида **25** привел к выделению циклосиверсигенина. БХ в углеводной части обнаружили D-ксилозу. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С циклоэксозид В, содержащие сигналы от одного остатка пентозы, свидетельствуют о наличии моноксилопиранозида. В спектре ЯМР ¹Н гликозида **25** трехпротонный синглет указывает на один остаток уксусной кислоты, а сигналы углеродных атомов ацетильной группы прослеживаются в спектре ЯМР ¹³С. Щелочной гидролиз циклоэксозид В приводит к образованию 3-О-β-D-ксилопиранозида циклосиверсигенина. Место присоединения ацетильной группы определили сравнением спектров ЯМР ¹Н и ¹³С соединений **25** и циклосиверсигенина.

Величины химических сдвигов атомов С-6, С-16, С-25 гликозида **25** в спектре ЯМР¹³С совпадают с таковыми циклосиверсигенина. Анализ протонов Н-1, Н-2 и Н-3 β-D-Хулр остатка, составляющих систему вицинально

взаимодействующих протонов, позволяет соотнести их сигналы. Аномерный протон резонирует в виде дублета. Идентичную константу имеет протон, геминальный к ацетоксильной группе при С'-2 пентозы. Ацетильная группа расположена при С-2 β-D-ксилозы.

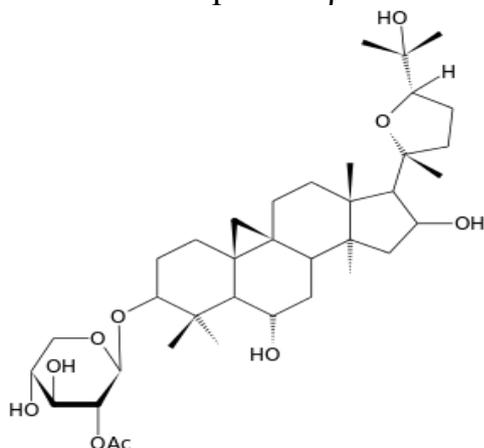


Рис. 10. Циклоэксозид В

Положительная реакция периодатного окисления гликозида **25** указывает на присутствие α-диольной системы. Знаки и значения сигналов хорошо совпадают с α- и β-влияниями ацетильной группы, расположенной при С-2 в кольце β-D-Ху1р и определяет местоположение Ас-остатка. Циклоэксозид В имеет строение 3-О-β-D-(2-О-Ас)-ксилопиранозид-20R,24S-эпоксциклоартан-3β,6α,16β,25 – тетраола (Рис.10).

Из корней *A. dissectus* выделили и идентифицировали 12 соединений, в том числе два новых: циклодисектозид и циклотрисектозид (Рис.11)

В спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С **циклодисектозида (26)** наблюдаются сигналы двух аномерных протонов и сигналы углеродных атомов от двух остатков пентозы. Величины химических сдвигов углеродных атомов углеводной части гликозида свидетельствуют о терминальной β-D-ксилопиранозы.

Аномерные углеродные атомы от остатков β-D-ксилопиранозы и их величины химических сдвигов указывают на то, что один остаток D-ксилопиранозы присоединен при С-3 генина. Сигналы гликозилированного атома С-3 генина, атомов С-5 и С-7 определяют местоприсоединение другого моносахарида при С-6 генина. Эти параметры совпадают с величинами химических сдвигов атомов С-20 и С-25 циклоцефалогенина. В соответствии с этим в спектре ЯМР¹³С прослеживаются два сигнала от вторичных спиртовых углеродных атомов С-16 и С-24. Циклодисектозид **26** (Рис. 11) имеет строение 3,6-ди-О-β-D-ксилопиранозид-20R,25-эпокси-24S-циклоартан-3β,6α,16β,24-тетраола и представляет собой гликозид циклоцефалогенина.

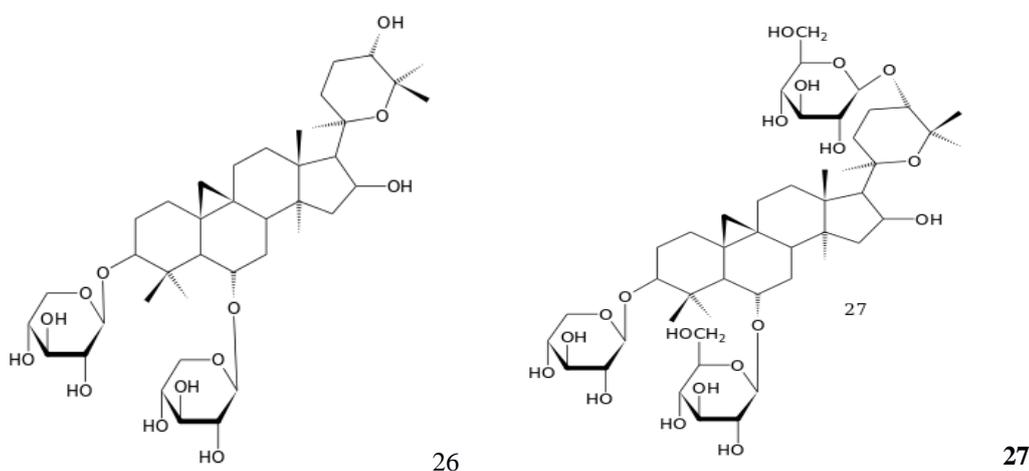


Рис. 11. Циклодисектозид (26) и циклотрисектозид (27)

В спектре ЯМР ^1H циклотрисектозида отмечены сигналы трех аномерных протонов в виде дублетов, в ЯМР ^{13}C - прослеживаются сигналы от трех терминальных моносахаридов. Набор сигналов углеродных атомов свидетельствует о том, что углеводный состав этих гликозидов - одна молекула D-ксилозы и две D-глюкозы. Химические сдвиги для C-3, C-5 и C-7 указывают, что в гликозиде атомы C-3 и C-6 гликозилированы. Сигналы аномерных углеродных атомов следует отнести к D-ксилопиранозе при C-3 и D-глюкопиранозе при C-6. В J-модулированном спектре ЯМР ^{13}C гликозида **27** сигналы третичных углеродных атомов относятся к атомам C-20 и C-25 и указывают на присутствие 20R,25-эпоксифункции.

