

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

**DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ДУСМАТОВА ДИЛНОЗА ЭРГАШБОЕВНА**

***INULA BRITANNICA, INULA GRANDIS* VA *TANACETOPSIS  
KARATAVIENSIS* ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ТЕРПЕНОИДЛАРИ**

**02.00.10- Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

<b>Дусматова Дилноза Эргашбоевна</b> <i>Inula britannica, Inula grandis</i> ва <i>Tanacetopsis karataviensis</i> ўсимликларининг терпеноидлари.....	3
<b>Дусматова Дилноза Эргашбоевна</b> Терпеноиды растений <i>Inula britannica, Inula grandis</i> и <i>Tanacetopsis karataviensis</i> .....	21
<b>Dusmatova Dilnoza Ergashboyevna</b> Terpenoids of plants <i>Inula britannica, Inula grandis</i> and <i>Tanacetopsis</i> <i>karataviensis</i> .....	39
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	43

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

**DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ДУСМАТОВА ДИЛНОЗА ЭРГАШБОЕВНА**

***INULA BRITANNICA, INULA GRANDIS VA TANACETOPSIS  
KARATAVIENSIS* ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ТЕРПЕНОИДЛАРИ**

02.00.10- Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2021



## КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда жаҳон фармацевтика амалиётида фитопрепаратларга нисбатан қизиқиш кескин кучайиб, уларнинг истеъмолдаги улуши тобора ортиб бормоқда. Ўсимлик дори воситаларига бўлган қизиқишнинг асосий сабаби уларнинг фармакологик фаоллигининг кенг қамровли эканлиги, кам заҳарлилиги ёки безарарлиги, бир қатор сурункали касалликларни даволашда узок муддат фойдаланиш имкониятининг мавжудлигидир. Доривор ўсимликлар табиий дори воситаларини ишлаб чиқаришда муҳим манбаа ҳисобланади. Евроосиё флорасидаги доривор ўсимликларининг катта улуши Ўрта Осиё худудларига тўғри келади, улар орасида ўсимлик дунёсининг энг йирик оилаларидан бири – *Asteraceae* оиласи ўсимликлари алоҳида ўрин тутади.

Жаҳонда янги дори воситаларни ишлаб чиқаришда моно- ва сесквитерпеноидлар, жумладан, сесквитерпен лактонларга алоҳида эътибор берилмоқда. Терпеноидларни ўз ичига олган *Inula* L. туркумига мансуб ўсимликларнинг экстрактлари Россия, Австрия, Ҳиндистон, Польша, Белоруссия, Украина каби давлатларда балғам кўчирувчи ва гастропротектив таъсир кўрсатадиган дори воситалари ишлаб чиқаришда қўлланилади. Тиббиёт амалиётида қуйидаги: Бронхофит (Ейм, Харьков, Украина), Иммунофит (Ейм, Харьков, Украина), Пектолван Фито (Фармак, Киев, Украина), Святогор (Кременчук, Украина), Фитанисан (Цветень, Днепропетровск, Украина), Оригинальный большой бальзам (Рихард Битнер, Австрия), Экстракт сложный отхаркивающий (Фитофарм Клека С.А., Польша), Доктор мом (Ҳиндистон) дори-воситалар таркибида *Inula* L. туркумидаги ўсимликларнинг экстрактларидан; сесквитерпен лактонлар йиғиндиси асосида балғам кўчирувчи ва гастропротектив дори-воситаси Алантон (ВИФИТЕХ ЗАО, Россия) фойдаланилади.

Фитокимёвий тадқиқотлар доривор ўсимликлар флорасидан самарали фойдаланиш ҳамда маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш учун асос яратади ҳамда нафақат дори-дармонлар танқислигини тўлдириш, балки янги, экологик хавфсиз ва ноёб, экспортга йўналтирилган дори воситаларини ишлаб чиқишга замин яратади. Шу муносабат билан, биологик фаол бирикмалар сақловчи ўсимликлар таркибини ўрганиш фитокимё соҳасидаги устувор йўналишлардан бири ҳисобланади. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги Фармони<sup>1</sup> ва 2020 йил 29 октябрьдаги ПФ-6097-сон “Илм фанни 2030 йилгача ривожлантириш концепциясини тасдиқлаш тўғрисида”ги Фармони, 2018 йил 12 июлдаги ПҚ-3847-сон “Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти фаолиятини такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида”ги

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги 4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги фармони.

Қарори ҳамда мазкур фаолиятга алоқадор бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгилаб ўтилган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ва VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишига мувофиқ равишда бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** *Inula L.* ва *Tanacetopsis Kovalevsk* туркумига оид ўсимликларни фитокимёвий тадқиқотлари билан етакчи хорижий мутахассислардан F. Bohlmann, С. Zdero, N.H Fischer, M. Todorova, A. Trendafilova, Jiang-Jiang Qin, S.G. Klochkov, H.D. Fischer, H. Yoshioka, МДҲ мамлакатларида эса - К.С. Рыбалко, С.М. Адекенов, С.В. Серкерев, В.И. Шейченко шуғулланишган. Ўзбекистонда ушбу туркумга мансуб ўсимликларнинг кимёвий таркибини Л.П. Никонова, Г.К. Никонов, И.Д. Шамьянов, М.Б. Избосаров, Б.Х. Абдуазимов ва бошқалар томонидан ўрганилган. Тадқиқот натижаларига кўра, андиз кўп миқдорда биологик фаол сесквитерпен лактонлар ва бир қатор терпеноид бирикмаларни сақловчи ўсимлик эканлиги аниқланган. *Inula L.* туркуми ўсимликлари 380 дан ортиқ турга эга. Ўзбекистонда бу туркумнинг 9 тур ўсимликлари ўсади.

Ўрта Осиёда ўсадиган *Inula grandis* Schrenk.(сарик андиз - синоним *Inula macrophylla* Kar. et Kir.) илдизидан углеводлар, сесквитерпен лактонлар идентификация қилинган, аммо илдизларнинг бошқа таркибий қисмлари жумладан, кутбсиз бирикмалари ўрганилмаган.

Анъанавий тиббиёт нуқтаи назаридан, *Inula britannica* L. таркибидаги сесквитерпен лактонлар мутахассисларда катта қизиқиш уйғотади. Улар кенг биологик фаолликка эга бўлиб, фармакологияда гельминтларга, яралар ва хавфли ўсмаларга қарши дори воситалари сифатида қўлланилади. Дастлабки тадқиқотлар *Inula britannica* L. ўсимлигининг барглари ва тўпгуллари сесквитерпен лактонлар сақлашини кўрсатган.

*Tanacetopsis Kovalevsk* тури – *Chrysantheminae* острибаси, *Anthemideae* Cass. трибаси, *Asteroideae* остоилачаси, *Asteraceae* оиласига тегишли. Марказий Осиёда ушбу туркумга мансуб ўсимликларнинг 18 тури мавжуд бўлиб, улардан 9 тури Ўзбекистонда ўсади. *Tanacetopsis karataviensis*нинг бу тури илгари ўрганилмаган. Ушбу тадқиқот ишида Ўзбекистонда ўсадиган *Inula britannica*, *Inula grandis* ва *Tanacetopsis karataviensis* ўсимлик турларининг кимёвий таркиби ҳамда таҳлил натижалари тақдим этилган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқотлар режасининг ТА-ФА-Ф7-008 “Табиий терпеноидлар ва фенол бирикмаларни ўрганиш ҳамда улар асосида тиббиёт, ветеринария ва қишлоқ хўжалиги учун дори воситаларини яратиш” (2017-2020), ПЗ-20170928186 “Гельминтларга қарши кенг кўламли таъсирга эга Гельминтабс дори воситаси

субстанцияси ва дори шаклини олиш технологиясини ишлаб чиқиш” (2018-2020) мавзуларидаги фундаментал ва амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** Ўзбекистонда ўсувчи *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* ўсимликларининг терпеноидларини тадқиқ қилиш, уларнинг кимёвий тузилишини ва биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

*Inula grandis* илдизи, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* ўсимликлари ер устки қисмлари терпеноидларини экстракция қилиш ва экстрактларни фракцияларга ажратиш;

олинган фракциялардан хроматографик усуллар ёрдамида индивидуал бирикмаларни ажратиб олиш;

ажратиб олинган бирикмаларнинг кимёвий ва фазовий тузилишини аниқлаш;

физик-кимёвий усуллар ёрдамида кутбсиз бирикмаларнинг таркибий қисмларни таҳлил қилиш;

хавфли ўсмаларга қарши ва гельминтларга қарши дори-воситаларини яратиш учун ажратиб олинган терпеноид бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* ўсимлик объектларидан ажратиб олинган терпеноидлар ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг предмети** ўсимлик объектларидан ажратиб олинган терпеноидларнинг физик-кимёвий хоссалари ва уларнинг биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотнинг бажарилишида бирикмаларни ажратиб олиш ва тозалашнинг қуйидаги усулларидан фойдаланилган: экстракция, вакуумда ва оддий шароитларда ҳайдаш, юпқа қатламли хроматография, қайта кристаллаш; бирикмалар тузилишини аниқлаш усуллари: ИҚ- (инфрақизил спектроскопия),  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия (ядро магнит резонанси), РТТ (рентген тузилиш таҳлили), хроматомасс- ва масс-спектрометрия (GC-MS), ЮССХ (HPLC - юқори самарали суюқлик хроматографияси).

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

*Inula britannica*, *Inula grandis* ва *Tanacetopsis karataviensis* ўсимлик турларидан 12 та сесквитерпен лактонлар ажратиб олинган, улардан 8 та лактон ушбу ўсимликлардан биринчи марта ажратиб олинган, уларнинг 5 таси илгари адабиётларда маълум бўлмаган янги лактонлар: инулонолид (*Inula britannica*), 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13α-дигидрокаратанолид, 11,13β-дигидрокаратанолид (*Tanacetopsis karataviensis*) бўлиб, уларнинг тузилиши спектрал ва рентген тузилиш таҳлили усуллари билан тасдиқланган;

хроматомасс-спектрал таҳлили ёрдамида *Inula grandis*нинг ер устки қисмининг гексанли экстракти таркибида 15 та бирикма, улардан 13 таси биринчи марта, 2 таси монотерпеноидларга, 11 таси сесквитерпеноидларга, 2 таси микдорий жиҳатдан устунлик қиладиган маълум сесквитерпен лактонлар игалан ва алантолактон эканлиги аниқланган;

*Inula britannica* L. гулларидан ажратилган олдин адабиётларда маълум бўлган сесквитерпен лактонлар британин ва инучиненолид С учун микдорий аниқлаш усули таклиф этилган;

илк бор РТТ усули ёрдамида игалан, инулонолид, 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13α-дигидрокаратанолид, 11,13β-дигидрокаратанолид сесквитерпен лактонларнинг фазовий тузилиши тасдиқланган;

биринчи марта ўсимлик объектларида гваянолидларнинг С7-С10 етти аъзоли ҳалқа қисмининг конформациясига таъсир қилувчи каратанолид ва 11,13β-дигидрокаратанолид кристалларининг С9 фазодаги ҳолатида фазовий конформерлари борлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

РТТ ёрдамида *Tanacetopsis karataviensis*дан 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13α-дигидрокаратанолид, 11,13β-дигидрокаратанолид, *Inula grandis*дан игалан, шунингдек *Inula britannica*дан инулонолид сесквитерпен лактонларнинг фазовий тузилишлари аниқланган;

10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, ханфиллин, игалан ва *Tanacetopsis karataviensis* ер устки қисми спиртли экстракти, хлороформли фракциясининг бачадон бўйни саратони хужайралари HeLa ва ҳикилдоқ саратони хужайралари НЕР-2 га нисбатан цитотоксик фаоллиги аниқланган;

*Inula grandis*нинг сесквитерпен лактонлари йиғиндиси гельминтларга қарши фаолликка эга эканлиги аниқланган ва у яратилаётган кенг кўламли гельминтларга қарши таъсир кўрсатадиган, амалда қўлланиладиган фитопрепаратлардан (“Антигельминт”, “Гельрем”) устун турадиган “Гельминтабс” дори воситаси таркибига киради.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ажратиб олинган моддаларни тадқиқ қилишда замонавий физик тадқиқот усулларида ИҚ-, <sup>1</sup>H ва <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, хроматомасс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматографик усуллар ва стандарт моддалар билан таққослаш усулларида фойдаланганлиги ҳамда олинган натижалар охириги йилларда чоп этилган жаҳон адабиётларидаги маълумотлар билан солиштирилиб таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги терпеноидларни ажратиш, физик-кимёвий усуллар билан тузилиши ва конформациясини хусусан, сесквитерпен лактонларнинг тузилиши ва конформацияларини аниқлаш, шунингдек, табиий бирикмалар кимёсини *Tanacetopsis karataviensis*, *Inula britannica*, *Inula grandis*ларнинг фитокимёвий таркиби ҳақидаги янги маълумотлар билан бойитишга қўшилган ҳиссаси билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ажратиб олинган игалан моддаси хавфли ўсмаларга қарши истиқболли дори воситаси бўлиб, келгусида фармакологик тадқиқотларни давом эттириш талаб қилинади (*in vivo*). *Inula grandis* илдизининг игалан моддасини сақловчи тозаланган сесквитерпен лактонлар йиғиндиси кенг кўламли гельминтларга қарши яратилаётган “Гельминтабс” дори воситаси субстанциясининг бир қисми эканлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** *Inula britannica*, *Inula grandis*, *Tanacetopsis karataviensis* ўсимликлари терпеноидларини тадқиқ қилиш бўйича олинган натижалар асосида:

ажратиб олинган олтита игалан, инулонолид, 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13α-дигидрокаратанолид, 11,13β-дигидрокаратанолид сесквитерпен лактонларнинг рентген тузилиш маълумотлари Кембридж халқаро тузилиш маълумотлар базасида (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) рўйхатга олинган ва CCDC: QOVYEI, EHOQEQ, UMATAG, UMATEK, UMATEK01, UMATIO, UZOHU001 хос рақамлари берилган. Натижада базага киритилган ўхшаш моддаларнинг фазовий тузилишларини ва электрон дастурларни қўллаган ҳолда потенциал фармакологик фаоллигини аниқлаш имконини берган;

тадқиқот иши маълумотлари “Ўзбекистон флораси ўсимликлари терпеноидлари ва фенол бирикмалари кимёси” лойиҳасида фойдаланилган (2012-2016 йй.) (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2020 йил 21 декабрдаги 4/1255-2906 сон маълумотномаси). Натижада Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигига иккита патентга талабнома топшириш ва *Inula L.* туркумидаги ўсимликларнинг терпеноидлари учун “тузилиш-фаоллик” қонуниятини ўрганиш имконини берган;

асосий илмий натижалардан Россия Федерациясининг Хант-Мансийск Мухтор округи – Югра “Сургут Давлат университети” кимё кафедраси ўқув жараёнида курс ишлари ва диплом ишлари тайёрлашда фойдаланилган (2020 йил 22 декабрдаги 12-35-37/58-сон маълумотнома). Натижада амалий машғулотларда тегишли мутахассислик бўйича талабаларининг билимларини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, улардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузиридаги Олий аттестация комиссиясининг кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 та хорижий, 2 та халқаро, 2 та МДҲ мамлакатлари илмий журналларида нашр этилган, ҳамда 4 та патентга талабнома топширилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари илмий ва рагон тилда ёритилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари талабларга мос ҳолда ифодаланган. Тадқиқот иши Ўзбекистон Республикасининг фан ва технологияларни ривожлантириш йўналиши режаси доирасида бажарилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижалари амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

“*Inula L.* ва *Tanacetopsis (Kovalevsk.) Kovalevsk.* ўсимликларининг терпеноидлари” деб номланган **биринчи бобида** *Inula L.* ва *Tanacetopsis (Kovalevsk.) Kovalevsk.* ўсимликларидан ажратиб олинган моно- ва сесквитерпеноидларнинг кимёвий ва биологик хусусиятлари, табиий терпеноидларининг таснифи, таркибий хоссалари, сесквитерпен лактонларнинг конформацияси ёритилган.

