

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ИСАЕВ ИСА МАГОМЕД ОГЛЫ

**ASTRAGALUS ТУРКУМИ ЎСИМЛИКЛАРИДАГИ
ЦИКЛОАРТАНЛАРНИНГ ЯНГИ ТУЗИЛИШЛАРИ ВА КИМЁВИЙ
ТРАНСФОРМАЦИЯСИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Исаев Иса Магомед оглы

Astragalus туркуми ўсимликларидаги циклоартанларнинг янги тузилишлари ва кимёвий трансформацияси 5

Исаев Иса Магомед оглы

Новые структуры и химическая трансформация циклоартанов растений рода *Astragalus* 21

Isaev Isa Magomed ogly

New structures and chemical transformation of the cycloartanes of genus *Astragalus* plants 40

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ИСАЕВ ИСА МАГОМЕД ОГЛЫ

**ASTRAGALUS ТУРКУМИ ЎСИМЛИКЛАРИДАГИ
ЦИКЛОАРТАНЛАРНИНГ ЯНГИ ТУЗИЛИШЛАРИ ВА КИМЁВИЙ
ТРАНСФОРМАЦИЯСИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2019

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.4.PhD/К80 рақам билан рўйхатга олинган.

Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.biohsem.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Агзамова Манзура Адхамовна
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Салимов Баходир Тахирович
кимё фанлари доктори

Бабаев Баҳром Нуриллаевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262 35 40, факс :(99871) 262 70 63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262 35 40, факс (99871) 262 70 63, e-mail: shsha@mail.ru).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И. Салихов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

Ш.А. Шомуротов

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

М.Б. Гафуров

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё миқёсида ўсимлик метаболитлари асосида доривор препаратлар яратиш ва амалиётга жорий этишга қаратилган тадқиқотлар сони ортиши кузатилмоқда. Жумладан, дори воситалари яратиш учун манбаларни аниқлаш фақат янги топилган табиий бирикмалар ажратиш билан чегараланиб қолмай, балки шу табиий бирикмаларнинг фойдалилик хусусиятларини яхшилаш мақсадида модификациялаш усулларини ишлаб чиқиш катта аҳамиятга эга. Шу муносабат билан, бу синфнинг айрим вакиллари биологик фаоллигининг кенг спектрлигини ҳисобга олганда циклоартан тритерпеноидлар сезиларли даражада қизиқиш уйғотади.

Ҳозирги кунда дунёда циклоартан тритерпеноидларни тадқиқ қилишга катта эътибор қаратилмоқда, натижада табиий циклоартан тритерпеноид ва гликозидларнинг мингдан ортиқ кимёвий тузилишлари тавсифланган. Бу синф бирикмаларида гипотензив, диуретик, кардиотоник, гиполипидемик, ўсмага, вирусларга, шамоллашга қарши, антибактериал, иммун мувофиқлаштирувчи, нейро-, гепато- ва гастопротектор таъсирлар аниқланган. Кимёвий трансформациялаш ва биотрансформациялаш натижасида аниқ терапевтик таъсирга эга маҳсулотлар олишга қаратилган ишлар амалга оширилган. Циклоартан гликозидларининг захарли хусусиятларининг пастлиги ва кумулятив хоссаларининг йўқлиги, уларнинг терапевтик нуқтаи назардан кенг қўлланилишини таъминлайди. Буларнинг барчаси циклоартанлар ва уларнинг синтетик ҳосилаларини кенг миқёсда қўллаш мумкинлигини изоҳлайди.