Сигнал в спектре ЯМР ^{13}C гликозида **27** свидетельствуют о наличии $16\beta\text{-OH}$ группы. Один из H-22 резонирует как в спектрах гликозидов циклоцефалогенина, указывая на то, что в молекуле гликозида **27** при C-24 есть одинарной связью связанная кислородная функция и C-24 имеет S-конфигурацию. Химический сдвиг аномерного углеродного атома остатка D-Glcp подтверждает расположение при C-24.

Новый гликозид **циклокантозид F (28)** и два известных соединения были выделены из надземной части растения *Astragalus tragacantha* (Рис.12). Из данного вида учеными было изолировано более 12 тритерпеноидов.

В продуктах кислотного гидролиза циклокантозида F бумажной хроматографией обнаружили D-глюкозу и D-ксилозу в соотношении 2:1. Аномерные протоны моносахаридных остатков резонируют в спектре ПМР, а приведенные КССВ, наряду с β -конфигурацией аномерных центров и $^4\text{C}_1$ конформацией моносахаридных остатков, указывают и на пиранозную форму последних. Величины химических сдвигов углеродных атомов углеводов свидетельствуют, что оба остатка D-глюкозы являются терминальными моносахаридами. D-ксилоза замещена одним из остатков D-глюкозы. В спектре НМВС гликозида прослеживается корреляция между сигналами аномерного водородного атома D-глюкозы и второго углеродного атома

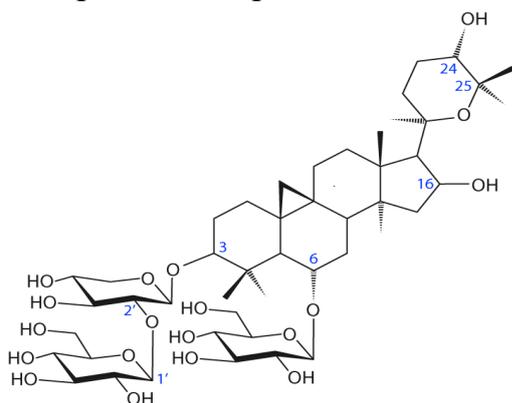


Рис.12. Циклокантозид F

Значит остаток D-глюкозы присоединен по $6\alpha\text{-OH}$ группе генина.

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C циклокантозида F показывает, что генином является циклоцефалогенин.

D-ксилозы. При гликозилировании D-ксилопиранозидного остатка по C-2 сигнал аномерного углеродного атома претерпевает высокопольное смещение. В спектре ЯМР ^{13}C циклокантозида F проявляется сигнал аномерного углеродного атома другой молекулы β -D-глюкозы. А в спектре НМВС коррелирует с сигналом H-6 атома. Спектр НМҚС показывает, что этот протон связан с C-6.

В третьей главе «Синтезы на основе циклоартанов» обсуждается синтез соединений, выделенных из растений *Astragalus*.

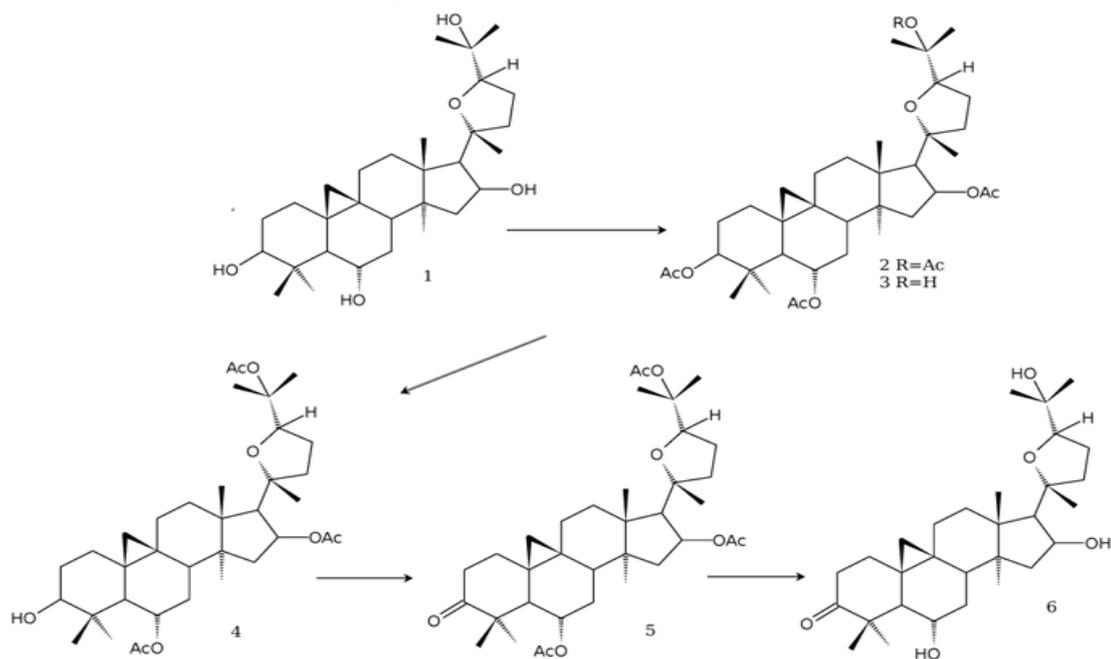


Рис. 13. Реакции синтеза циклопикантогенина

Полный и частичный синтез природных соединений является надежным способом подтверждения химических структур и получения новых биологически активных веществ.