“*Inula britannica, Inula grandis* ва *Tanacetopsis karataviensis* ўсимликлари терпеноидлари” деб номланган **иккинчи боби** *Inula L.* ва *Tanacetopsis (Kovalevsk.) Kovalevsk.* тури ўсимликларининг фитокимёвий йўналишдаги тадқиқотларига, шунингдек, ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлашга бағишланган.

### **1. *Tanacetopsis karataviensis (Kovalevsk.) Kovalevsk.* ўсимлигининг ер устки қисми терпеноидлари**

*Tanacetopsis karataviensis* ўсимлигининг фитокимёвий изланишлари натижасида 7 та сесквитерпен лактонлар, улардан 4 таси янги (**1-4**), 3 таси адабиётларда маълум бўлган сесквитерпен лактонлар ханфиллин (**5**), артефин (**6**) ва 1 $\beta$ ,10 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ (H)-гвай-3,11(13)-ен-6,12-олид (**7**) идентификация қилинди.

### ***Tanacetopsis karataviensis* ўсимлигининг учувчан компонентлари**

Хроматомасс-спектрометрия усули ёрдамида *Tanacetopsis karataviensis*нинг ер устки қисми гексанли ва бензолли экстрактининг кимёвий таркиби таҳлил қилинди.

Гексанли экстрактдан қуйидаги компонентлар идентификация қилинди: гераниол ацетат (0.15%), *cis,trans* -фарнезол (15.08%),  $\alpha$ -бисаболол (1.07%), неролидил ацетат (4.67%), неролидол (1.53%), кариофиллен (11.02%), пентакозан (14.35%), гептакозан (15.41%), пальмитин кислотаси (2.88%), нонакозан (9.55%), 17-пентатриаконтен (11.42%).

Бензолли экстрактдан қуйидаги компонентлар идентификация қилинди:  $\alpha$ -фелландрен (0.24%), 1-(4-метил-3-циклогексен-1-ил) этанон (0.14%), (+)-(R)-

лимонен (0.14%), гераниол ацетат (0.17%), 2-изопропенил-5-метил-4-гексенил ацетат (0.30%), *cis, trans*-фарнезол (8.65%),  $\alpha$ -бисаболол (0.49%), фарнезил ацетат (3.07%), (*E*)- $\beta$ -фарнезен (0.88%), кариофиллен (9.35%), (*Z,E*)- $\alpha$ -фарнезен (0.88%), дибутил фталат (5.08%), пальмитин кислотаси (2.03%), арглабин (23.19%).

Юқорида кўрсатилган барча бирикмалар *Tanacetopsis karataviensis* ўсимлигининг ер устки қисмидан биринчи марта идентификация қилинди.

### ***Сесквитерпен лактон 3 $\beta$ ,4 $\beta$ ;1 $\beta$ ,10 $\beta$ -диэпокси-5 $\alpha$ (H)-гвай-11(13)-ен-6,12-олиднинг тузилишини аниқлаш***

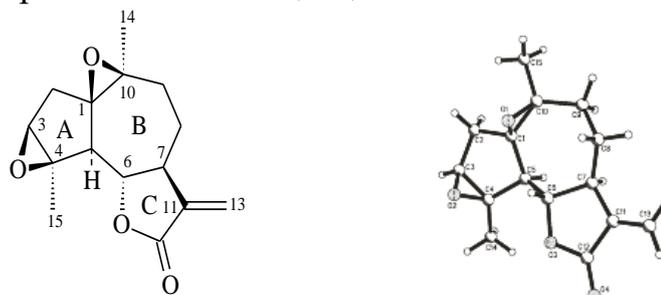
Сесквитерпен лактон C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> таркибли 3 $\beta$ ,4 $\beta$ ;1 $\beta$ ,10 $\beta$ -диэпокси-5 $\alpha$ (H)-гвай-11(13)-ен-6,12-олид (**1**) суюқ.х. 146°C. 1-Бирикма ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш соҳалари мавжуд: 1783 см<sup>-1</sup> ( $\gamma$ -лактоннинг карбонил гуруҳи); 1631, 1252 см<sup>-1</sup> (кўшбоғ) C=C; 1153, 1013 см<sup>-1</sup> C-O .

Бирикманинг тузилиши <sup>1</sup>H ва <sup>13</sup>C ЯМР спектр маълумотларини ҳамда HSQC ва HMBC тажрибалари маълумотларини таҳлил қилиш асосида аниқланди. <sup>1</sup>H ЯМР-спектрнинг кучсиз соҳасида иккита протон экзометилен гуруҳ дублет кўринишида  $\delta$  6.16 (H-13a) ва 5.42 м.у. (H-13b), шунингдек, 4.11 м.у. соҳасида триплет (J=10.3 Гц, H-6) ва кенгайган синглет 3.31 м.у. (H-3), кислород атомида жойлашган метин гуруҳларига хосдир.

<sup>1</sup>H ЯМР- спектрнинг кучли соҳасида C4 ва C10 мос равишда 1.29 (H-14) ва 1.68 м.у. (H-15)да метил гуруҳ сигналлари синглет кўринишида резонансланади. Бундан ташқари, бу спектрал диапазонда учта метилен гуруҳ протонлар сигналлари 1.91 (д, J=15.3 Гц, H-2a), 2.34 (дд, J=15.3, 1.3 Гц, H-2b), 1.47 (ддд, J=14.0, 12.8, 11.4, 2.5 Гц, H-8a), 1.82 (ддд, J=14.0, 5.1, 2.5 Гц, H-8b), 1.94 (ддд, J=15.6, 12.8, 2.7 Гц, H-9a), 2.17 (ддд, J=15.6, 5.1, 2.6 Гц, H-9b) ва иккита метин гуруҳ 2.49 (д, J=10.5 Гц, H-5) ҳамда 2.23 (м, H-7) соҳаларда кузатилди. 1-Бирикма молекуласидаги лактон ҳалқаси C6-C7 атомларида жойлашган. Буни ПМР спектрдаги 4.11 м.у. (J=10.3 Гц) триплет сигналларининг мавжудлиги исботлайди. Спин-спин таъсир доимийси (ССТД) 10.3 Гц (H-5), (H-6) ва (H-7) протонларининг бир-бирига нисбатан *trans*-ҳолатда эканлигини кўрсатади. 1-Бирикма <sup>13</sup>C ЯМР ва HSQC спектрида 15 та углерод атомларининг сигналлари аниқланди, улар: 5 та тўртламчи, 1 та карбонил гуруҳи углероди, 4 та метин, 4 та метилен, 1 та экзометилен ва 2 та метил углерод атомлари. <sup>13</sup>C ЯМР спектри ютилиш соҳасининг энг кучсиз майдонида 170.13 м.у. лактон ҳалқасининг карбонил гуруҳига хос углерод сигнали ва тўртламчи углерод атоминики эса 138.99 м.у да резонансланиши аниқланди. Спектрда ароматик қисмга тегишли экзометилен гуруҳ сигнали 118.71 м.у. соҳада мавжудлиги HSQC тажрибаси ёрдамида аниқланди. Қолган углерод сигналлари 18-80 м.у. ютилиш соҳаларида жойлашган. Экзометилен гуруҳнинг ҳолати HMBC тажрибаси асосида тасдиқланган. HMBC спектрида кросс-пик H-13a / C-7, C-12, C-11 ва H-13b/C-7, C-12 ҳолатларда кузатилди. Бу эса экзометилен гуруҳининг C-11 да эканлигини кўрсатди. Сигналларнинг силжиш қиймати C-3 (62.12 м.у.), C-4 (65.29 м.у.), C-1 (69.29 м.у.) ва C-10 (59.37 м.у.), шунингдек, HMBC маълумотлари эпоксид

гуруҳининг ҳолатини C3-C4 ва C1-C10 ларни аниқлашга имкон берди.

Ажратиб олинган сесквитерпен лактоннинг фазовий тузилишини аниқлаш учун рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ўтказилди. РТТ натижаларига кўра, ажратиб олинган бирикма  $3\beta,4\beta;1\beta,10\beta$ -диэпоксид- $5\alpha(\text{H})$ -гвай-11(13)-ен-6,12-олид тузилишига эга эканлиги аниқланди (1- расм) ва молекула хирал марказлари  $1R, 3S, 4R, 5S, 6S, 7S, 10S$  конфигурацияси исботланди. Молекулада ҳалқалар қуйидаги шаклларни қабул қилади: беш аъзоли ҳалқа **A** - C1 $\alpha$ -конверт, етти аъзоли ҳалқа **B** - кресло ва лактон ҳалқаси **C** - *твист*.



1-Расм.  $3\beta,4\beta;1\beta,10\beta$ -диэпоксид- $5\alpha(\text{H})$ -гвай-11(13)-ен-6,12-олид лактоннинг кимёвий ва фазовий тузилиши

РТТ маълумотлари Кембридж халқаро тузилиш маълумотлар базасида рўйхатдан ўтган (CCDC 1892493).

### **Янги сесквитерпен лактон каратанолиднинг тузилишини аниқлаш**

Каратанолиднинг (2) ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш соҳалари мавжуд:  $3462 \text{ см}^{-1}$  (гидроксил гуруҳи);  $1750 \text{ см}^{-1}$  ( $\gamma$ -лактоннинг карбонил гуруҳи);  $1707 \text{ см}^{-1}$  (кетогуруҳнинг карбонил гуруҳи) ва  $1261 \text{ см}^{-1}$  (олефин боғ).

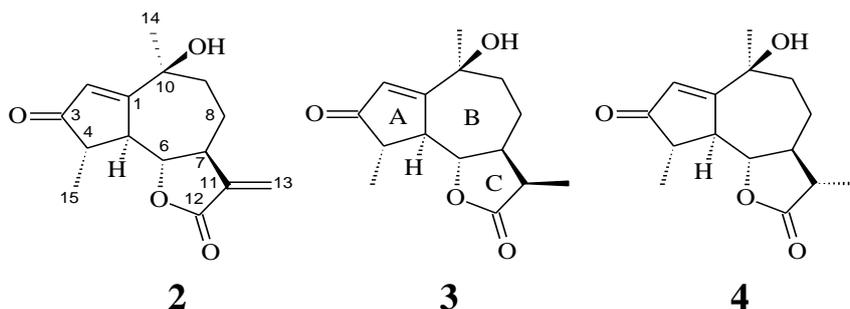
$^1\text{H}$  ЯМР спектри кучсиз соҳада протонларнинг *мета*-боғланиш сигнали дублет кўринишида 6.12 м.у. ( $J=1.8$  Гц, H-2) ва иккита дублет сигнали ўзаро таъсир доимийси 3.5 Гц да 5.96 м.у. (H-13e) ва 5.52 м.у. (H-13a), экзоҳалқали метилен протонига хос. Спектр марказида H-6 протон сигналлари дублет-дублет ( $J=10.9, 10.0$  Гц), H-7 - да 3.13 (дтт,  $J=10.0, 6.9, 3.4$  Гц) ва H-5 – да 2.86 (ддд,  $J=10.9, 2.8, 1.8$  Гц) кўринишида кузатилди. H-5, H-6 ва H-7 учун таъсир константалари лактон ҳалқасининг C6 ва C7 ҳолатларида етти аъзоли ҳалқада жойлашганини ҳамда бу протонлар орасидаги *транс*-диаксиал боғланишни кўрсатади.  $^1\text{H}$  ЯМР спектрнинг кучли соҳасида 2.38 (квд,  $J=7.4, 2.8$  Гц, H-4) метин протон сигнали, 2.12 (ддт,  $J=14.3, 10.2, 7.1$  Гц, H-9e) ва 1.53 м.у. (ддд,  $J=14.3, 10.3, 5.3$  Гц, H-9a) да метилен гуруҳларининг иккита протон сигналлари мавжудлиги кузатилди. Бундан ташқари 2-бирикма спектрида учламчи метил гуруҳининг сигнали 1.35 (H-14) да синглет ва иккиламчи метил гуруҳининг дублет сигнали 1.09 ( $J=7.4$  Гц, H-15) да аниқланди. 2-Лактоннинг  $^{13}\text{C}$  ЯМР ва DEPT спектрларининг таҳлили 15 та углерод атоми сигналлари улар: иккита метил, учта метилен, бешта метин ва бешта тўртламчи углерод атомлари, шу жумладан 208.72 (C-3) ва 169.27 (C-12) да иккита карбонил гуруҳи мавжудлигини кўрсатди.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрнинг энг кучсиз соҳасида 184.12 (C-1) ва 141.11 (C-11) да иккита тўртламчи углерод атомлари, 128.44 (C-2)

да олефин углероди ва 119.02 (C-13) да углерод экзометилен гуруҳи мавжудлиги аниқланди. Углерод резонанслари 82.70 ва 72.75 м.у.да кузатилди, улар мос равишда геминал кислород сақлаган C-6 ва C-10 га тааллуқли. Бундан ташқари, учта метин гуруҳининг углерод сигналлари 53.73 (C-7), 46.13 (C-5) ва 44.41 (C-4), иккита метилен гуруҳи 36.92 (C-9) ва 21.40 (C-8)да, шунингдек, иккита метил гуруҳи 26.96 (C-14) ва 15.29 (C-15) да кузатилди. Юқоридаги спектрларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, **2**-бирикмаси гваян типидagi сесквитерпен лактон бўлиб, у  $\alpha$ , $\beta$ -тўйинмаган  $\gamma$ -лактон ҳалқасига эга.