Ўзбекистон флорасида циклоартан тритерпеноидлари манбаи сифатида *Astragalus* турига мансуб ўсимликлар хизмат қилади, уларнинг кимёвий таркиби ва фармакологик хусусиятларини аниқлаш, маҳаллий хом ашёлар асосида дори воситалари яратиш имконини бериб, Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Стратегиясининг «Фармацевтика саноатини ривожлантириш, шунингдек аҳолини, тиббиёт масканларини арзон, юқори сифатли дори ва тиббиёт воситалари билан таъминлаш»¹ тўртинчи устивор йўналиш доирасида муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади. Циклоартанлар асосидаги бундай бирикмалар синтезига нисбатан янги методологик ёндашувларни ишлаб чиқиш, бу бирикмалар кимёвий трансформациясининг фундамента асосларини яратиш зарурати билан боғлиқ. Циклоартанлар молекулалари таркибидаги уч аъзоли цикл сақланиб қолиши ва унинг кимёвий хоссалари синтетик мақсадларда ишлатилиши лозимлигига кўра бу бирикмаларга ўзига хос ёндашувни талаб этади. Юқоридагилардан циклоартанлар кимёси соҳасида олиб борилаётган изланишларнинг илмий-назарий ва амалий аҳамияти яққол кўзга ташланади, циклоартанли метилстероидлар ва гликозидлар асосидаги нозик органик синтез эса табиий бирикмалар кимёсининг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармонлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» Фармони.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика илм-фан ва технологияларини ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ва VII. «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Циклоартанларнинг кимёвий тузилиши, фармакологик фаоллигини аниқлаш борасида дунёнинг ўнлаб мамлакатларида илмий-тадқиқот ишлари олиб борилади, бу соҳадаги етакчи бешликка Хитой (Н.К. Wang), Ўзбекистон (М.И. Исаев), Япония (I. Kitagawa, A. Kusano, G. Kusano, M. Shibano), Туркия (E. Bedir, I. Çalış), АҚШ (I.A. Khan) киритилади. Бугунги кунга қадар циклоартан тритерпеноидлари ва уларнинг гликозидлари 90 хилдан ортиқ туркумга кирувчи ўсимликлардан ажратиб олинган. *Astragalus* туркумидаги 93 турдаги ўсимликлардан 236 та циклоартанлар қаторига мансуб гликозидлар ажратиб олинган. Бу ўсимликларда эркин ҳамда гликозилланган шаклда учрайдиган генин характерли 53 та структуравий birlik изоҳлаб берилган. Шунингдек, *Astragalus* туркумидаги ўсимликлар экстрактлари ва улардан ажратиб олинган индивидуал моддаларнинг биологик фаоллиги ўрганилмоқда. Бир қатор циклоартанларнинг трансформациясига мисоллар берилган, бироқ ушбу табиий бирикмалар синфига нисбатан йўналтирилган кимёвий трансформация деярли ишлаб чиқилмаган.

Республикада циклоартанлар кимёси проф. М.И. Исаев ишларида батафсил ёритиб берилган, у тизимли изланишлари натижасида таркибида циклоартан тритерпеноидлари ва гликозидлар сақловчи 20 дан ортиқ *Astragalus* турларини аниқланган. Бу ўсимликлардан 160 дан ортиқ бирикмалар ажратиб олинган бўлиб, улардан 76 таси янги тузилишдан моддалардир. Ушбу изланишлар натижасида *Astragalus* туркумига мансуб ўсимликлар циклоартанларини ўрганилганлик даражаси бўйича Ўзбекистон дунё микёсида етакчи ўринни эгаллади, циклоартанлар кимёсига оид нашр этилган илмий ишлар сони бўйича эса, фақатгина ХХР га гина ён беради.

Шунингдек, бундан ташқари ажратиб олинган гликозидлар юқори гипохолестеринемик, кардиотоник, седатив, диуретик фаолликка эга бўлиб, улар орасида антибластом таъсирга эга моддалар ва интерферон индукторлари аниқланган. Улардан бири - циклосиверсиозид F – асосида кардиопротекторли препарат ишлаб чиқилмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот режасининг ФА-ФЗ-Т-044 «Маҳаллий флора ўсимликлари ва микроорганизмлари изопреноидлари: тузилиши, кимёвий трансформацияси, биологик фаоллиги» (2007–2011) давлат фундаментал илмий-тадқиқот лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Astragalus macropus* Bunge ва *Astragalus taschkenticus* Bunge ўсимликларидан ажратиб олинган циклоартанли тритерпеноидлар ва гликозидларни тавсифлаш ҳамда циклоартанлар хусусиятларини аниқлаш ва кимёвий трансформацияси усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Astragalus macropus ўсимлигидан циклоартан тритерпеноидлари ва

гликозидларини ажратиб олиш;

Astragalus taschkendicus ўсимлигидан янги циклоартан гликозидларини ажратиб олиш;

ажратиб олинган моддаларнинг тузилишларини аниқлаш;

циклоартан тритерпеноидлари ва гликозидлари – циклосиверсигенин, циклоорбикозид А, циклоалпигенин D ва циклоалпиозид D асосида синтезларни амалга ошириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Astragalus macropus* ва *Astragalus taschkendicus* ўсимликлари, циклосиверсигенин, циклоорбикозид А, циклоалпигенин D ва циклоалпиозид D олинган.