Синтез циклопикантогенина из циклосиверсигенина

Циклосиверсигенин ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине. Колоночной хроматографией из продуктов реакции выделили ацетаты **2** и **3**. Для селективного дезацетилирования ацетатогруппы при С-3 проводили омыление тетраацетата **2** гидрокарбонатом калия в метаноле (Рис. 13). Из реакционной смеси изолировали продукт **3** с тремя ацетильными группами.

Окисление триацетата **4** по Джонсу привело к получению кетона и определяют **5** как 20R,24S-эпоксициклоартан-6 α ,16 β ,25-триол-3-он; 6,16,25-триацетат. Вследствие щелочного гидролиза ацетата **5** получили циклопикантогенин **6**.

Частичный синтез троянозида А из циклосиверсиозида F.

Схема частичного синтеза троянозида А, выделенного из растения *A. trojanus* включает две стадии: ацетилирование циклосиверсиозида F (Рис. 14) и частичное дезацетилирование полученного октаацетата циклосиверсиозида F **3**. Циклосиверсиозид F ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине. Из продуктов реакции изолировали нонаацетат **2**, октаацетат **3** и гептаацетат **4**. Октаацетат **2** гидролизовали метанольным раствором гидроксида натрия и получили гликозид **5**, в спектре которого содержится сигнал одной ацетильной группы при С-16. Щелочной гидролиз перацетата **2** привел к образованию гликозида **6**, в спектре которого наблюдаются сигналы двух ацетильных групп. Гликозид **5** имеет структуру троянозида А.

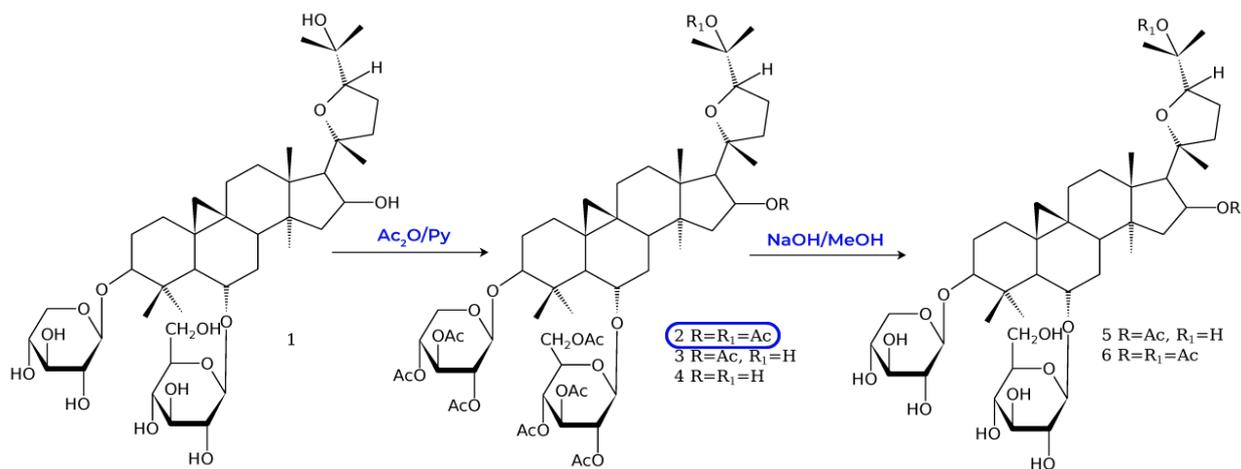


Рис. 14. Реакции синтеза троянозида А

В четвертой главе «Биологическая активность циклоартановых гликозидов», описывается биологическая активность соединений, выделенных из растений рода *Astragalus*: астрагалозида VII, циклоорбикозидов С, G, циклосиверсиозидов А и F. В результате проведенных исследований установлена кардиотоническая активность астрагалозида VII, выделенного из *A. kuhitangi* и циклоорбикозида С, изолированного из *A. orbiculatus*, которые оказывают двухфазное положительное инотропное действие, обусловленное их взаимодействием с β -адренорецепторов и Ca^{2+} -транспортирующей системы кардиомиоцитов. Выявлен сравнительный инотропный эффект астрагалозида VII и нифедипина на сократительную силу изолированной папиллярной мышцы крысы.

Циклоорбикозид G, выделенный из *A. orbiculatus* и циклосиверсиозид А - из *A. sieversianus* - положительно влияют на метаболические процессы в миокарде крыс. В результате проведенных экспериментов, гликозиды повышали содержание гликогена в сердечной мышце, наблюдалось ингибирование процесса перекисного окисления липидов и стабилизации действия на NO-эргическую систему.