### **Янги сесквитерпен лактон 11,13 $\beta$ - дигидрокаратанолиднинг тузилишини аниқлаш**

11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолиднинг (**3**) ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш соҳалари мавжуд: 3442, 1756, 1704 ва 1267  $\text{см}^{-1}$  мос равишда (гидроксил гуруҳи), ( $\gamma$ -лактоннинг карбонил гуруҳи), (кетогуруҳнинг карбонил гуруҳи) ва (олефин боғ) кузатилди.

**3**-Бирикманинг  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР ва DEPT спектр натижалари **2**-лактон маълумотлари билан таққослаганда, ушбу икки бирикманинг тузилиши жиҳатдан ўхшашлигини кўрсатди. Сесквитерпен лактон **3** нинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектридаги ягона муҳим фарқ, иккиламчи метил гуруҳининг 0.96 ( $J=7.4$  Гц, H-13) битта дублет сигнали ўрнига **2**-бирикманинг экзометилен гуруҳининг иккита дублет сигнали мавжудлигида эди. Шунга қўра, **3**-лактоннинг  $^{13}\text{C}$  ЯМР ва DEPT спектрларида экзометилен гуруҳининг сигнали кузатилмади ва спектрнинг кучли соҳасида метил гуруҳининг сигнали 10.87 (C-13) соҳада углерод резонанси пайдо бўлди. Бундан ташқари, C-11 сигнали 141.11 соҳада 47.85 м.у.га ўзгарди. Юқоридаги далилларга асосланиб **2**-расмдаги кимёвий тузилиш (10 $\beta$ -гидрокси-3-оксо-4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ (H)-гвайя-1-ен-6,12-олид) таклиф этилди.



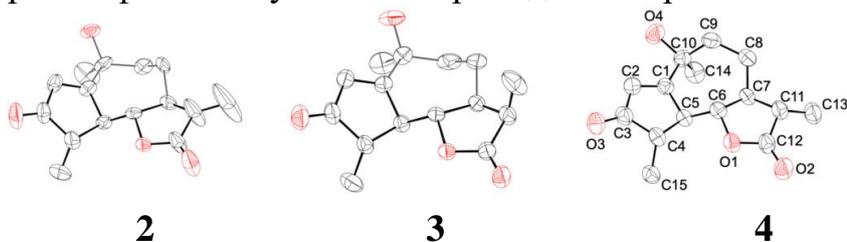
2-Расм. **2-4** сесквитерпен лактонларнинг кимёвий тузилиши.

### **Янги сесквитерпен лактон 11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолиднинг тузилишини аниқлаш**

11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолиднинг (**4**) ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш соҳалари: 3471  $\text{см}^{-1}$  (гидроксил гуруҳи); 1761  $\text{см}^{-1}$  ( $\gamma$ -лактоннинг карбонил гуруҳи); 1698  $\text{см}^{-1}$  (кетогуруҳнинг карбонил гуруҳи) ва 1279  $\text{см}^{-1}$  (олефин боғланиш) мавжудлигини кўрсатди.

$^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, **4**-бирикма гваян типидagi сесквитерпен лактондир. Спектроскопик

маълумотлар **4**-лактонни **3**-лактон маълумотлари билан таққослаш шуни кўрсатдики, бу икки бирикма тузилиши жиҳатдан бир бирига жуда ўхшаш. **4** учун  $^1\text{H}$  ЯМР спектридаги сезиларли фарқ Н-11 (1.96 м.у.) экранлашдан (ютилиш соҳаларини бир бирини қоплашидан) иборат бўлди ва **3** молекула билан  $\Delta\delta_{\text{C}}=-0.65$  ва  $\Delta\delta_{\text{C}}=+0.13$  м.у. солиштирганда Н-13 ( $\delta_{\text{H}}$  1.09 м.у.) экранлаш (ютилиш соҳаларини бир бирини қоплаш ҳолати) йўқлигида эди. Худди шундай ўзгаришлар асосан **4**-молекуланинг ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектридаги С-11 ва С-13 атомлари соҳасида ҳам содир бўлди, **3**-молекулага нисбатан углерод атомлари мос равишда  $\Delta\delta_{\text{C}}=+3.18$  ва  $\Delta\delta_{\text{C}}=+2.4$  м.у. да дезэкранизация (ютилиш соҳаларини бир бирини қоплаш ҳолати кузатилмаслиги) бўлди. Натижалар шуни кўрсатдики, **4**-сесквитерпен лактон С-11 **3**-лактоннинг эпимеридир (10 $\beta$ -гидрокси-3-оксо-4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,11 $\beta$ (Н)-гвайа-1-ен-6,12-олид). **3**- ва **4**-бирикмалардаги С-11 (Н-11) ва С-13 (Н-13) кимёвий силжиш фарқларнинг таҳлили **4**-бирикмада Н-11  $\beta$ -йўналтирилган бўлса, **3** да Н-11 протон  $\alpha$ -йўналтирилганини кўрсатди. Юқоридаги натижаларга асосланиб **4**-бирикмага 2-расмдаги кимёвий тузилиш таклиф этилди. Идентификация қилинган сесквитерпен лактонлар **2**, **3**, **4**, фазовий тузилишини аниқлаш учун РТТ амалга оширилди. **2**, **3**, **4**, гваянолидларнинг фазовий тузилиши 3-расмда келтирилган.



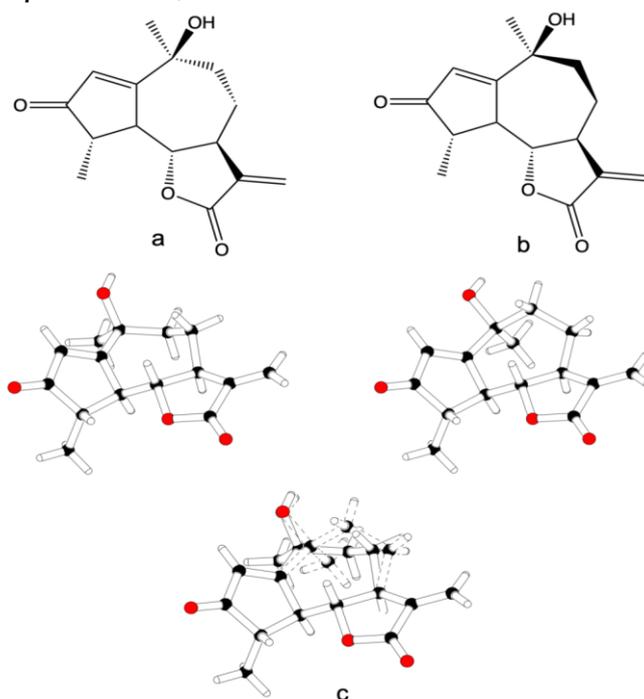
3-Расм. **2**, **3** ва **4** гваянолидларнинг фазовий тузилиши

РТТ натижаларига кўра **2**- ва **3**-лактонларнинг молекулалари икки хил конформацияга эга бўлиб, уларнинг кристаллари биргаликда кристалланади. Ушбу ҳодисанинг табиатини, фарқини билиш учун ва статик суперпозиция билан динамик жараёни ишончли танлаш учун **2**-кристалл учун рентген тажрибаси ўтказилди. Қуйида келтирилган 4-расмда С8, С9 ва С10 ҳолатларидаги атомларнинг ҳамда С10 атомига бириккан ўринбосарларнинг етти аъзоли ҳалқада фазовий жойлашуви **2**-бирикма (каратанолид) мисолида кўрсатилган.

**2-4** молекулаларда беш аъзоли лактон ҳалқаси *C* ва етти аъзоли ҳалқа *B* *транс*-конденсирланган. Беш аъзоли ҳалқа *A* ясси формани, лактон ҳалқаси *C* 7 $\alpha$ -конверт конформациясига эга.

**2** ва **3** молекулаларда етти аъзоли *B* ҳалқа бурилган кресло конформациясини олади. Худди ўша ҳалқа **4** *твист*-кресло конформациясига эга, симметрия ўқи С8 атоми ва С1- С5 боғланишининг маркази орқали ўтади. **2-4** кристалл тузилишларида умумийлик мавжуд: С14 ва С15 даги метил гуруҳлари С4 ва С10 да мос равишда  $\alpha$ -йўналган, С10-даги гидроксил гуруҳлари эса  $\beta$ -йўналган. **2-4** молекулаларда С5 да водород атоми  $\alpha$ -йўналишга эга.

2–3 молекулалари C11 нинг стереокимёси бўйича фарқ қилади. C11 нинг метил гуруҳлари **3** да β-ҳолатга, **4** да α-ҳолатга эга. **3** ва **4** лактонлари учун C11



4-Расм. а) мажор конформер ва б) минор конформер каратанолид учун кимёвий формулалар с) рентген маълумотларидан олинган икки конформерларнинг кўриниши

конфигурациядаги эпимерлардир, шу ўринда **2** молекула C11 да C13 экзометилен гуруҳига эга. **4**-бирикманинг лактон ҳалқаси *C* софа конформациясига эга. **4** лактон молекуласининг резонанси кузатилиши *4S*, *5S*, *6R*, *7S*, *10S* ва *11S* каби хирал марказларнинг мутлақ конфигурациясини аниқлашга имкон берди.

Кристалл тузилмаларда **2–4** молекулалар лактон карбонил кислороди ва гидроксил гуруҳи водороди орасидаги молекулалараро водород боғлари билан боғланган.

Биринчи марта РТТ ёрдамида **2**- ва **3**-бирикмаларнинг конформерлари борлиги аниқланди. РТТ маълумотлари Кембридж халқаро тузилиш маълумотлар базасида рўйхатдан ўтказилди (CCDC **2**:- 1986242, **3** – 1986241, **4** - 1986243).

Шундай қилиб, *Tanacetopsis karataviensis*дан гваян типидagi янги **1-4** сесквитерпен лактонлар ажратиб олинди.

## 2. *Inula britannica* L. ўсимлиги ер устки қисмининг сесквитерпен лактонлари

*Inula britannica* L. ўсимлиги ер устки қисмини кимёвий ўрганишда 3 та сесквитерпен лактон, улардан бири янги инулонолид (**8**) деб номланган ва 2 та олдин адабиётларда маълум бўлган бирикма, илгари ушбу турдаги бошқа популяцияларда учраган – британин (**9**) ва инучиненолид *C* (**10**) ажратиб олинган.

### **Янги сесквитерпен лактон инулонолиднинг тузилишини аниқлаш**

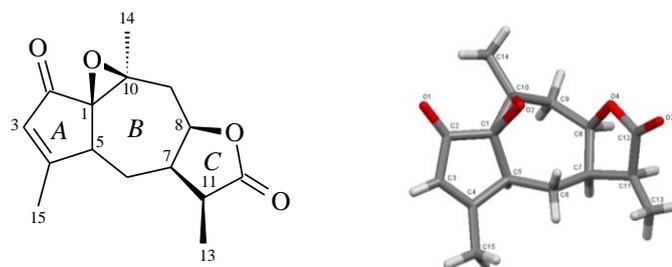
Инулонолиднинг (**8**) ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш соҳалари мавжуд:  $1762\text{ см}^{-1}$  ( $\gamma$ -лактоннинг карбонил гуруҳи);  $1692\text{ см}^{-1}$  (кетогуруҳнинг карбонил гуруҳи),  $(\text{C}=\text{C}) - 1604\text{ см}^{-1}$  ҳамда  $1269$  ва  $931\text{ см}^{-1}$  (эпоксигуруҳ).

Сесквитерпен лактон (**8**) нинг тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр маълумотлари асосида ҳамда DEPT тажрибалари маълумотларини таҳлил қилиш асосида аниқланди. **8**-Бирикманинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектри  $\delta$  1.72 м.у. (H-14)да синглет шаклида учламчи метил гуруҳ сигналлари, метил гуруҳи  $\delta$  2.20 м.у. (H-15)да триплет шаклида қўшбоғ боғланишда (H-15) ССТД ( $J=1.3$  Гц) ва иккиламчи метил гуруҳи сигнали  $\delta$  1.21 м.у. (H-13) да дублет кўринишида ССТД  $J=7.2$  Гц бўлади. Бундан ташқари, спектрнинг кучли соҳасида иккита метилен гуруҳ протонларининг сигналлари  $\delta$ 1.44 (1H, дд,  $J=13.6, 12.7, 10.9$  Гц, H-6a), 1.75 (1H, дд,  $J=13.6, 5.9$  Гц, H-6b), 2.33 (2H, м, H-9) ва иккита метин гуруҳ 2.68 (уш.д.,  $J=10.9$  Гц, H-5) ҳамда 2.81 (квинтет,  $J= 7.1$ , H-11) да резонанслашади. H-5 протони учун ССТД ( $J=10.9$  Гц) қийматининг катталиги унинг  $\alpha$ -конфигурация эканлигини кўрсатган. Спектрдаги  $\gamma$ -лактон ҳалқасининг H-7 ва H-8 протон сигналлари 2.77 ва 4.47 м.у.да ССТД  $J=4.6$  ва 2.6 Гц бўлган мултиплет ва триплет дублетлар кўринишида жойлашган. ССТД катталиги H-8 протон учун 8 Гц дан кам, бу хол лактон ҳалқасининг *cis*-ҳолатда бирикканлигидан далолат беради. **8** лактонининг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрининг кучсиз ютилиш соҳасида  $\delta$  6,14 м.у.да олефин протонига хос, ССТД ( $J=2.6$  ва 1.3 Гц) бўлган квартетларнинг дублет шаклида бир протонли сигнал мавжуд.