Тадқиқотнинг предмети *Astragalus macropus* ва *Astragalus taschkendicus* ўсимликлари циклоартан тритерпеноидлари ва гликозидларининг кимёвий тузилиши, циклоартанлар асосида синтезлар, олинган синтетик ҳосилаларнинг тузилиши ва биологик хоссалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот ишини бажарашда экстракция, моддаларни колонкали, юпқа қатламли ва қоғоз хроматографияли ажратиб олиш ва тозалаш усуллари, бирикмалар тузилишини аниқлашнинг кимёвий (кислотали ва ферментатив гидролиз), спектрал (^1H , ^{13}C ЯМР, ИҚ-, масс-спектроскопия, икки ўлчамли ЯМР-спектроскопия (COSY, TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC) усулларидадан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Astragalus macropus ўсимлигидан 7 та янги бирикма, *Astragalus taschkendicus* дан эса 2 та янги гликозид ажратиб олинган ва тузилишлари исботланган;

циклосиверсигениннинг циклоартанли метилстероидлар – циклоадсургенин ва циклоасалгенин билан структураларининг кимёвий корреляцияси ўтказилган, илк маротаба С-17 ҳолат бўйича циклоартаннинг таркибий конфигурацияси ўзгариши – эпимеризацияси механизми ёритиб берилган ва тасдиқланган, циклосиверсигенин лактони синтези амалга оширилган;

циклоорбикозид А, циклоалпигенин D ва циклоалпиозид D лар асосида 18 та янги синтетик ҳосилалар олинган;

циклоартанларнинг 9,19-уч аъзоли циклни аниқлашга янги ёндашув ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Astragalus macropus ўсимлиги циклоартан бирикмаларининг, шунингдек, *Astragalus taschkendicus* янги гликозидларининг тузилиши аниқланиб, ушбу ўсимликлардан 12 та бирикма ажратиб олинган, улардан 9 та янги табиий бирикмалар – цикломакрогенин В, секомакрогенин В, цикломакрозид А, В, С, D, Е, аскендозид Н, К ларнинг тузилишлари аниқланган;

синтонлар ва биологик фаол моддалар сифатида қизиқиш уйғотадиган ҳосилаларни олиш имконини берадиган циклоартанли бирикмаларни қатор трансформация қилишнинг янги усуллари ишлаб чиқилган. Фармакологик изланишлар натижаларига кўра, синтез қилинган циклоорбикозид А нинг 7-моноацетати ва унинг 25, 26-дегидрати кардиопротекторли таъсирга эга бўлиб, бу каби таъсирни кардиопротектор циклосиверсиозид F да кузатиш мумкин. Бу моддаларни синтез қилишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган;

дастлабки *in vitro* текширувларида циклоорбикозид А 25,26-дегидра-

тининг 7-моноацетат бирикмалари, циклоорбикозид А 25,26-дегидрати ва 19(10→9)-*abeo*-ланостадиен бирикмалари РЗХ ва HeLa саратон хужайраларига нисбатан кучли цитотоксик таъсир аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-, масс-спектроскопия каби замонавий физик-кимёвий анализ усуллари ёрдамида исботланди.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, *Astragalus macropus* ва *Astragalus taschkendicus* ўсимликларидан ажратиб олинган циклоартан бирикмаларини ўрганиш давомида олинган натижалар табиий бирикмалар кимёсини ўсимликларнинг фитокимёвий таркиби ҳақидаги маълумотлар билан бойитиш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, ишлаб чиқилган кимёвий трансформация усуллари мазкур бирикмалардан ҳосила олиш имкони бор ва биологик тадқиқот натижалари истиқболда кардиопротектор воситалар сифатида ишлатилиши мумкин. Бундан ташқари, олинган синтетик ҳосилалар циклоартанлар асосидаги нозик органик синтез соҳасида тадқиқотлар олиб бориш учун янги имкониятлар яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Astragalus* икки тур циклоартанлари ва ушбу синф бирикмаларнинг кимёвий трансформацияси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ажратилган бирикмаларнинг ЯМР-спектрал маълумотлари табиий бирикмаларни идентификациялаш учун фойдаланилган, улар хориждаги импакт фактори юқори илмий нашрларда ўз аксини топган (*Rec. Nat. Prod.* 12:1 (2017) 95–100, IF – 1.38 (Scopus); *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2016, 54 (12). 991–994, IF – 1.23 (Scopus); *Pharmaceutical biology*, 2016, 54 (12) 3026–3032, IF – 1.88 (Scopus)). Натижада ўсимликлардан ажратиб олинган маълум циклоартан компонентларини аниқлаш имконини берган;