Контрольный препарат рибоксин уступал по активности циклоорбикозиду G и циклосиверсиозиду А, которые благоприятно влияли на энергетический метаболизм миокарда. Циклоорбикозиды А и С, изолированные из *A. orbiculatus*, а также производные циклоорбикозида А, полученные путем синтеза, проявили противоопухолевую активностью на раковых клетках. Циклоартаны: аскендозиды В, D и G выделенные из *A. stipulosus*, циклокарпозид из *A. coluteocarpus*, циклоорбикозиды А и G из *A. orbiculatus* и циклосиверсиозид F из *A. pteroccephalus* были исследованы как ингибиторы фермента тирозиназы. Наибольшую активность показал аскендозид В.

Совместно с сотрудниками отдела фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ выявлена кардиопротекторная активность циклосиверсиозидов F, выделенного из *A. pteroccephalus*.

Исследовано влияние циклосиверсиозида F на наиболее важные обменные процессы сердечной мышцы интактных животных в сравнении с классическим метаболическим препаратом рибоксин. Циклосиверсиозид F по активности не уступает антиоксидантному препарату «Милдронат», широко используемый в медицинской практике.

В Пятой главе «Экспериментальная часть» описаны химические реакции доказательства строения тритерпеноидов на основе методов спектроскопии: ЯМР, ^1H ^{13}C 2М ЯМР ^1H - ^1H , ^1H - ^{13}C ^1H - ^1H COSY, HSQC. Данные получали на приборе Bruker AM-400, Tesla BS-567A для растворов веществ в дейтерохлороформе и дейтеропиридине с внутренними стандартами ГМДС и ТМС.

Масс-спектры измеряли на МХ-1310 при напряжении 50 В и температуре 130-170⁰. Вещества на пластинках обнаруживали опрыскиванием 20% этанольным раствором фосфорновольфрамовой кислоты.

ИК-спектры снимали - Perkin Elmer System 2000 FT-IR Spectrometer 165 в таблетках из KBr. Температуру плавления определяли на столике «Боэтиус». **Приложение** содержит две сводные таблицы со сведениями о 196 видах астрагалов, 236 генинов и гликозидов, выделенных из *Astragalus*, таблицы с данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и результаты фармакологических исследований.

ВЫВОДЫ:

1. Исследованы растения рода *Astragalus*: *A. orbiculatus*, *A. alopecurus*, *A. pteroccephalus*, *A. pamirensis*, *A. kuhitangi*, *A. tragacantha*, *A. dissectus*, *A. ruscynanthus*, *A. stipulosus*, *A. coluteocarpus*, *A. exilis*, *A. babatagi*, *A. leiosemius*, *A. turczaninowii*. В общей сложности выделено 81 соединений. Из шести видов растения *Astragalus* установлены структуры 21 новых соединений.

2. По результатам исследований впервые установлены химические строения 8 новых соединений, выделенные из растения *A. alopecurus*: циклоалпигенинов А, В, С, циклоалпигенина и их гликозидов – циклоалпиозидов А, В, С и циклоалпиозида. В тритерпеноидах циклоартанового ряда, незамещенных по кольцам В и С, выявлена закономерность возникновения иона вследствие отщепления кольца А при масс-спектрометрической фрагментации, в результате показано что указывает на расположение вторичной гидроксильной группы в кольце А.

3. Осуществлена корреляция циклоалпигенинов В и С, циклоалпигенина и циклоалпигенина D с целью подтверждения химических структур. Рассмотрение молекулярных моделей Дрейдинга показывает, что конформационные переходы кольца С реализуются в циклоалпигенине С оно имеет конформацию C12, в циклоалпигенине В – B11. Экспериментальные наблюдения сошлись с вычисленными для ньюменовских проекций – близостью значений двугранных углов Н-12 – 2Н-11.

4. Установлена химическая структура 7 новых тритерпеноидов, выделенных из растения *A. orbiculatus*: циклоорбигенинов А, С, дигидроциклоорбигенина А, циклоорбикозидов С, D, орбигенина и орбикозида. На основании спектральных данных, рентгеноструктурного анализа циклоорбикозида D и биогенетических наблюдений подтверждено схожее строение боковой цепи циклоорбигенина С, циклоорбикозида D, орбигенина и орбикозида.

5. Химические структуры выделенных веществ из растений: циклопикантогенин и циклопикантозид – из *A. pycnanthus*, циклоэксозид В – из *A. exilis*, циклодисектозид и циклотрисектозид – из *A. dissectus*, а также циклокантозид F из *A. tragacantha* – установлены как новые соединения.

6. В составе исследованных видов растений рода *Astragalus* впервые выделены тритерпеноиды ланостанового ряда. Выявлено, что гликозиды циклосиверсигенина в основном сосредоточены в корнях растений.

7. Проведена химическая модификация – полный и частичный синтез циклоартанов: в результате получены новые соединения: циклопиканто-генин из циклосиверсигенина и частичным синтезом троянозид А из циклосиверсиозида F.