**8**-Бирикманинг  $^{13}\text{C}$  ЯМР ва DEPT спектрлари маълумотларини таҳлил қилиш натижасида учта метил, иккита метилен, бешта метин ва бешта тўртламчи углерод атомлари, шу жумладан, иккита карбонил углерод атомлари  $\delta$  201.76 (C-2) ва 177.96 м.у. (C-12) сигналлари мавжудлигини кўрсатди.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрнинг кучсиз соҳасида олефин углерод атоми (C-3) 132.41 м.у.да кузатилди. Кучли соҳада геминал кислород атомларига хос  $\delta$  78.51 (C-8), 65.53 (C-1) ва 64.52 м.у. (C-10) учта углерод атомларининг сигналлари мавжудлиги кузатилди.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрининг 9 дан 45 м.у. диапазоннинг кучли соҳасида учта метил гуруҳининг углерод сигналлари  $\delta$  9.75 (C-13), 18.08 (C-14) ва 18.30 (C-15), иккита метилен гуруҳи  $\delta$  22.75 (C-6) ва 35.16 (C-9), шунингдек, учта метин гуруҳи  $\delta$  41.33 (C-11), 43.81 (C-7) ва 44.33 (C-5) резонансланади.

Олинган маълумотлар асосида сесквитерпен лактон (**8**) тузилиши 2-кетогидрокси-1,10-эпокси-гвай-3-ен-8,12-олидга мос келган тузилиш таклиф этилди. **8**-бирикманинг фазовий тузилишини тасдиқлаш учун РТТ ўтказилди. **8**-Бирикманинг фазовий тузилиши 5-расмда кўрсатилган.

РТТ маълумотларига кўра, фазовий тузилиш (5-расм) ажратиб олинган бирикманинг сесквитерпен 7,8 – гваян лактон эканлигини кўрсатди. Учта *A/B/C* ҳалқаларнинг бирикиши *cis*-ҳолатда. **8**-Лактон молекуласидаги *A* ҳалқа ясси шакл  $\pm 0.035\text{ \AA}$  аниқликда бўлади. Лактон ҳалқаси  $7\alpha$ -конверт конформацияни ва етти аъзоли *B* ҳалқа кресло шаклига эга бўлади. РТТ натижалари молекуланинг хирал марказлари *1S, 5S, 7R, 8R, 10R, 11S* каби мутлақ конфигура-



5-Расм. Инулонолид молекуласининг кимёвий ва фазовий тузилиши

циясини аниқлашга имкон берди. Сесквитерпен лактон (**8**) молекуласида эпоксид ҳалқаси C1-C10 ҳолатига ва β-йўналишда жойлашган, шунингдек, C11 ҳолатидаги метил гуруҳи ҳам β-конформацияга эга. Кетогуруҳ A ҳалқаси C2 да (C2=O 1.213(4) Å ораликда) ва қўшбоғ эса C3=C4 (1.341(4) Å) жойлашган. Бошқа валент боғларининг кўрсаткичлари 3σ да оддий кўринишда. **8**-Лактон молекуласи кристаллари Ван-дер-Ваальс ўзаро таъсирлашуви оралиғида жойлашган.

Шундай қилиб, янги сесквитерпен лактон (**8**) 2-кето-1β,10β-эпокси-5,7,8,11α(H)-гвай-3-ен-8,12-олид тузилишига эга. Инулонолиднинг РТТ маълумотлари Кембридж халқаро тузилиш маълумотлар базасида рўйхатга олинган (CCDC 1977382).

### ***Inula britannica* L. гулларидаги британин ва инучиненолид C сесквитерпен лактонларни ЮССХ усули ёрдамида миқдорий аниқлаш**

Спиртли экстрактнинг хлороформ ва этилацетат фракцияларидан олдин адабиётларда маълум бўлган биологик фаол моддалар сесквитерпен лактонлар британин (**9**) ва инучиненолид C (**10**) ажратиб олинган.

Сесквитерпен лактон **9** ва **10** миқдорини ЮССХ усулида аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилди, бу эса янги бой манбаларни қидириш ва ўсимлик хомашёсини стандартлаштириш учун долзарб ҳисобланади.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида *Inula britannica* L.нинг гуллари этанол экстрактининг хлороформ фракциясида **9** – 4.8%, **10** эса C - 1.2%, этилацетат фракциясида эса мос равишда - 4.4% ва 0.24% бўлиши аниқланди. Қуруқ хомашё (гуллар) бўйича **9** нинг миқдори 0.19% ва **10** эса – 0.023% га тўғри келди. Шундай қилиб, ЮССХ усули *Inula britannica* L. гуллари таркибидаги **9** ва **10** биологик фаол сесквитерпен лактонларни юқори даражада аниқлашга имкон берди.

### **3. *Inula grandis* Schrenk. ex Fisch. et Mey. терпеноидлари**

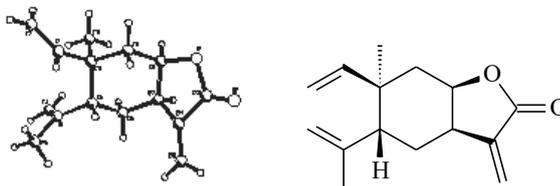
*Inula grandis* Schrenk илдизларини кимёвий ўрганишда сесквитерпен лактонлар игалан (**11**) ва алантолактон (**12**) ажратиб олинди. *Inula grandis* илдизлари этанолли экстракти гексан фракциясидан хроматомасс-спектрометрия таҳлили натижасида қуйидаги компонентлар аниқланган: α-лонгипинен (0.03%), модфен (0.07%), β-элемен (0.26%), петазитен (0.10%), (±)-β-изокомен (0.05%), β-кариофиллен (0.11%), α-бергамотен (0.06%), (+)-эпи-β-сантален (0.11%), тимил изобутират (0.40%), β-эвдесмен (0.26 %), α-селинен

(0.19 %),  $\beta$ -бисаболен (0.18%), кессан (0.86%) 11 (42.19%) ва 12 (52.43 %). Спиртли экстрактнинг гексан фракциясидан ўн бешта бирикма идентификация қилинди, бу эса таркибий қисмларнинг 97.3% ни ташкил қилади. *Inula grandis* Schrenk илдизларининг асосий таркибий қисмлари сесквитерпен лактонлар **11** 42.19% ва **12** 52.43% ҳисобланади. Такдим этилган таркибий қисмлардан 13 таси биринчи марта аниқланди, улардан тимил изобутират–монотерпеноид, кессан – сесквитерпеноид, қолган 11 таси сесквитерпенлар ҳисобланади. Илдизларнинг асосий таркибий қисмлари сесквитерпен лактонлар **11** - 42.19%, ва **12** - 52.43% бўлиб, улар олдин ажратиб олинган ҳамда илгари адабиётларда ёритилган. *Inula grandis* Schrenk илдизларининг этанол экстракти гексан фракциясида бу лактонларнинг мавжудлиги уларнинг индивидуал ҳолда колонкали хроматография билан ажратилиши билан тасдиқланган.

### ***Игаланнинг кристалл ва молекуляр тузилиши***

Элеман скелети типига эга бўлган **11**-модда молекуласи таркибида тўртта ассимметрик углерод атомлари C5, C10 ва иккита  $\gamma$ -лактон ҳалқасининг туташган жойида C6, C7 да 16 та стереоизомер ҳосил қилиши мумкин.

Илгари 100 МГц бўлган INM-41H-100 спектрометрда олинган **11** нинг ПМР спектри маълумотлари барча протон сигналларини аниқ ўрганишга имкон бермаган. Шу муносабат билан **11** нинг стереокимёси аниқланмаган. Гександа ўстирилган **11** нинг монокристалларининг фазовий тузилишини аниқлаш учун РТТ ўтказилди. Сесквитерпен лактон **11** нинг фазовий тузилиши 6-расмда кўрсатилган.



6-Расм. Игаланнинг фазовий тузилиши

Расмдан кўришиб турибдики, олти аъзоли элеман ҳалқаси лактон ҳалқаси билан *cis*-ҳолатда, элеман ҳалқаси ўринбосарлари: 7,8 $\alpha$ H-метил гуруҳи C10 $\alpha$ -да, C5 $\beta$ - да H-аксиал, C5 $\alpha$ -да изопропилен ва C10 $\beta$ -да этилен –экваториал ҳолда йўналган.

Шундай қилиб, РТТ таҳлили натижасида биринчи марта игаланнинг фазовий тузилиши мос равишда (5*R*,10*S*)-элема-1,3,11(13)-триен-5 $\beta$ ,7,8 $\alpha$ -8,12-олид эканлиги исботланди. **11** нинг РТТ маълумотлари Кембридж халқаро тузилиш маълумотлар базасида рўйхатдан ўтган (CCDC1891691).

#### ***4. Ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги.***

##### ***Игаланнинг цитотоксик фаоллиги***

Игаланнинг цитотоксик фаоллиги бачадон бўйни эпителий карсиномаси HeLa ва ҳикилдоқ аденокарсиномаси HEP-2, шунингдек, соғлом жигар ҳужайралари -гепатоцитларда *in vitro* усулда ўрганилган. **11**-Лактон 10 мкг/мл концентрациясида ҳикилдоқ аденокарсиномаси тўқималари (73.8%), бачадон

бўйнининг эпителий карциномаси (95.1%), жигар хужайралари 70.5% ўсишини тўхтатган. Концентрациянинг 10 баробар камайиши **11**-лактон цитотоксиклигини HeLa хужайраларида 49.0% сақлаб қолиб, соғлом гепатоцит хужайраларида эса 10.8% заиф таъсир кўрсатган. Шундай қилиб, паст концентрацияда **11**-лактон *in vitro* шароитида соғлом хужайралар учун паст захарлилик билан, HeLa хужайра карциномасига юқори цитотоксик таъсир кўрсатди.

### ***Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk терпеноидларининг цитотоксик фаоллиги**

Сесквитерпен лактон (**1**) 10 мкг/мл концентрацияда HeLa бачадон бўйни саратони хужайраларини 55.9% га, халқум аденокарциномаси НЕР-2 да 36.3% га ўсишини тўхтатган ҳамда гепатоцитлар ўсишини 61.2% га камайтирган. Сесквитерпен лактон **5** учун бу кўрсаткичлар мос равишда 78.6, 50.3 ва 48.4% ташкил этди. Шу билан бирга, ушбу дозада *Tanacetopsis karataviensis*нинг ер устки қисми этанолли экстрактнинг хлороформли фракцияси ўрганилаётган хужайранинг ўсишини мос равишда 89.7, 63.0 ва 19.0% га камайтирди. *Tanacetopsis karataviensis* ер устки қисми этанолли экстрактининг хлороформ фракцияси HeLa 31.7% га ва НЕР-2 эса 16.2% га хужайраларининг ўсишини цисплатинга нисбатан кўпроқ камайтирган. Экстрактда гепатоцит хужайралари ўсишини камайиши цисплатинга нисбатан 28,4% га юқори. Бу эса экстрактнинг цисплатин нисбатан кам захарлилигини кўрсатади.

### ***Игалан ва алантолактоннинг гельминтларга қарши фаоллиги***

Фармакологик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, тажрибаларда ишлатилган *Inula grandis* илдизларидан ажратиб олинган сесквитерпен лактонлар **11** ва **12** гельминтларга қарши фаолликни кўрсатди.

Ўсимлик модалари кимёси институти тажриба-технология лабораторияси ҳамда фармакология ва токсикология бўлими олимлари билан ҳамкорликда яратилган кенг қўламли гельминтларга қарши “Гельминтабс” дори воситаси таркибига *Inula grandis* илдизлари сесквитерпен лактонларининг тозаланган йиғиндиси ҳам киритилган.

**“*Inula britannica* L., *Inula grandis* Schrenk ex Fisch. et Mey. ва *Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk. ўсимликлари терпеноидларини ажратиш усуллари”** деб номланган учинчи бобида, бирикмаларни идентификация қилиш ва биологик фаоллигини аниқлаш усуллари берилган.

**Адабиётлар рўйхатида** диссертацияни шакллантиришда фойдаланилган 160 та илмий манбалар келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Биринчи маротаба Ўзбекистонда ўсувчи 3 та ўсимлик турлари *Tanacetopsis karataviensis*, *Inula britannica* нинг ер устки қисми, шунингдек *Inula grandis*нинг илдиз қисмининг қутбсиз бирикмалари тадқиқ қилинган.

2. *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* ўсимлик турларидан 12 та сесквитерпен лактонлар, улардан 8 та лактон ушбу ўсимликлардан биринчи марта ажратиб олинган, уларнинг 5 таси илгари адабиётларда маълум бўлмаган лактонлар: инулонолид (*Inula britannica*), 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13α-дигидрокаратанолид, 11,13β-дигидрокаратанолид (*Tanacetopsis karataviensis*) бўлиб, уларнинг тузилиши спектрал ва рентген тузилиш таҳлили усуллари билан тасдиқланган.

3. Хроматомасс-спектрометрия усули ёрдамида *Inula grandis*нинг ер устки қисмининг гексанли экстракти таркибидан биринчи марта 13 та бирикма (жами 15 та бирикма) таҳлил қилиниб, улардан 2 таси монотерпеноидлар, 11 таси сесквитерпеноидлар, 2 таси микдорий жихатдан устунлик қиладиган маълум сесквитерпен лактонлар игалан ва алантолактон эканлиги аниқланган.

4. Илк бор РТТ усули ёрдамида игалан, инулонолид, 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13α-дигидрокаратанолид, 11,13β-дигидрокаратанолид сесквитерпен лактонларининг фазовий тузилиши аниқланган.

5. Биринчи маротаба каратанолид ва 11,13β-дигидрокаратанолидларнинг кристалларида C9 углерод атомининг жойлашишига боғлиқ ҳолда гваянолидларнинг етти аъзоли ҳалқасидаги C7-C10 қисми конформациясига таъсир этувчи конформерлари мавжудлиги аниқланган.

6. 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, ханфиллин, игалан ва *Tanacetopsis karataviensis* ер устки қисми спиртли экстракти, хлороформли фракциясининг бачадон бўйни саратони хужайралари HeLa ва ҳиқилдоқ саратони хужайралари HEp-2га нисбатан цитотоксик фаоллик (*in vitro*) намоён этиши аниқланган.

7. *Inula grandis* илдизларининг сесквитерпен лактонлари йиғиндиси гельминтларга қарши “Гельминтабс” дори воситаси таркибий қисмига киритилган.

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

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ДУСМАТОВА ДИЛНОЗА ЭРГАШБОЕВНА**

**ТЕРПЕНОИДЫ РАСТЕНИЙ *INULA BRITANNICA*, *INULA GRANDIS* И  
*TANACETOPSIS KARATAVIENSIS***

02.00.10- Биоорганическая химия

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

Ташкент - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.А.PhD/T1044.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.uzicrs.uz](http://www.uzicrs.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

Научный руководитель: Мухаматханова Римма Фанльевна  
PhD по химическим наукам, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: Бобоев Бахром Нуриддиневич  
доктор химических наук

Рахмалбердиева Раио Каримовна  
доктор химических наук

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «11» ноября 2021 г. в 10:00 часов на заседании Научного совета DSC.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улутбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48) e-mail [inst@icrs.org.uz](mailto:inst@icrs.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № 12). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улутбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Автореферат диссертации разослан «29» сентября 2021 года.  
(реестр протокола рассылки 6 от 30.09. 2021 года).