циклоартанлар бўйича олинган спектроскопик маълумотлар янги табиий циклоартанлар тузилишини исботлашда фойдаланилган, улар хориждаги импакт фактори юқори илмий нашрларда ўз аксини топган (*J. Nat. Prod.* 2016, 79, 2824–2837, IF – 3.41 (Scopus); *Phytochemistry Letters* 7 (2014): 52-56, IF – 1.53 (Scopus); *Carbohydrate Research* 385 (2014) 65–71, IF – 2.01 (Scopus); *Chem. Pharm. Bull.* 60(5) 571–577 (2012), IF – 1.65 (Scopus); *J. Nat. Prod.* 2012, 75, 599–604, IF – 3.23 (Scopus); *Planta Med* 2012; 78: 59–64, IF – 2.35 (Scopus); *Chem. Pharm. Bull.* 58(5) 729–733 (2010), IF – 1.54 (ResearchGate)). Натижада янги табиий циклоартанларни тавсифлаш имконини берган;

циклоартанларнинг кимёвий тузилишини исботлаш бўйича хулосалар табиий бирикмаларнинг кимёвий трансформацияси ва биотрансформацияси ҳосилалари тузилишини аниқлашда фойдаланилган, улар хориждаги импакт фактори юқори илмий нашрларда ўз аксини топган (*Adv. Synth. Catal.* 2015, 357, 1928 – 1940, IF – 6.07 (Scopus); *Tetrahedron Letters* 53 (2012) 5864–5867, IF – 2.45 (Scopus); *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 527 – 539, IF – 5.33 (Scopus)). Натижада янги синтетик циклоартанларнинг ҳосилалари тузилишини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот иши натижалари 5 та халқаро ва 1 та Республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан 14 та мақола Ўзбекистон Республикаси ОАК томонидан фалсафа фанлари (PhD) илмий даражасини олиш учун диссертациянинг асосий натижалари чоп этилиши тавсия этилган халқаро журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация иши 120 бетда баён этилган.

ДИССЕРТАЦИЯ ИШНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг аҳамияти ва долзарблиги асосланган, мақсадвавазифалари, тадқиқот объекти ва предмети белгилаб берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб ўтилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, олинган натижаларнинг ҳаққонийлиги асосланган, диссертация натижаларининг амалий ва назарий аҳамияти очиқ берилган, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилишига доир маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Циклоартан тритерпеноид ва гликозидлар кимёси**» деб номланган биринчи бобида *Astragalus* туркумига мансуб ўсимликлар циклоартанлари тўғрисида умумий маълумотлар, уларнинг синфланиши баён этилган. Ушбу бобнинг иккинчи бўлими циклоартанларни ажратиш олишга, учинчиси - структуравий таҳлилга, тўртинчиси – циклоартанларнинг кимёвий трансформациясига бағишланган. Бешинчи бўлимда циклоартан тритерпеноидлари ва гликозидларининг биологик фаоллиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

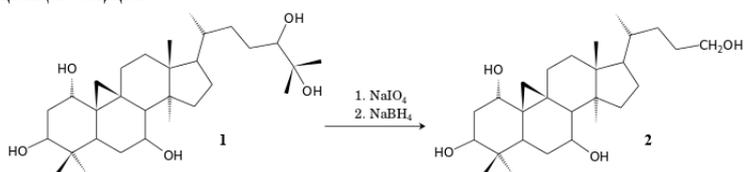
«***Astragalus macropus* ва *Astragalus taschkendicus* циклоартан метилстероидлар ва уларнинг гликозидлар**» деб номланган иккинчи бобнинг биринчи бўлими *Astragalus macropus* Bunge циклоартан тритерпеноидлари ва гликозидларига бағишланган. *Astragalus macropus* илдизининг метанолли экстрактида тритерпеноидли ва стероидли табиатга эга бўлган 10 та бирикма топилган, улардан 3 таси β-ситостерин, β-ситостериннинг β-D-глюкопиранозиди ва D-3-O-метил-хиро-инозитол билан идентификация қилинган. Қолган бирикмалар эса циклоартан қаторининг тритерпеноидларига тегишли эканлиги аниқланган.