8. Фармакологические исследования циклосиверсиозида F, выделенного из *A. pterocephalus*, показали кардиопротекторную активность. Подготовлены проекты ВФС на субстанцию циклосиверсиозида F и растительное сырье.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES DSc.
02/30.01.2020. K/T. 104.01 AT THE INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF
PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

AGZAMOVA MANZURA ADKHAMOVNA

**TRITERPENOIDES OF *ASTRAGALUS* GENUS PLANTS:
STRUCTURE, CHEMICAL MODIFICATION AND BIOLOGICAL
ACTIVITY**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc) IN CHEMISTRY**

Tashkent 2021

The title of dissertation of doctor of science (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B.2021.1DSc./K51

The dissertation has been prepared at the Institute of the Chemistry of Plant Substances

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of “ZiyoNet” information and educational portal (www.ziynet.uz)

Scientific supervisor:

Official opponents:

Gafurov Makhmudjon Bakievich

doctor of sciences in chemistry,

senior scientific researcher

Rakhmanberdyeva Rano Karimovna

doctor of sciences in chemistry,

senior scientific researcher

Rakhimov Dilshod Akhmedovich

doctor of sciences in chemistry, professor

Leading organization

National University of Uzbekistan

The defense of the dissertation will take place on “_____” _____ 2021 year at the meeting of the Scientific council DSc. of the Institute Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77, M.Ulugbek street. Phone: 712625913, Fax: (99871)1206475.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute Chemistry of Plant Substances (Address: 100170, Tashkent, 77, M.Ulugbek street. Phone: 712625913, Fax: (99871)1206475), e-mail:

Abstract of the dissertation is distributed on “___” _____ 2021.
(protocol at the register № _____ dated “___” _____ 2021)

Sh. Sagdullaev

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, DSc., professor

N.K. Khidirova.

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees PhD

S.F. Aripova

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees DSc., professor

INTRODUCTION (ABSTRACT of DSc. thesis)

It was revealed that cycloartane methylsteroids are produced by plants of the genus *Astragalus* (Leguminosae). Genins and glycosides of plants of the genus *Astragalus* are differentiated by a wide variety of structural types. Most cycloartane glycosides have a number of important properties, such as cardiogenic, hypocholesterolemic, anti-blastoma, contraceptive, sedative, hypotensive, diuretic, anti-inflammatory, immuno-stimulating, interferon-inducing activities.

The purpose of this research is the study of cycloartane triterpenoids of some *Astragalus* species establishing of chemical structures, conducting chemical modification and studying of the biological activity of the isolated compounds.

Research Objectives:

- To establishing the structure of new compounds and identifying the known compounds.
- To modify glycosides in order to obtain new biologically active compounds.
- To study the biological activity of the main glycoside *Astragalus* species plants: cycloorbicosides A and C from *Astragalus orbiculatus*, cyclosiversioside A from *Astragalus sieversianus* and astragaloside VII from the *A. kuhitangi*, cyclosiversioside F isolated from *A. pterocephalus*.

Scientific novelty and practical value of the work:

From the some *Astragalus* species plants: *A. alopecurus*, *A. orbiculatus*, *A. stipulosus*, *A. dissectus*, *A. pycnanthus*, *A. tragacantha*, *A. pterocephalus*, *A. pamirensis*, *A. kuhitangi*, *A. exilis*, *A. coluteocarpus*, *A. babatagi*, *A. leiosemius*, *A. turczaninowii* more than 80 substances were isolated, including 21 new ones.

- The epigeal organs of the plant *A. alopecurus* are distinguished by a rich content of cycloartane triterpenoids of various structures. There are cycloalpigentin, cycloalpigens A, B and C, and respectively, their glycosides cycloalpioside, cycloalpiosides A, B and C.

- The chemical structures of 7 new compounds were isolated and proved from the *A. orbiculatus*: dihydrocycloorbigenin A, cycloorbigenins A and C, cycloorbicosides C, D, orbigenin and orbicoside.

- New cyclopicanthogenin and cyclopicanthoside were isolated from *A. pycnanthus* and proved; the structure of cycloexoside B isolated from the roots of *A. exilis* was established as novel.

- In the roots of *A. dissectus* were found two new cycloartane compounds: cyclodisectoside and cyclotrisectoside and established their structures, a new cyclocanthoside F was isolated and proven from *A. tragacantha* plant.

- Exploration and experimental data of the proven cycloartane compounds from some *Astragalus* species have enriched the chemistry of natural compounds in general. Moreover they have given new data about phytochemical content of the plants growing in Uzbekistan.

- Our study has shown the possibility of modifying the triterpenoids of the cycloartane type and obtaining new biologically active analogues of the same series. The synthesis of cyclopicanthogenin from cyclosiversigenin, a partial synthesis of troyanoside A from cyclosiversioside F.

- Cyclosiversioside A isolated from *Astragalus sieversianus* and astragaloside YII isolated from the *A. kuhitangi* show cardiotropic activities, cyclosiversioside F isolated from *A. pterocephalus* show cardioprotective activity.

- A lot of preclinical trials of cyclosiversioside F have been performed and it has been shown that glycoside has cardioprotective activity of a metabolic type of action.

Implementation of the research results

- Experimental data of X-ray crystal structure for cycloorbicosides D included in the Cambridge Structural Data base (CSD) № 604459 and will assist researchers in the development of the direction of physical chemistry.

- Effective methods for the modification of cycloartane substances have been developed: the synthesis of cyclopicantogenin from cyclosiversigenin, a partial synthesis of troyanoside A from cyclosiversioside F.

- The biological properties of the obtained compounds were investigated. Pharmacological studies have shown that cyclosiversioside F isolated from *A. pterocephalus* have cardioprotective effect of a metabolic type of action comparable to that of the known cardioprotector mildronate.

- The chemical structures of the cycloartane type triterpenoids are included in the handbook Natural Compounds (Plant Sources, Structure and Properties Cycloartane Triterpenoids and Glycosides, Springer), which makes it possible to use the data for proving new substances.