Ш. Ш. Сагдуллаев  
Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.т.н., проф.

Н.К. Хидирова  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, к.х.н.

С.Ф. Арниова  
Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.х.н., проф.

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мировой практике к лекарственным фитопрепаратам, доля которых увеличивается на мировом рынке фармацевтических препаратов, возрастает интерес. Причиной интереса к растительным препаратам является их широкий спектр фармакологической активности, отсутствие или минимальная токсичность, возможность их длительного применения при ряде хронических заболеваний. Лекарственные растения являются возобновляемым источником их получения. Большая доля лекарственных растений Евразии приходится на Центральную Азию, особое место среди которых занимают растения сем. *Asteraceae* – одного из наибольших семейств растительного мира.

При разработке новых препаратов во всем мире особое внимание уделяется моно- и сесквитерпеноидам, в том числе сесквитерпеновым лактонам. Экстракты растений рода *Inula* L., содержащие терпеноиды, используются при производстве препаратов с отхаркивающим и гастропротекторным действием в России, Австрии, Индии, Польше, Белоруссии, Украине. Из экстрактов растений рода *Inula* L. в медицине используются следующие препараты: Бронхофит (Ейм, Харьков, Украина), Иммунофит (Ейм, Харьков, Украина), Пектолван Фито (Фармак, Киев, Украина), Святогор (Кременчук, Украина), Фитанисан (Цветень, Днепропетровск, Украина), Оригинальный большой бальзам (Рихард Битнер, Австрия), Экстракт сложный отхаркивающий (Фитофарм Клека С.А., Польша), Доктор мом (Индия) – в составе сборов; отхаркивающий и гастропротективный препарат на основе суммы сесквитерпеновых лактонов Алантон (ВИФИТЕХ ЗАО, Россия).

Фитохимические исследования лекарственной флоры создают основу для развития отечественной фармацевтической промышленности и позволяют не только восполнить дефицит лекарственных средств, но и внести свой вклад в разработку новых, экологически безопасных и уникальных, экспортно-ориентированных препаратов. В этой связи, химическое изучение растений, продуцирующих биологически активные соединения, является одним из приоритетных направлений в области фитохимии. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup>», и № ПП-3847 от 12 июля 2018 года «О мерах по совершенствованию деятельности Института химии растительных веществ имени акад. С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

**Степень изученности проблемы.** Фитохимическими исследованиями растений рода *Inula* L. и *Tanacetopsis* Kovalevsk. занимались ведущие специалисты зарубежных стран F. Bohlmann, C. Zdero, N.H. Fischer, M.Todorova, A. Trendafilova, Jiang-Jiang Qin, S.G. Klochkov, H.D. Fischer, H. Yoshioka, стран СНГ - К. С. Рыбалко, С. М. Адекенов, С. В. Серкерев, В. И. Шейченко. Исследованием химического состава растений этих видов в Узбекистане занимались Л.П. Никонова, Г.К. Никонов, И.Д. Шамьянов, М.Б. Избосаров, Б.Х. Абдуазимов. В результате было установлено, что девясила в мажорных количествах продуцируют биологически активные сесквитерпеновые лактоны и другие терпеноиды. Растения рода *Inula* L. представлены около 380 видами. В Узбекистане произрастают 9 видов растений этого рода.

*Inula grandis* Schrenk. (девясил крупнолистный – синоним *Inula macrophylla* Kar. et Kir.) семейства *Asteraceae* – широко распространенный вид девясила в Средней Азии. В корнях *Inula grandis*, произрастающего в Средней Азии, обнаружены углеводы и сесквитерпеновые лактоны, однако другие компоненты корней, включая неполярные соединения, не исследованы.

С точки зрения традиционной медицины, интерес представляют продуцируемые *Inula britannica* L. сесквитерпеновые лактоны. Обладая широким спектром биологической активности, они находят применение в фармакологии в качестве антигельминтных, противоязвенных и противоопухолевых препаратов. Ранние фитохимические исследования листьев и соцветий *Inula britannica* L показали наличие сесквитерпеновых лактонов.

Род *Tanacetopsis* Kovalevsk. (Kovalevsk.) – пижмовник (пижмочка) относится к подтрибе *Chrysantheminae* трибы *Anthemideae* Cass. подсемейства *Asteroideae* семейства *Asteraceae*. В Средней Азии насчитывается 18 видов растений этого рода, из которых в Узбекистане произрастают 9 видов. Данный вид пижмовника ранее не исследовался. В данной работе представлены исследования химического состава *Tanacetopsis karataviensis*, *Inula britannica*, *Inula grandis*, произрастающих в Узбекистане.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа.** Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных и прикладных грантов плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ ТА-ФА-Ф7-008 «Исследования природных терпеноидов и фенольных соединений для создания на их основе медицинских, ветеринарных и сельскохозяйственных препаратов» (2017-2020), ПЗ-20170928186 «Разработка технологии получения субстанции и лекарственной формы комплексного противогельминтного препарата «Гельминтабс» широкого спектра действия» (2018-2020).

**Целью исследования** является изучение терпеноидов растений *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis*, произрастающих в Узбекистане, установление их химического строения и определение биологической активности.

**Задачи исследования:**

проведение экстракции терпеноидов из корней *Inula grandis*, надземных частей *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* и фракционирование экстракта;

выделение индивидуальных соединений из полученных фракций с помощью хроматографических методов;

установление химического и пространственного строения выделенных соединений

идентификация неполярных компонентов физико-химическими методами;

выявление биологической активности выделенных терпеноидных соединений с целью создания противоопухолевого и антигельминтного препаратов.

**Объектами исследования** являются терпеноиды, выделенные из растительных объектов *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis*.

**Предметами исследования** являются физико-химические свойства выделенных терпеноидов и их биологическая активность.

**Методы исследования.** При выполнении работы использованы методы выделения и очистки: экстракция, перегонка, колоночная и тонкослойная хроматографии, перекристаллизация; методы установления строения веществ: ИК-спектроскопия (инфракрасная спектроскопия),  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, (спектроскопия ядерного магнитного резонанса), РСА (рентгеноструктурный анализ), хроматомасс- и масс-спектрометрия (GC-MS), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (HPLC).

**Научная новизна** состоит в следующем:

из растений *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* выделено 12 сесквитерпеновых лактонов, из них впервые выделены 8, из которых 5 являются новыми, ранее не описанными в литературе, строение которых доказано спектральными методами и РСА: инулонолид (*Inula britannica*), 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолид, 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолид (*Tanacetopsis karataviensis*);

хроматомасс-спектральным анализом гексанового экстракта корней *Inula grandis* впервые идентифицировано 13 соединений из 15-ти, 2 из которых относятся к монотерпеноидам, 11 - к сесквитерпеноидам, а 2 известных сесквитерпеновых лактона игалан и алантолактон доминируют в количественном отношении;

предложен метод количественного определения известных сесквитерпеновых лактонов британина и инучиненолида С в цветках *Inula britannica*;

впервые методом РСА установлено пространственное строение сесквитерпеновых лактонов игалана, инулонолида, 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олида, каратанолида, 11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолида, 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолида;

впервые обнаружено наличие в кристаллах пространственных конформеров каратанолида и 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолида по положению в пространстве С9, влияющего на конформацию участка семичленного цикла С7-С10 гвайанолидов.

**Практические результаты исследований заключаются в следующем:**

при помощи РСА установлено пространственное строение сесквитерпеновых лактонов игалана, 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олида, инулонолида, каратанолида, 11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолида, 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолида;

выявлена цитотоксическая активность 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олида, ханфиллина, игалана и хлороформной фракции спиртового экстракта надземной части *Tanacetopsis karataviensis* в отношении штаммов раковых клеток шейки матки HeLa и гортани HEP-2;

сумма сесквитерпеновых лактонов *Inula grandis* входит в состав созданного антигельминтного препарата с широким спектром действия «Гельминтабс», который по антигельминтному действию превосходит применяемые в практике фитопрепараты («Антигельминт», «Гелрем»).

**Достоверность результатов исследования** обосновывается данными использованных современных физико-химических методов анализа таких, как ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, хроматографические методы, непосредственное сравнение с подлинными образцами, а также сравнение параметров выделенных соединений с опубликованными в мировой литературе данными.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования определяется выделением и идентификацией новых терпеноидов, определением структуры и конформаций физико-химическими методами, в частности, сесквитерпеновых лактонов, а также значительным вкладом новых сведений о фитохимическом составе *Tanacetopsis karataviensis*, *Inula britannica*, *Inula grandis* в химию природных соединений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что игалан является перспективным противоопухолевым препаратом, для которого требуются дальнейшие фармакологические исследования (*in vivo*). Очищенная экстрактивная сумма сесквитерпеноидов корней *Inula grandis*, содержащая игалан, является частью субстанции создаваемого антигельминтного препарата «Гельминтабс».

**Внедрение результатов исследования.** На основе результатов, полученных при исследовании терпеноидов растений *Tanacetopsis karataviensis*, *Inula britannica*, *Inula grandis*:

рентгеноструктурные данные шести выделенных сесквитерпеновых лактонов игалана, инулонолида, 3,4β,1,10β-диэпокси-гвай-11(13)-ен-6,12-олида, каратанолида, 11,13α-дигидрокаратанолида, 11,13β-дигидрокара-танолида зарегистрированы в международной структурной базе данных Великобритании (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) и им присвоены номера CCDC QOVYEI, EHOQEQ, UMATAG, UMATEK, UMATEK01, UMATIO, UZOHUO01. В результате с помощью электронного программного обеспечения удалось идентифицировать пространственные структуры аналогичных веществ, внесенных в базу данных и их потенциальную фармакологическую активность;

данные диссертационного исследования были использованы в гранте «Химия терпеноидов и фенольных соединений растений флоры Узбекистана» (2012-2016) (Справка 4/1255-2906 Академии Наук Республики Узбекистан от 21 декабря 2020 года). В результате в Агентство интеллектуальной собственности РУз были поданы две заявки на патент и, создалась возможность изучение закономерности «структура-активность» для терпеноидов растений рода *Inula* L.;

основные научные результаты были использованы в учебном процессе кафедры химии БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа Российской Федерации – Югры «Сургутский Государственный Университет» при подготовке дипломных и курсовых работ (Справка 12-35-37/58 от 22 декабря 2020 года). В результате появилась возможность повышения знаний студентов профильных специальностей на практических занятиях.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы доложены и обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 статей, в том числе 2 статьи – в международных журналах, 2 статьи – в зарубежных журналах, 2 - в журналах СНГ, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на доктора философии (PhD), 4 заявки на патент.

**Структура и объём диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 3 глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 119 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность, цель и задачи темы диссертации, а также характеризуются объекты и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, изложены теоретическая и практическая значимость, основы внедрения результатов исследования в практику, приведены сведения

по опубликованным работам и структуре диссертации.

В **первой главе** «Терпеноиды растений рода *Inula* L. и *Tanacetopsis* (Kovalevsk.) Kovalevsk.» изложены биогенез, классификация природных терпеноидов, структурные особенности, конформация сесквитерпеновых лактонов, химические и биологические свойства моно-, сесквитерпеноидов, выделенных из растений рода *Inula* L. и *Tanacetopsis* (Kovalevsk.) Kovalevsk.

**Вторая глава** «Терпеноиды растений *Inula britannica*, *Inula grandis* и *Tanacetopsis karataviensis*» посвящена фитохимическому исследованию растений рода *Inula* L. и *Tanacetopsis* (Kovalevsk.) Kovalevsk, а также определению биологической активности выделенных соединений.

### ***1. Терпеноиды надземной части растения Tanacetopsis karataviensis (Kovalevsk.) Kovalevsk.***

При фитохимическом исследовании *Tanacetopsis karataviensis* выделены 7 сесквитерпеновых лактонов, 4 из которых оказались новыми (**1-4**), а 3 известными – ханфиллин (**5**), артефин (**6**) и  $1\beta,10\alpha$ -дигидрокси- $5\alpha,6\beta,7\alpha$ (H)-гвай-3,11(13)-диен-6,12-олид (**7**).

#### ***Летучие компоненты Tanacetopsis karataviensis***

Методом хроматомасс-спектрального анализа исследован состав гексанового и бензольного экстрактов надземной части *Tanacetopsis karataviensis*.

В гексановом экстракте идентифицированы следующие компоненты: гераниол ацетат (0.15%), *cis,trans*-фарнезол (15.08%),  $\alpha$ -бисаболол (1.07%), неролидил ацетат (4.67%), неролидол (1.53%), кариофиллен (11.02%), пентакозан (14.35%), гептакозан (15.41%), пальмитиновая кислота (2.88%), нонакозан (9.55%), 17-пентатриаконтен (11.42%).

В бензольном экстракте идентифицированы следующие компоненты:  $\alpha$ -фелландрен (0.24%), 1-(4-метил-3-циклогексен-1-ил) этанон (0.14%), (+)-(*R*)-лимонен (0.14%), гераниол ацетат (0.17%), 2-изопропенил-5-метил-4-гексенил ацетат (0.30%), *cis,trans*-фарнезол (8.65%),  $\alpha$ -бисаболол (0.49%), фарнезил ацетат (3.07%), (*E*)- $\beta$ -фарнезен (0.88%), кариофиллен (9.35%), (*Z,E*)- $\alpha$ -фарнезен (0.88%), дибутил фталат (5.08%), пальмитиновая кислота (2.03%), арглабин (23.19%).

Все вышеотмеченные соединения в надземной части *Tanacetopsis karataviensis* идентифицированы впервые.

#### ***Установление строения нового сесквитерпенового лактона 3\beta,4\beta;1\beta,10\beta*-диэпокси- $5\alpha$ (H)-гвай-11(13)-ен-6,12-олида**

$3\beta,4\beta;1\beta,10\beta$ -Диэпокси- $5\alpha$ (H)-гвай-11(13)-ен-6,12-олид (**1**) – сесквитерпеновый лактон состава  $C_{15}H_{18}O_4$  с т.пл.  $146^\circ C$ . В ИК спектре соединения **1** наблюдались полосы поглощения карбонильной группы  $\gamma$ -лактонного цикла при  $1783\text{ см}^{-1}$ , двойных связей при  $1631, 1252\text{ см}^{-1}$ , полосы поглощения C-O связей при  $1153, 1013\text{ см}^{-1}$ .

Структура соединения **1** была установлена на основе анализа данных

спектров  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, а также экспериментов HSQC и HMBC. В области слабого поля  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра резонировали сигналы двух протонов экзометиленовой группы в виде дублета при  $\delta$  6.16 (H-13a) и 5.42 м.д. (H-13b), а также триплет при 4.11 м.д. в центре спектра ( $J = 10.3$  Гц, H-6) и широкий синглет при 3.31 м.д. (H-3), характерный для метиновых групп, расположенных у атома кислорода.

В области сильного поля спектра  $^1\text{H}$  ЯМР сигналы двух метильных групп при C4 и C10 резонировали в виде синглетов при 1.29 (H-14) и 1.68 м.д. (H-15), соответственно. Кроме того, в этом спектральном диапазоне наблюдались сигналы протонов трех метиленовых групп при 1.91 (д,  $J = 15.3$  Гц, H-2a), 2.34 (дд,  $J = 15.3, 1.3$  Гц, H-2b), 1.47 (ддд,  $J = 14.0, 12.8, 11.4, 2.5$  Гц, H-8a), 1.82 (ддд,  $J = 14.0, 5.1, 2.5$  Гц, H-8b), 1.94 (ддд,  $J = 15.6, 12.8, 2.7$  Гц, H-9a), 2.17 (ддд,  $J = 15.6, 5.1, 2.6$  Гц, H-9b) и двух метиновых групп при 2.49 (д,  $J = 10.5$  Гц, H-5) и 2.23 (м, H-7). Лактонный цикл в молекуле соединения **1** находится у атомов C6 - C7. Об этом свидетельствует триплет в ПМР спектре при 4.11 м.д. ( $J = 10.3$  Гц). Спин-спиновое взаимодействие 10.3 Гц указывает на *транс*-позицию протонов (H-5), (H-6) и (H-7) относительно друг друга. Анализ спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМР и HSQC соединения **1** показал присутствие сигналов 15 атомов углерода, представленных как 5 четвертичных, включая один карбонильный углерод, 4 метиновых, 4 метиленовых, включая один экзометилен, и 2 метильных атомов углерода. В самом слабом поле области спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР резонировали сигнал углерода карбонильной группы лактонного цикла при 170.13 м.д. и четвертичный атом углерода при 138.99 м.д. В ароматической части спектра присутствует сигнал экзометиленовой группы при 118.71 м.д., который был определен с помощью эксперимента HSQC. Остальные углеродные сигналы находятся в диапазоне 18 - 80 м.д. Положение экзометиленовой группы установлено на основании эксперимента HMBC. В спектре HMBC наблюдаются кросс-пики H-13a / C-7, C-12, C-11 и H-13b / C-7, C-12. Это указывает на то, что экзометиленовая группа находится у C-11. Величина химических сдвигов сигналов C-3 (62.12 м.д.), C-4 (65.29 м.д.), C-1 (69.29 м.д.) и C-10 (59.37 м.д.), а также данные HMBC позволяют установить эпоксидные группы в положениях C3-C4 и C1-C10.

Для пространственного определения структуры выделенного сесквитерпенового лактона **1** был проведен рентгеноструктурный анализ (РСА). Результаты РСА показали, что выделенное соединение имеет структуру 3 $\beta$ ,4 $\beta$ ;1 $\beta$ ,10 $\beta$ -диэпокси-5 $\alpha$ (H)-гвай-11(13)-ен-6,12-олида (рис.1).

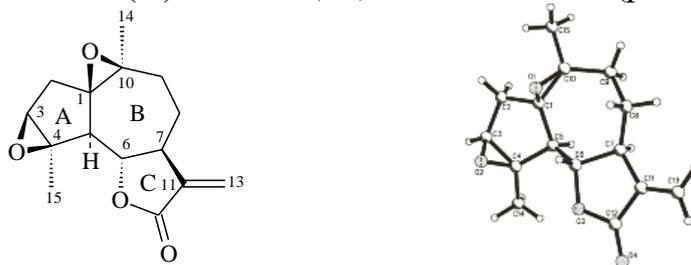


Рис. 1. Химическая структура и пространственное строение лактона **1**

По результатам РСА центры молекулы имеют конфигурацию 1*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*S*, 10*S*. В молекуле циклы принимают следующие формы: пятичленный цикл **A** - C1 $\alpha$ -конверт, семичленный цикл **B** - кресло и лактонный цикл **C** – *твист*.

Данные РСА депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC 1892493).

### **Установление строения нового сесквитерпенового лактона каратанолида**

В ИК-спектре каратанолида (**2**) обнаружены полосы поглощения ОН гидроксильной группы при 3462 см<sup>-1</sup>, карбонила  $\gamma$ -лактонного цикла при 1750 см<sup>-1</sup>, карбонила кетогруппы при 1707 см<sup>-1</sup> и олефиновой связи 1261 см<sup>-1</sup>.

В спектре <sup>1</sup>H ЯМР в области слабого поля наблюдались сигналы *мета*-связанных протонов в виде дублетов при 6.12 м.д. ( $J = 1.8$  Гц, Н-2) и двух дублетных сигнала с константой взаимодействия 3,5 Гц при 5,96 м.д. (Н-13*e*) и 5,52 м.д. (Н-13*a*), что характерно для экзоциклических метиленовых протонов. В центре спектра проявлялись сигналы протонов Н-6 в виде дублетов дублетов 4.10 м.д. ( $J = 10.9, 10.0$  Гц), Н-7 - при 3.13 (дтт,  $J = 10.0, 6.9, 3.4$  Гц) и Н-5 - при 2.86 (ддд,  $J = 10.9, 2.8, 1.8$  Гц). Большие константы взаимодействия Н-5, Н-6 и Н-7 указывали на расположение лактонного кольца при С6 и С7 в семичленном кольце и *транс*-диаксиальную связь между этими протонами. В области сильного поля спектра <sup>1</sup>H ЯМР наблюдался метиновый протонный сигнал при 2.38 (квд,  $J = 7.4, 2.8$  Гц, Н-4) и два протонных сигнала метиленовых групп при 2.12 (ддт,  $J = 14.3, 10.2, 7.1$  Гц, Н-9*e*) и 1.53 м.д. (ддд,  $J = 14.3, 10.3, 5.3$  Гц, Н-9*a*). Кроме того, в спектре соединения **2** были обнаружены сигналы третичной метильной группы в виде синглета при 1.35 (Н-14) и сигнал дублета вторичной метильной группы при 1.09 ( $J = 7.4$  Гц, Н-15). Анализ спектров <sup>13</sup>C ЯМР и DEPT **2** показал наличие 15 сигналов углерода, представленных как два метила, три метилена, пять метиновых и пять четвертичных атомов углерода, включая две карбонильные группы при 208.72 (С-3) и 169.27 (С-12). В наиболее слабом поле спектра <sup>13</sup>C ЯМР обнаружены сигналы двух четвертичных атомов углерода при 184.12 (С-1) и 141.11 (С-11), олефинового углерода при 128.44 (С-2) и углерода экзометиленовой группы при 119.02 (С-13). Наблюдались углеродные резонансы при 82.70 и 72.75 м.д., которые были отнесены отнесены геминальным кислороду углеродам С-6 и С-10, соответственно. Кроме того, наблюдались углеродные сигналы трех метиновых групп при 53.73 (С-7), 46.13 (С-5) и 44.41 (С-4), двух метиленовых групп при 36.92 (С-9) и 21.40 (С-8), а также двух метильных групп при 26.96 (С-14) и 15.29 (С-15). Проведенный выше анализ спектров показал, что лактон **2** представляет собой сесквитерпеновый лактон гваянового типа, который имеет  $\alpha, \beta$ -ненасыщенное  $\gamma$ -лактонное кольцо.

### Установление строения нового сесквитерпенового лактона 11,13β-дигидрокаратанолида

В ИК-спектре 11,13β-дигидрокаратанолида (**3**) наблюдались полосы поглощения при 3442, 1756, 1704 и 1267 см<sup>-1</sup>, обусловленные гидроксильной группой, карбонилем лактонного цикла, карбонильной группой и олефиновой связью, соответственно.

Сравнение данных спектров <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР и DEPT **3** с данными лактона **2** показало, что эти два соединения сходны по структуре. Единственным отличием в спектре <sup>1</sup>H ЯМР сесквитерпенового лактона **3** было наличие одного дублетного сигнала вторичной метильной группы при 0.96 (J = 7.4 Гц, H-13) вместо двух дублетных сигналов экзометиленовой группы у соединения **2**. Соответственно, в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР и DEPT лактона **3** отсутствовал сигнал экзометиленовой группы, а в сильном поле спектра появился углеродный резонанс сигнала метильной группы при 10.87 (C-13). Кроме того, сигнал C-11 был сдвинут с 141.11 до 47.85 м.д. На основании вышеприведенных доказательств была установлена структура **3** (10β-гидрокси-3-оксо-4β,5α,6β,7α,11α(H)-гвайя-1-ен-6,12-олид), как показано на рис. 2.

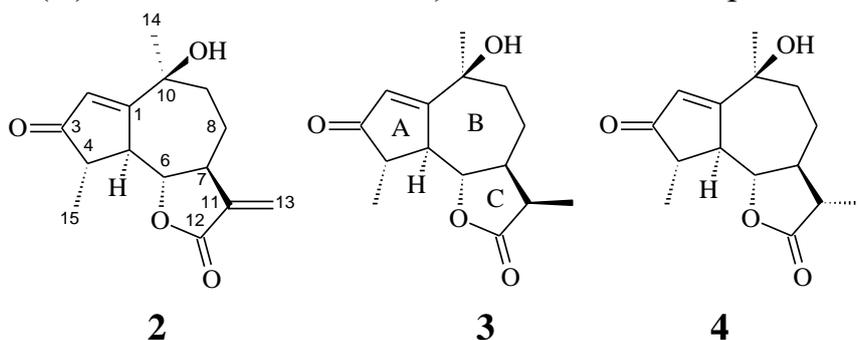


Рис. 2. Химическая структура сесквитерпеновых лактонов **2-4**

### Установление строения нового сесквитерпенового лактона 11,13α-дигидрокаратанолида

ИК спектр 11,13α-дигидрокаратанолида (**4**) указывал на наличие гидроксильной группы 3471 см<sup>-1</sup>, карбонильного лактонного кольца 1761 см<sup>-1</sup>, карбонильной группы 1698 см<sup>-1</sup> и олефиновой связи 1279 см<sup>-1</sup>.

Анализ спектральных данных <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР показал, что **4** также является сесквитерпеновым лактоном гвайянового типа. Сравнение спектральных данных **4** с данными лактона **3** показало, что эти два соединения очень близки по структуре. Существенная разница в спектре <sup>1</sup>H ЯМР для **4** заключалась в экранировании H-11 (1.96 м.д.) и отсутствии экранирования H-13 (δ<sub>H</sub> 1.09 м.д.) на Δδ<sub>C</sub> = -0.65 и Δδ<sub>C</sub> = +0.13 м.д., соответственно, по сравнению с молекулой **3**. Аналогичным образом изменения происходили, в основном, в районе атомов C-11 и C-13 в спектре ЯМР <sup>13</sup>C молекулы **4**, где эти атомы углерода были дезэкранированы Δδ<sub>C</sub> = +3.18 и Δδ<sub>C</sub> = +2.4 м.д., соответственно, по сравнению с **3**. Эти результаты показали, что сесквитерпеновый лактон **4** является эписмером лактона **3** по C-11 (10β-гидрокси-3-оксо-4β,5α,6β,7α,11β(H)-гвайя-1-ен-6,12-олид). Анализ различий химических сдвигов C-11 (H-11) и C-13 (H-13) в

соединениях **3** и **4** показал  $\beta$ -ориентацию Н-11 в соединении **4**, тогда как в **3** протон Н-11 -  $\alpha$ -ориентирован. Основываясь на этих результатах, для **4** предложена структура, показанная на рисунке 2. Для однозначного установления структуры выделенных сесквитерпеновых лактонов **2**, **3**, **4** был проведен РСА. Пространственная структура гвайанолидов **2**, **3** и **4** показана на рис. 3.

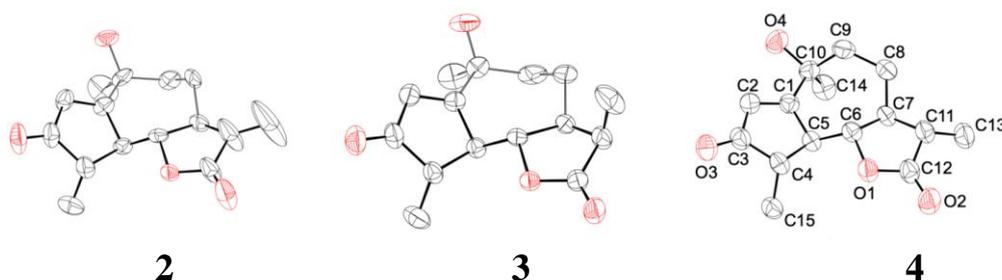


Рис. 3. Пространственная структура гвайанолидов **2**, **3** и **4**

По результатам анализа РСА молекулы лактонов **2** и **3** имеют по две различных конформации, кристаллы которых совместно кристаллизуются. Для выяснения природы этого явления и отличия между статической суперпозицией и динамическим процессом был проведен дифракционный эксперимент для кристалла **2**. На рис. 4 на примере **2** показано расщепление позиций для атомов С8, С9 и С10 в семичленном кольце и заместителей, присоединённых к С10.

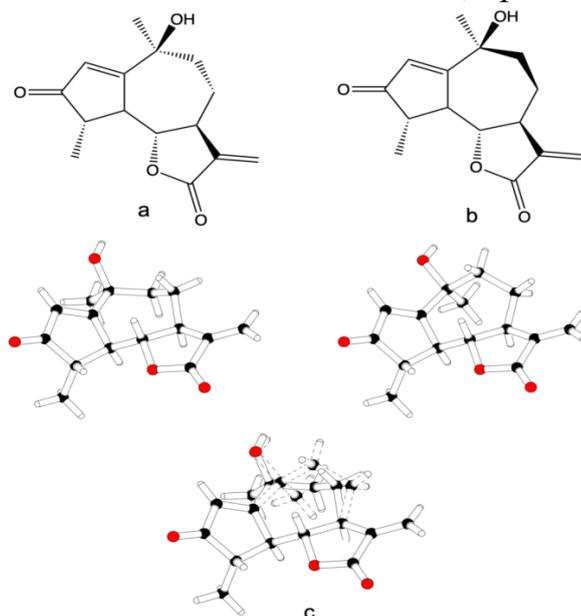


Рис. 4. а) Химические формулы для мажорного конформера и б) минорного конформера каратанолида, в) наложение обоих конформеров, выведенных из данных дифракционного эксперимента

В молекулах **2-4** пятичленные лактонные циклы **С** и семичленные циклы **В** *транс*-конденсированы. Пятичленные циклы **А** имеют плоскую форму, в то время как лактонные циклы **С** имеют конформацию *7 $\alpha$* -конверта.