- Data of research have been used in lectures, seminars and as well as scientific research project for master and PhD Thesis of the Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy of Anadolu University, Medicinal Plant, Drug and Scientific Research Center (AUBIBAM) of Turkey. On the basis of this scientific data an international joint in scope Bilateral Cooperation Support Programm and TIBUTAK - Ministry of Foreign Affairs of Uzbekistan Joint project №119N631 “Biological activity guided investigation of several species from Fabaceae and Asteraceae family from flora Turkey and Uzbekistan” was prepared and submitted to the TIBUTAK (The Scientific and Technological Research Council of Turkey) Foundation joint project.

- The results of research in establishing the structure of natural compounds and biological activity were cited by the scientists in 124 foreign journals, for example: *J. of Inorganic biochemistry* (IF- 3.212). 2011, 105(6). P. 887-893; *Phytochemistry review* (IF-4.587), 2019, V.18, P.1133–1166; *Studies in Natural Products Chemistry*, 2002, V. 27, P. 443-545; *Int.J.Mol. Sci.* 2009, 10(6), P.2440-2475; *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 48(3) P.781-788; *J.Chem. and biodiversity*, 2013, 10(6), P. 1004-1054

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, list of references and appendices. The text of the thesis consists of 189 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть, I part):

1. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. XLVII. Structures of cycloalpiggenin A and cycloalpioside A // *Chem.Nat.Comp.* – 1994. – V. 30. – № 3. – P. 346–351 (02.00.00; №1).
2. Khushbaktova Z.A., Agzamova M.A., Syrov V.N., Radchenko N.V., Mirsalikhova N.M., Umarova F.T. Influence of cycloartanes from plants of the genus *Astragalus* and their synthetic analogs on the contractive function of the myocardium and the activity of Na,K-ATPase. // *Chem.Nat.Comp.* – 1994. – V. 30. – № 4. – P. 469–473. (02.00.00; № 1).
3. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. XLVIII. The structures of cycloalpiggenin B and cycloalpioside B // *Chem.Nat.Comp.* – 1994. – V. 30.–№ 4.–P. 474–479 (02.00.00; №1).
4. Agzamova M. A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins XLIX. Structures of cycloalpiggenin C and cycloalpioside C. // *Chem.Nat.Comp.* – 1995. – V. 31. – № 1. – P. 70–75 (02.00.00; №1).
5. Agzamova M.A., Isaev M. I. *Astragalus* Triterpene glycosides and their genins. L. Structures of cycloalpiggenin and cycloalpioside. // *Chem.Nat.Comp.* – 1995. – V.31. – № 5. – P. 589–595 (02.00.00; №1).
6. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins LV. Structure of cycloorbigenin A // *Chem.Nat.Comp.* – 1997. – V.33. – № 6. – P. 663–664 (02.00.00; №1).
7. Agzamova M. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins LVIII. The structure of dihydrocycloorbigenin A // *Chem.Nat.Comp.* – 1998. – V. 34. – № 4. – P. 477–479 (02.00.00; №1).
8. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins LVII. The structure of cyclopycnanthogenin // *Chem.Nat. Comp.* – 1998. – V. 34. – № 4. – P. 474–476 (02.00.00; №1).
9. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LVI. CyclopycnanthosideA – new cycloartane glycoside // *Chem.Nat. Comp.* – 1998. – V. 34. – №. 2. – P. 155–159 (02.00.00; №1).
10. Sukhina I.A., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins LX. Cyclodissectoside—A new dixyloside of cyclocephalogenin // *Chem.Nat.Comp.* – 1999. – V. 35. – № 4. – P. 442–444. (02.00.00; №1).
11. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LIX. Structure of cyclocanthoside F // *Chem.Nat.Comp.* – 1999. – V. 35. – №. 3. – P. 314–319. (02.00.00; №1).
12. Sukhina I.A., Agzamova M.A., Imomnazarov B.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXI. Occurrence of cycloartane 6-O-monodesmosides. // *Chem.Nat.Comp.* – 2000. – V. 36. № 4. – P. 373–376 (02.00.00; №1).

13. Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene Glycosides of *Astragalus* and Their Genins. LXII. Glycosides of *Astragalus stipulosus* // *Chem.Nat.Comp.* – 2000. – V. 36. – № 6. – P. 626–628. (02.00.00; №1).

14. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene Glycosides of *Astragalus* and Their Genins. LXIII. Chemical transformation of cycloartanes. IV. Partial synthesis of Troyanoside A // *Chem.Nat.Comp.* – 2001. – V. 37. – № 6. – P. 529–532. (02.00.00; №1).

15. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene Glycosides of *Astragalus* and Their Genins. LXIV. Chemical transformation of cycloartanes. V. syntheses of Cyclopycanthogenin from cyclosiversigenin // *Chem.Nat.Comp.* – 2001. – V. 37. – № 6. – P.533–536. (02.00.00; №1).

16. Mamedova R. P., Agzamova M. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXVI. Cycloorbicoside C, a new bisdesmoside // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2002. – V. 38. – № 6. – P. 570-573. (02.00.00; №1).

17. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXVII. Structure of cyclohexoside B // *Chem.Nat. Comp.* – 2002. – V. 38. – № 6. – P. 579–582 (02.00.00; №1).

18. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXV. Cycloartane and lanostane triterpenoids of *Astragalus orbiculatus* // *Chem.Nat.Comp.* – 2002. – V. 38. – №. 4. – P. 354-355 (02.00.00; №1).

19. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXVIII. Cycloorbigenin C, a new cycloartane genin // *Chem.Nat.Comp.* – 2003. – V. 39. – № 5. – P. 470–474 (02.00.00; №1).

20. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXIX. Orbigenin, the first lanostanoid from *Astragalus* plants. // *Chem.Nat.Comp.* – 2003. – V. 39. – № 5. – P.475–478. (02.00.00; №1).

21. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXX. Orbicoside, the first lanostane glycoside from *Astragalus* plants. // *Chem.Nat.Comp.* – 2003. – V. 39. – № 6. – P. 583–585 (02.00.00; №1).

22. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXI. Cycloorbicoside D, a new glycoside from *Astragalus orbiculatus* // *Chem.Nat.Comp.* – 2005. – V.41. – № 4. – P. 429–431 (02.00.00; №1) IF – 0.46.

23. Mamedova R.P., Agzamova M. A., Turgunov K.K., Tojiboev A., Tashkhodjaev B., Isaev M. I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXXII. X-Ray crystal structure of cycloorbicoside D // *Chemistry of Natural Compounds.* 2006. – V.42 – №4. – P.501–502. (02.00.00; №1).

24. Isaev I.M., Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXIII. Stereochemistry of C-23, C-24 in cycloartan- and lanostan- 16 β , 23, 24, 25-tetraols. // *Chem.Nat.Comp.* – 2007. – V.43. №1. – P.115-116. (02.00.00; №1). IF - 0.46.

25. Sukhina I.A., Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides of *Astragalus* and their genins. LXXIV. Cyclotrisectoside, the first trisdesmoside of cyclocephalogenin // *Chem.Nat.Comp.* – 2007. – V. 43. – № 2. – P. 159–161 (02.00.00; №1). IF – 0.46.

26. Isaev I.M., Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glucosides from *Astragalus* and their genins. LXXV. Sterols and triterpenoides from *Astragalus orbiculatus*. // *Chem.Nat.Comp.* – 2007. – V. 43. – №3. – P. 358-359. (02.00.00; №1). IF – 0.46.

27. Isaev I.M., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXVI. Chemical transformation cycloartanes. VIII. Syntheses based on cycloorbicoside A. // *Chem.Nat.Comp.* – 2010. – V.46. – № 3. – P. 400-406 (02.00.00; №1). IF - 0.46.

28. Tsaruk A.B., Iskenderov D.A., Agzamova M.A., Hushbaktova Z.A., Syrov V.N., Isaev M.I. Isolation and study of the effect of cycloartane glycosides of cycloorbicoside G and cyclosiversioside A on metabolic processes in rat myocardium // *Chemical and Pharmaceutical Journal*. Moscow. – 2010. – 44 (1), P. 12-15.

29. Tsaruk A.B., Isaev I.M., Agzamova M.A., Vypova N.L., Hushbaktova Z.A., Syrov V.N., Isaev M.I. The study of the action of cyclosiversioside F on the blood coagulation system // *Uzbek Biological Journal*. Tashkent. – 2010. – № 5, – P.10-12. (03.00.00; №5).

30. Isaev I.M., Agzamova M.A., Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. XCI. Chemical transformation of cycloartanes. X. Syntheses based on cycloalpyoside D and cycloalpygenin D. // *Chem.Nat.Comp.* – 2012. – V. 47 – № 6. - P. 947–954 (02.00.00; №1) RG, IF - 0.46

31. Agzamova M.A., Isaev I.M., Ibragimov T.F. Triterpene glycosides from *Astragalus leiosemius* // *Chem.Nat.Comp.* – 2014. – V.50. – № 5. – P. 959–960 (02.00.00; №1). IF – 0.64.

32. Agzamova M.A., Isaev I.M. Constituents from *Astragalus pterocephalus*. // *Chem.Nat.Comp.* – 2016. – V. 52. – № 3 – P. 501–502. (02.00.00; №1) IF– 0.46/

33. Agzamova M.A., Isaev I.M., Rakhmatov Kh.A. Steroides and glycosides from *Astragalus turczaninowii*. // *Chem.Nat.Comp.* – 2017. – V. 53. – № 2. – P. 398–399. (02.00.00; №1). IF – 0.46

34. Дусчанова Г.М., Агзамова М.А., Рахматов Х.А., Жанибеков А.А. Анатомическое строение осевых органов *Astragalus Pterocephalus*, произрастающего в условиях Узбекистана. // *Узб.Биол. ж.* – 2020. – №1. – С.34 – 38. (03.00.00; №5).

II бўлим (II часть, II part):

35. Isaev M.I., Agzamova M.A. Cycloartane glycosides from *Astragalus amarus* and *A. alopecurus*. 210thACS National Meeting – Chicago, 1995. – P.128.

36. Isaev M.I., Agzamova M.A. New Cycloartanes from *Astragalus* genus plants. // 2nd *Internat. Symposium on the Chem. Nat.Comp.* – Turkey, 1996. – P 33.