В молекулах **2** и **3** семичленный цикл **В** принимает слегка искаженную конформацию кресла. То же самое кольцо в **4** имеет конформацию *твист*-кресла, ось симметрии проходит через атом С8 и среднюю точку связи С1-С5.

Кристаллические структуры **2–4** имеют общие черты: метильные группы C14 и C15 при C4 и C10, соответственно, имеют  $\alpha$ -ориентацию, а гидроксильные группы при C10, являются  $\beta$ -ориентированными. В молекулах **2–4** атом водорода у C5  $\alpha$ -ориентирован.

Молекулы **2–3** различаются стереохимически по C11. Метильная группа при C11 в лактоне **3**  $\beta$ -ориентирована, а в лактоне **4** -  $\alpha$ -ориентирована. Лактоны **3** и **4**, следовательно, являются эписмерами по C11, в то время как в молекуле лактона **2** при C11 имеется экзометиленовая группа.

Лактонное кольцо C соединения **4** имеет конформацию софы. Резонансное рассеяние молекулы лактона **4** позволило определить абсолютную конфигурацию хиральных центров как 4*S*, 5*S*, 6*R*, 7*S*, 10*S* и 11*S*.

В кристаллических структурах **2–4** молекулы связаны межмолекулярными водородными связями между кислородом лактонного карбонила и водородом гидроксильной группы.

Впервые с помощью РСА установлено наличие конформеров у соединений **2** и **3**. Данные РСА соединений **2–4** депонированы в Кембриджский банк данных (CCDC для **2**:- 1986242 (20°C); 1986253 (-173°C), **3** – 1986241, **4** - 1986243).

Таким образом, из *Tanacetopsis karataviensis* выделены новые сесквитерпеновые лактоны гваянового типа **1–4**.

## **2. Сесквитерпеновые лактоны надземной части *Inula britannica* L.**

При химическом исследовании надземной части *Inula britannica* L. были выделены 3 сесквитерпеновых лактона, один из которых новый, названный инулонолидом (**8**) и 2 известных – британин (**9**) и инучиненолид C (**10**), ранее выделенные из других популяций данного вида.

### **Установление строения нового сесквитерпенового лактона инулонолида**

В ИК спектре инулонолида (**8**) имеется полоса поглощения в области 1762 см<sup>-1</sup>, соответствующая карбонилу  $\gamma$ -лактонного цикла, а также полосы поглощения карбонила кетогруппы в области 1692 см<sup>-1</sup>, двойной связи C=C – 1604 см<sup>-1</sup> и эпокси группы – 1269 и 931 см<sup>-1</sup>.

Строение лактона **8** установлено на основании анализа данных <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектров, а также эксперимента DEPT. В спектре <sup>1</sup>H ЯМР **8** наблюдались сигналы третичной метильной группы в виде синглета при  $\delta$  1.72 м.д. (H-14), метильной группы при двойной связи в виде триплета при  $\delta$  2.20 м.д. (H-15) с дальней константой спин-спинового взаимодействия ( $J = 1.3$  Гц) и сигнал вторичной метильной группы при  $\delta$  1.21 м.д. (H-13) в виде дублета с КССВ  $J = 7.2$  Гц. Кроме того, в области сильного поля спектра резонировали сигналы протонов двух метиленовых групп при  $\delta$  1.44 (1H, ддд,  $J=13.6, 12.7, 10.9$  Гц, H-6a), 1.75 (1H, дд,  $J= 13.6, 5.9$  Гц, H-6b), 2.33 (2H, м, H-9) и двух метиновых групп при  $\delta$  2.68 (уш.д.,  $J= 10.9$  Гц, H-5), и 2.81 (квинтет,  $J= 7.1$ , H-11). Величина значения КССВ ( $J= 10.9$  Гц) для протона H-5, указывала на его  $\alpha$ -

конфигурацию. Протонные сигналы  $\gamma$ -лактонного цикла Н-7 и Н-8 в спектре находились при  $\delta$  2.77 и 4.47 м.д. в виде мультиплета и триплета дублетов с КССВ  $J = 4.6$  и  $2.6$  Гц, соответственно. Величина КССВ меньше 8 Гц для протонного сигнала Н-8, указывает на *цис*-присоединение лактонного цикла. В области слабого поля спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **8** имелся лишь один однопротонный сигнал при  $\delta$  6.14 м.д. в виде дублета кватретонов с *мета*-константами спин-спинового взаимодействия ( $J = 2.6$  и  $1.3$  Гц), характерными для олефинового протона.

Анализ данных спектров  $^{13}\text{C}$  ЯМР и DEPT соединения **8** показал присутствие сигналов 15 углеродных атомов, представленных в виде трех метильных, двух метиленовых, пяти метиновых и пяти четвертичных углеродных атомов, включая два карбонильных углеродных атома при  $\delta$  201.76 (С-2) и 177.96 м.д. (С-12). В слабой области спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР резонировал олефиновый углеродный атом (С-3) при  $\delta$  132.41 м.д. В более сильном поле наблюдались сигналы трех углеродных атомов, характерных для атомов геминальных кислороду, при  $\delta$  78.51 (С-8), 65.53 (С-1) и 64.52 м.д. (С-10). Более сильном поле в диапазоне от 9 до 45 м.д. спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР резонировали углеродные сигналы трех метильных групп при  $\delta$  9.75 (С-13), 18.08 (С-14) и 18.30 (С-15), двух метиленовых групп при  $\delta$  22.75 (С-6) и 35.16 (С-9), а также трех метиновых групп при  $\delta$  41.33 (С-11), 43.81 (С-7) и 44.33 (С-5).

На основании полученных данных лактону **8** было предложено строение, соответствующее 2-кето-1,10-эпокси-гвай-3-ен-8,12-олиду. Для установления пространственного строения **8** был проведен рентгеноструктурный анализ. Пространственное строение **8** показано на рис. 5.

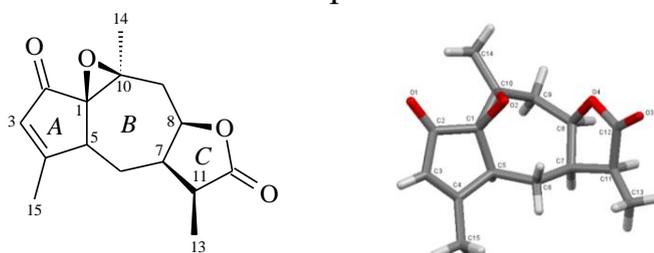


Рис. 5. Пространственное строение молекулы лактона инулонолида

Пространственное строение по данным РСА (рис. 5) показывает, что выделенное соединение является сесквитерпеновым 7,8-гвайановым лактоном. Сочленение трех циклов *A/B/C* - *цис*. Цикл *A* в молекуле лактона **8** принимает плоскую форму с точностью  $\pm 0.035$  Å. Лактонное кольцо имеет  $7\alpha$ -конверт конформацию, а семичленный цикл *B* принимает форму кресла.

РСА позволяет определить абсолютную конфигурацию хиральных центров молекулы как  $1S, 5S, 7R, 8R, 10R, 11S$ . В молекуле лактона **8** эпоксидный цикл находится в положении С1-С10 и  $\beta$ -расположен, метильная группа в положении С11 имеет также  $\beta$ -ориентацию. Кетогруппа в цикле *A* находится при С2 (расстояние С2=О 1.213(4) Å), а двойная связь - при С3=С4 (1.341(4) Å). Значения других валентных связей в рамках  $3\sigma$  обычны. Молекулы **8** в кристалле расположены на расстояниях Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий.

Таким образом, новый сесквитерпеновый лактон **8** имеет строение 2-кето-1 $\beta$ ,10 $\beta$ -эпокси-5,7,8,11 $\alpha$ (H)-гвай-3-ен-8,12-олида. Данные его РСА депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 1977382).

### ***Количественное определение сесквитерпеновых лактонов британина и инучиненолида C в цветках Inula britannica L. методом ВЭЖХ***

Из хлороформной и этилацетатной фракций спиртового экстракта были выделены известные биологически активные сесквитерпеновые лактоны британин (**9**) и инучиненолид C (**10**).

Были проведены исследования по количественному определению сесквитерпеновых лактонов **9** и **10** в цветках девясила британского, что является актуальным для поиска новых богатых источников лактонов и для последующей стандартизации растительного сырья.

В результате проведенных исследований установлено, что в хлороформной фракции этанольного экстракта цветков девясила британского содержится **9** – 4.8%, и **10** – 1.2%, тогда как в этилацетатной фракции – 4.4 и 0.24%, соответственно. В пересчете на сухое сырьё (цветки) количественное содержание **9** соответствует 0.19%, а **10** – 0.023%. Таким образом, ВЭЖХ метод позволяет с высокой точностью определять биологически активные сесквитерпеновые лактоны **9** и **10** в цветках девясила британского.

### ***3. Терпеноиды Inula grandis Schrenk. ex Fisch. et Mey.***

При химическом исследовании корней *Inula grandis* Schrenk были выделены сесквитерпеновые лактоны игалан (**11**) и алантолактон (**12**) а также, из гексановой фракции спиртового экстракта корней *Inula grandis* методом хромато-масс-спектрального анализа идентифицировали следующие компоненты:  $\alpha$ -лонгипинен (0.03%), модфен (0.07%),  $\beta$ -элемен (0.26%), петазитен(0.10%), ( $\pm$ )- $\beta$ -изокомен (0.05%),  $\beta$ -кариофиллен (0.11%),  $\alpha$ -бергамотен (0.06%), (+)-*эпи*- $\beta$ -сантален (0.11%), тимил изобутират (0.40%),  $\beta$ -эвдесмен (0.26%),  $\alpha$ -селинен(0.19%),  $\beta$ -бисаболен (0.18%), кессан (0.86%) **11** (42.19%) и **12** (52.43%). В гексановой фракции спиртового экстракта идентифицировано пятнадцать соединений, которые составляют 97.3% от входящих в состав компонентов. Из представленных компонентов 13 идентифицированы впервые, из них тимил изобутират является монотерпеноидом, кессан – сесквитерпеноидом, а другие одиннадцать являются сесквитерпенами. Основными компонентами корней являются сесквитерпеновые лактоны **11** – 42.19% и **12** – 52.43%, которые выделены и описаны ранее. Наличие этих лактонов в гексановой фракции этанольного экстракта корней подтверждено их выделением методом колоночной хроматографии в индивидуальном виде.

### ***Кристаллическая и молекулярная структура игалана***

В молекуле лактона **11** с элемановым типом скелета присутствуют четыре асимметрических атома углерода при C5, C10 и два на стыке сочленения  $\gamma$ -лактонного цикла при C6, C7 с возможностью образования 16 стереоизомеров.

Ранее данные спектра ПМР **11** снятого на спектрометре INM-41H-100 с рабочей частотой 100 МГц, не позволили сделать однозначного отнесения всех сигналов протонов. В связи с этим, стереохимия **11** не была установлена. Для однозначного установления пространственного строения **11** на основе его монокристаллов, выращенных из гексана, был проведен РСА. Пространственное строение сесквитерпенового лактона **11**, показано на рис. 6.

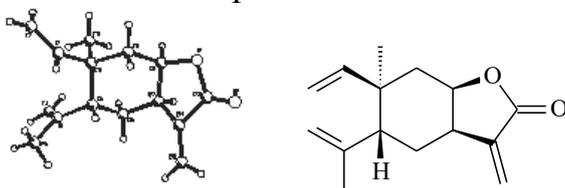


Рис. 6. Пространственное строение игалана

Как видно из рис. 6 шестичленное элемановое кольцо с лактонным циклом *цис*-сочленены, заместители в элемановом кольце: 7,8αH-, метильная группа при C10α-, H при C5β- аксиально, изопропилен при C5α- и этилен при C10β- экваториально ориентированы.

Таким образом, впервые в результате рентгеноструктурного анализа достоверно установлено пространственное строение **11**, соответствующее (5*R*,10*S*)-элема-1,3,11(13)-триен-5β,7,8α-8,12-олиду. Данные эксперимента РСА **11** депонированы в Кембриджский центр структурных данных (CCDC1891691).

#### 4. Биологическая активность выделенных соединений.

##### *Цитотоксическая активность игалана*

Цитотоксическая активность лактона **11** была исследована на культурах эпителиальной карциномы шейки матки HeLa и аденокарциномы гортани HEp-2, а также на нормальных (здоровых) клетках печени – гепатоцитах *in vitro*. Так, лактон **11** в концентрации 10 мкг/мл оказался высокоактивен как для культур аденокарциномы гортани (73.8%) и эпителиальной карциномы шейки матки (95.1%), так и в отношении клеток печени – 70.5% подавления роста клеток, соответственно. Снижение концентрации в 10 раз показало, что лактон **11** сохранил цитотоксичность только на клетках HeLa (49.0%) при слабом воздействии на здоровые клетки гепатоциты (10.8%). Таким образом, в низкой концентрации лактон **11** проявил высокий цитотоксический эффект на культуре карциномы HeLa с малой токсичностью к здоровым клеткам организма *in vitro*.

##### *Цитотоксическая активность терпеноидов Tanacetopsis karataviensis (Kovalevsk.) Kovalevsk.*

Сесквитерпеновый лактон **1** в концентрации 10 мкг/мл подавлял рост 55.9% клеток рака шейки матки HeLa и 36.3% аденокарциномы гортани HEp-2 при подавлении роста гепатоцитов 61.2%. Для **5** эти значения составили 78.6, 50.3 и 48.4%, соответственно. Однако хлороформная фракция этанольного экстракта надземной части *Tanacetopsis karataviensis* в этой дозе подавляла рост исследуемых клеток на 89.7, 63.0 и 19.0%, соответственно. Хлороформная фракция спиртового экстракта надземной части *Tanacetopsis karataviensis*

подавляла рост клеток HeLa на 31.7%, а HEp-2 на 16.2% больше, чем цисплатин. Величина подавления роста клеток гепатоцитов в экстракте на 28.4% меньше, чем в цисплатине. Это указывает на меньшую токсичность экстракта по сравнению с цисплатином.