37. Agzamova M.A., Isaev M.I. Cycloartane triterpenoids and glycosides from *Astragalus pycnanthus* and *A.orbiculatus*. // *3^d International symposium on the Chemistry Natural Compounds*. – Bukhara, 1998. – OP 8.
38. Agzamova M.A., Isaev M.I. Cycloartane Triterpenoids from *Astragalus pycnanthus*. // *Hacettepe Univ. J. of Pharmacy*. Ankara, 1999. –19(1), P. 45–55.
39. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Cycloartane and Lanostane Type Methylsteroids from *Astragalus orbiculatus*. // *10th Asian Symposium on Medicinal Plants, Species and Other Natural Products*. – Dhaka, Bangladesh. 2000. – OP14. – P.79.
40. Isaev M.I., Agzamova M.A. The news in the chemistry of cycloartane and lanostane triterpenoids from some *Astragalus* genus plants // *4th International Symposium on the Chemistry Nat.Compnd* – Egirdir, Turkey. 2001. – PL 06. P.10.
41. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Serkerov S.V., Isaev M.I. Cycloartane glycosides of *Astragalus Exilis*. // *5th International symposium on the Chemistry Natural Compounds*. – Tashkent, 2003. – P 139.
42. Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Partial syntheses of Troyanoside A and cyclopycanthogenin. // *5th International symposium on the Chemistry Natural Compounds*. – Tashkent, 2003. – P 140.
43. Sukhina I.A., Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Isoprenoids of *Astragalus dissectus*. // *Proceedings of Intern.Sym.on the Chem. Nat. Compd*. Ankara, Turkey, 28-29 June 2005. P. 28.
44. Hassan Khan M.T., Iqbal Choudhary M., Atta-ur-Rahman, Mamedova R.P., Agzamova M.A., Sultankhodzhaev M.N. and M.I.Isaev. Tyrosinase inhibition studies of cycloartane and cucurbitane glycosides and their structure–activity relationships.// *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 14. – P. 6085–6088.
45. Isaev M. I., Mamedova R.P., Agzamova M.A., Isaev M.I. Sterines and triterpenoides of *Astragalus orbiculatus*. // *7th International symposium on the Chemistry Natural Compounds*. – Tashkent, 2007. – P.179.
46. Царук А.В., Хушбактова З.А., Агзамова М.А., Сыров В.Н., Исаев М.И., Касимова Г.М. Фамакокорекция нарушений липидного обмена у кроликов с атеросклерозом циклоартановым гликозидом циклосиверсиозидом F // *Фармацевтический. Ж.* - Ташкент, 2008.–№ 1.– С.72–76. (02.00.00; №5).
47. Isaev I.M., Iskenderov D.A., Agzamova M.A., Isaev M.I. Chemical Transformation of Cycloartane Triterpenoids. // *2nd Annual Russian-Korean Conf. «Current issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology»*. March 15-18, Novosibirsk, 2010. – P.73.
48. Isaev I.M., Agzamova M.A., Isaev M.I. Chemical constituents of *Astragalus pteroccephalus*. // *Конференция «Topical problems of the chemistry of plant substances»* – Tashkent, 2010. – H.184.
49. Khushbaktova Z.A., Akhmedov V.N., Agzamova M.A., Zahidova L.T., Syrov V.N. Experimental evaluation of the efficiency of disturbed myocardial metabolism pharmacocorrection by cycloartanes. // *Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*. – Tashkent, 2013. – OP 58.
50. Agzamova M.A., Isaev M.I., Terentyeva E.O. Triterpene glycosides from *Astragalus orbiculatus*, their biological activities. // *International conference*

"Pharmaceutical education, science and production" – Shemkent, Kazakhstan, 2014. - T.4, – №3 (68). – P.16

51. Khushmatov Sh.S., Baratov K.A., Agzamova M.A., Kucherbaev K.D. Positive inotropic effect of Astragaloside VII. // *The conference «Topical problems of biology and ecology»* – Tashkent, 2015. – P.276.

52. Khushmatov Sh.S., Agzamova M.A., Isaev I.M. Positive inotropic action of cycloorbicoside C. // *International conference “Experimental and theoretical biophysics-15”* – Pushino, Russia, 2015. – P.116.

53. Agzamova M.A., Isaev I.M. Derivatives of Cycloorbicoside A, their biological activity. // *11th International symposium on the Chemistry Natural Compounds* –Antalya. Turkey, 2015. - OP 27. – P.46.

54. Khushmatov Sh.S., Baratov K.A., Agzamova M.A., Inogamov U.K., Isaev I.M. The Cardiotonic Effects of Cycloartane Glycoside – Astragaloside VII. // *European Journal of Medicine*. – 2016. – Series B. – V. 5.- Is.1. – P.18–25.

55. Agzamova M. A., Isaev I.M. Cytotoxic activity of the Cycloorbicoside A and its derivatives. // *Advanced Pharmaceutical J.* – 2017. – 2(1). – P.46–48.

56. Zakirova R.P., Agzamova M.A., Isaev I.M. Phytochemical study of *Astragalus babatagi* and introducing the plant in vitro culture. // *Vestnik. North-East Federal University*. Russia – 2018. – № 2(64) – P. 26–34.

57. Agzamova M.A., Duschanova G.M., Rakhmatov Kh.A., Janibekov A.A. The anatomical structure of leaves and thorns plants *Astragalus pterocephalus* Bunge, growing in Uzbekistan // *American J.Planta Sciences*. – 2020. –V.11– № 4. – P. 569 –577 (Web.Sc.). IF – 0.426.

Диссертация автореферати «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди
(25.08.2021 йил).

Босишга рухсат этилди: 19.07. 2021 йил
Бичими 60×84 $\frac{1}{16}$, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма тобоғи 4,1. Адади: 100. Буюртма № 102.
Тел (99) 832 99 79; (97) 815 44 54.
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6-уй.