### ***Антигельминтная активность игалана и алантолактона***

Проведенные фармакологические исследования показали, что использованные в экспериментах сесквитерпеновые лактоны **11** и **12**, выделенные из корней *Inula grandis*, проявили выраженную антигельминтную активность.

Совместно с технологами и фармакологами ИХРВ АН РУз разработан антигельминтный препарат широкого спектра действия «Гельминтабс», в котором очищенная сумма сесквитерпеноидов корней *Inula grandis* входит в состав субстанции этого препарата.

**В третьей главе** «Методы выделения терпеноидов растений *Inula britannica* L., *Inula grandis* Schrenk ex Fisch. et Mey. и *Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk.» описаны методы выделения, идентификации и определения биологической активности выделенных соединений.

**В списке литературы** приведены 160 наименований научных источников, использованных при оформлении диссертации.

## ВЫВОДЫ

1. Исследованы 3 вида растений, из них впервые изучены надземные части *Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk., *Inula britannica* L., произрастающих в Узбекистане и неполярные соединения корней *Inula grandis*.

2. Из растений *Inula grandis*, *Inula britannica* L., *Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk. выделено 12 сесквитерпеновых лактонов, из них впервые выделены 8, из которых 5 являются новыми, ранее не описанными в литературе, строение которых доказано спектральными методами и РСА: инулонолид (*Inula britannica*), 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпоксигвай-11(13)-ен-6,12-олид, каратанолид, 11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолид, 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолид (*Tanacetopsis karataviensis*).

3. Хроматомасс-спектральным анализом гексановой фракции спиртового экстракта надземной части *Inula grandis* впервые идентифицировано 13 соединений (всего 15), из которых 2 относятся к монотерпеноидам, 11 – к сесквитерпеноидам, а сесквитерпеновые лактоны игалан и алантолактон доминируют в количественном отношении.

4. Впервые установлено при помощи метода РСА пространственное строение сесквитерпеновых лактонов игалана, инулонолида, 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпоксигвай-11(13)-ен-6,12-олида, каратанолида, 11,13 $\alpha$ -дигидрокаратанолида, 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолида.

5. Впервые выявлено наличие в кристаллах пространственных конформеров каратанолида и 11,13 $\beta$ -дигидрокаратанолида по положению в пространстве С9, влияющего на конформацию участка семичленного цикла С7-С10 гвайанолидов.

6. Выявлена выраженная цитотоксическая активность (*in vitro*) 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -диэпоксигвай-11(13)-ен-6,12-олида, ханфиллина, игалана и хлороформной фракции спиртового экстракта надземной части *Tanacetopsis karataviensis* в отношении штаммов раковых клеток шейки матки HeLa и гортани HEp-2.

7. Сумма сесквитерпеноидов корней *Inula grandis* входит в состав субстанции антигельминтного препарата широкого спектра действия «Гельминтабс».

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

---

**INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**DUSMATOVA DILNOZA ERGASHBOYEVNA**

**TERPENOIDS PLANTS *INULA BRITANNICA*, *INULA GRANDIS* AND  
*TANACETOPSIS KARATAVIENSIS***

02.00.10- Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT  
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY ON CHEMICAL SCIENCES (PhD)**

Tashkent - 2021

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2019.4.PhD/T1044

The dissertation has been prepared at the Institute of 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.ziyonet.uz).

**Scientific supervisor:** Mukhamatkhanova Rimma Fallevna  
PhD in Chemical Sciences, Senior Researcher

**Official opponents:** Boboev Bakhrom Nurillaevich  
Doctor of Chemical sciences

Rakhmanberdieva Rano Karimovna  
Doctor of Chemical sciences

**Leading organization:** Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense will take place on 11 november 2021 year 10:00 at the meeting of the scientific council DSc.02/3001.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail plant\_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (Adress: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262 73 48), e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «29» *october* 2021.  
(protocol at the register No 6 dated 29 10 2021)



**Sh.Sh. Sagdullayev**  
Chairman of Scientific Council on award  
of scientific degrees, D.T.Sc., prof.

*N.K. Khidirova*  
Scientific secretary of Scientific Council on award  
of Scientific degrees, C.Ch.Sc.

*S.F. Aripova*  
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council  
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., Prof.

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is to study the terpenoids of plants *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* grow in Uzbekistan, to establish their chemical structure and determine their biological activity.

**The objects of research** are terpenoids of plants *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* grow in Uzbekistan.

**The scientific novelty of the dissertation research is as follows:**

for the first time from plants *Inula grandis* Schrenk., *Inula britannica* L., *Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk. 12 sesquiterpene lactones, were isolated;

from plants *Inula grandis*, *Inula britannica*, *Tanacetopsis karataviensis* 12 sesquiterpene lactones were isolated, of which 8 were isolated for the first time, 5 of them are new, previously not described in the literature, the structure of which was proved by spectral methods and X-ray: inulonolide (*Inula britannica*), 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -diepoxy-guai-11(13)-en-6,12-olide, karatanolide, 11,13 $\alpha$ -dihydrokaratanolide, 11,13 $\beta$ -dihydrokaratanolide (*Tanacetopsis karataviensis*);

for the first time by GC-MS analysis of the hexane extract of *Inula grandis* roots identified 13 out of 15 compounds, 2 of which belong to monoterpenoids, 11 to sesquiterpenoids, and 2 known sesquiterpene lactones igalan and alantolactone dominate quantitatively;

a method for the quantitative determination of the known sesquiterpene lactones of britannin and inuchinenolide C in flowers of *Inula britannica* is proposed;

for the first time the spatial structure of sesquiterpene lactones of igalan, inulonolide, 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -diepoxy-guai-11(13)-en-6,12-olide, karatanolide, 11,13 $\alpha$ -dihydrokaratanolide, 11,13 $\beta$ -dihydrokaratanolide was established by X-ray;

for the first time, was revealed the presence of spatial conformers of karatanolide and 11,13 $\beta$ -dihydrokaratanolide by position in the C9 space in kristalls, which affects the conformation of the C7-C10 seven-membered ring section of guaianolides in crystals.

**Implementation of research results.** Based on the results obtained in the study of terpenoids of plants *Tanacetopsis karataviensis*, *Inula britannica*, *Inula grandis*:

X-ray structural data of six isolated sesquiterpene lactones: igalan, inulonolide, 3,4 $\beta$ ,1,10 $\beta$ -diepoxy-guai-11(13)-en-6,12-olide, karatanolide, 11,13 $\alpha$ -dihydrokaratanolide, 11,13 $\beta$ -dihydrokaratanolide were registered in the International Structural database of Great Britain (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) and to them assigned CCDC numbers: QOVYEI, EHOQEQ, UMATAG, UMATEK, UMATEK01, UMATIO, UZOHUO01. As a result, using electronic software, it was possible to identify the spatial structures of similar substances included in the database and their potential pharmacological activity;

the research data was used in the project "Chemistry of terpenoids and phenolic compounds of plants in the flora of Uzbekistan" (2012-2016) (Reference number 4 / 1255-2906 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated December 21, 2020). As a result, two patent applications were filed with the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan, and it became possible to establish the structure-activity pattern for terpenoids of plants of the genus *Inula* L.

The main scientific results were used in the educational process of the Department of Chemistry, BU VO, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of the Russian Federation - Ugra "Surgut State University" in the preparation of diploma and term papers (Reference number 12-35-37 / 58 dated December 22, 2020). As a result, it became possible to improve the knowledge of students of profiled specialties in practical classes.

**The structure and scope of the thesis.** The structure of the thesis consists of an introduction, 3 chapters, conclusions, bibliography, and application. The volume of the thesis is 119 pages.

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**  
**Список опубликованных работ**  
**List of published works**  
**I бўлим(I часть, I part)**

1. Д. Э. Дусматова, В. В. Узбеков, Р. Ф. Мухаматханова, Н. Ю. Бешко, Л. Т. Джураева. Количественное определение сесквитерпеновых лактонов британина и инучиненолида С в цветках девясила британского *Inula britannica* методом ВЭЖХ // *Universum: Химия и биология: электронный научный журнал*, 2018. - № 7(49). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/6089>. (02.00.00, №2).

2. D. E. Dusmatova, E. O. Terent'eva, Kh. M. Bobakulov, R. F. Mukhamatkhanova, T. A. Tsai, B. Tashkhodzhaev, I. D. Sham'yanov, Sh. S. Azimova, N. D. Abdullaev. Nonpolar Constituents of *Inula grandis* Roots. Cytotoxic Activity of Igalan. // *Chemistry of Natural Compounds*, 2019. - Vol. 55, Iss. 3. – P. 571-574. DOI: 10.1007/s 10600-019-02747-у. (02.00.00, №1).

3. Д. Э. Дусматова, М. А. Маматханова, Р. А. Ботиров, Т. А. Хажобаев, Р. Ф. Мухаматханова, И. Д. Шамьянов, Р.М. Халилов. Изучение процесса экстракции сесквитерпеновых лактонов из корней *Inula grandis* // *Universum: Химия и биология: электронный научный журнал*, 2019. - 3(57). – С. 34-39. (02.00.00, №2).

4. D. E. Dusmatova, K. K. Turgunov, Kh. M. Bobakulov, R. F. Mukhamatkhanova, I. D. Sham'yanov, B. Tashkhodzhaev, N. D. Abdullaev. New sesquiterpene lactone from *Inula britannica* // *Chemistry of Natural Compounds*, 2020. - №5. -С. 852-854. (02.00.00; №1).

5. D. E. Dusmatova, Kh. M. Bobakulov, K. K. Turgunov, R. F. Mukhamatkhanova, V. V. Uzbekov, H. Gildenast, U. Englert, I. D. Sham'yanov, B. Tashkhojaev, V. P. Bruskov, N. D. Abdullaev. Guaianolides from *Tanacetopsis karataviensis* // *Natural Products Research*, 2020. DOI: 10.1080/14786419.2020.1813137. (SCI, IF 2.393).

6. D. E. Dusmatova, Kh. M. Bobakulov, R. F. Mukhamatkhanova, K. K. Turgunov, E. O. Terenteva, E. A. Tsay, I. D. Sham'yanov, B. Tashkhodzhaev, Sh. S. Azimova, N. D. Abdullaev. Isolation of cytotoxic sesquiterpene lactones from the *Tanacetopsis karataviensis* (Kovalevsk.) Kovalevsk . // *Natural Products Research*, 2021. – V. 35, No 12. – P. 1939-1948. DOI: 10.1080/ 14786419.20191647423. (SCI, IF 2.393).

**II бўлим (II часть, II part)**

1. R. F. Mukhamatkhanova, I. D. Sham'yanov, N. Yu. Beshko, D. E. Dusmatova, S. Kh. Zakirov, Kh. M. Bobakulov, N. D. Abdullaev. Isoprenoids of *Tanacetopsis karataviensis* // 10<sup>th</sup> Internat. Symp. on Chem. Nat. Comp., Tashkent, Uzbekistan. November 23, 2013. - P.140.

2. И. Д. Шамьянов, Р. Ф. Мухаматханова, Д. Е. Дусматова, Н. Д. Абдуллаев, Ш. Ш. Сагдуллаев, О. М. Нигматуллаев, В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова, Н. В. Турсунова, В. Н. Ахмедов, А. Набиев. Гепатопротекторное средство и способ его получения Заявка на патент РУз № IAP 20140362 от 29.08.2014 г.

3. D. E. Dusmatova, K. K. Turgunov, R. F. Mukhamatkhanova, V. Tashkhodjaev, I. D. Shamy'yanov. 3 $\beta$ ,4 $\beta$ ;1 $\beta$ ,10 $\beta$ -diepoxy-guai-11(13)-en-6,12-olide, a new guaianolide from *Tanacetopsis karataviensis* // 1<sup>st</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC), Antalya, Turkey. October 1-4, 2015.- PP. 167.

4. Д. Э. Дусматова, К. К. Тургунов, Р. Ф. Мухаматханова, Б. Ташходжаев, И. Д. Шамьянов. Сесквитерпеновые лактоны *Tanacetopsis karataviensis* // Матер. конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвящ. памяти акад. С.Ю. Юнусова, Ташкент, Март 12, 2015. - С. 220.

5. Д. Э. Дусматова, К. К. Тургунов, Р. Ф. Мухаматханова, Б. Ташходжаев, И. Д. Шамьянов. Пространственное строение сесквитерпенового лактона игалана // Матер. конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвящ. памяти акад. С.Ю. Юнусова, Ташкент, Март 12, 2015. - С. 221.

6. Ж. И. Исламова, И. Д. Шамьянов, Р. Ф. Мухаматханова, В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова, Д. Э. Дусматова, Н. Д. Абдуллаев, Ш. Ш. Сагдуллаев. Гелминтга қарши фармацевтик композиция. Патентга талабнома ЎзР 27.04.2016 йилдаги № IAP 20160146–сон.

7. З. С. Хашимова, Д. Э. Дусматова Р. Ф. Мухаматханова, И. Д. Шамьянов, Э. О. Терентьева, Н. Э. Цеомашко, Э. А. Тцай, Ш. С. Азимова. Цитотоксик фаолликни намоён қиладиган лактон игалан. Патентга талабнома ЎзР 19.10.2018 йилдаги № IAP 20180490–сон.

8. З.С. Хашимова, Д. Э. Дусматова Э. О. Терентьева, Э.А. Тцай, Р. Ф. Мухаматханова, И.Д. Шамьянов, Ш. С. Азимова Цитотоксик фаолликни намоён қиладиган *Tanacetopsis karataviensis* экстракти. Патентга талабнома ЎзР 19.10.2018 йилдаги № IAP 20180491–сон.

9. D. E. Dusmatova, K. K. Turgunov, R. F. Mukhamatkhanova, I. D. Sham'yanov, V. Tashkhodjaev. Inulonolide – a new sesquiterpene lactone from *Inula britannica* // Abstracts of 13<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chem. Nat. Comp. Shanghai, China, October 16-19, 2019. – P. 270.



Автореферат «Ўзбекистон кимё журналі» таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб,  
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Қоғоз бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
Гарнитурда рақамли усулида чоп этилди.  
Шартли босма табағи 3.0  
Адади 60 нусха. Буюртма № 24/21

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси  
Ўсимлик моддалари кимёси институти

матбаа бўлимида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77 уй.