Цикломакрогенин В (1), C₃₀H₅₂O₅. Бирикма **1** нинг ¹H ва ¹³C ЯМР спектрлари таҳлили ўрганилаётган бирикма циклоартан қаторининг тритерпеноидларига тегишлилигини, ҳамда унинг таркибида қўшбоғлар ва карбонил гуруҳлар йўқлигини кўрсатди.

DEPT спектри янги генин **1** ни углерод атомлари сигналларини тақсимлаш ва кислородли функциялар билан боғланган 4 та углерод атомлари борлиги ҳақида хулоса қилиш имконини берди, бу углерод атомларидан бири C-25 дир.

Генин **1** ни периодат оксидланиши, сўнг натрий боргидрид билан қайтарилиш натижасида норҳосила **2** ни берди, бу эса генин **1** молекуласида C-24-C-25да α-диол гуруҳланиш мавжудлигини тасдиқлайди.

H-8, H-7 ва C-7 атомларининг ¹H ва ¹³C ЯМР спектрлардаги сигналларини таҳлили C-7 даги иккиламчи гидроксил



гуруҳларнинг биттаси β -экваториал ориентацияда жойлашганлиги тўғрисида хулоса қилиш имконини берди.

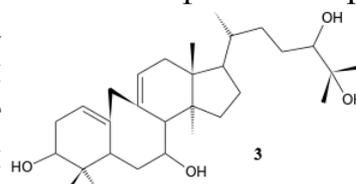
^1H - ^1H COSY ва HSQC спектрлари маълумотларига таянган ҳолда цикломакрогенин В молекуласининг полициклик қисми таркибида $1\alpha,3\beta,7\beta$ -гидроксил гуруҳларига эгалиги аниқланди.

C-24 атомининг R-конфигурацияси ҳақидаги хулоса, унинг C-24R атоми ва 24, 25-диол системага эга циклоартанлар сигналлари билан солиштириш асосида чиқарилди.

Шундай қилиб, цикломакрогенин В моддаси 24R-циклоартан $1\alpha,3\beta,7\beta$ -24-25-пентаол тузилишга эга эканлиги исботланди

Норҳосила **2** нинг ^{13}C ЯМР спектрларида 27 углерод атомларининг сигналлари кузатилди. Углероднинг бирламчи карбинол атоми сигнали эса C-24 га тегишли, бу эса **2** норҳосилани 25-норциклоартан- $1\alpha,3\beta,7\beta$ -24-тетраол тузилишига эгалигини билдирди.

Секомакрогенин В (3), $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4$. ^1H ва ^{13}C ЯМР, мусбат ва манфий ионлар электроспрейининг масс-спектрлари маълумотларига таянган ҳолда, **3**-бирикма тритерпеноид табиатли эканлиги ва иккита қўшбоғ тутиши, молекулада 9,10-боғнинг кузатилмаганлиги сабабли, унинг таркибида циклопропан халқанинг йўқлиги, яъни тритерпеноид **3** ни 9,10-секоциклоартан эканлиги аниқланди.



2 расм. Секомакрогенин В

^1H ЯМР спектр маълумотларини НМВС спектрлари билан таққослаш натижасида C-1-C-10 ва C-9-C-11 даги қўшбоғларнинг жойлашуви аниқланди.

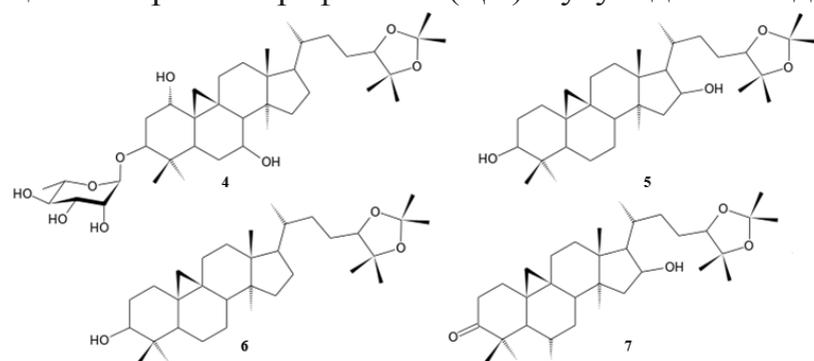
^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларидаги сигналларнинг характери, C-7 ва C-25 да гидроксил гуруҳларнинг жойлашуви тўғрисида хулоса қилиш имконини беради.

НМВС спектрдаги метил гуруҳлар (CH_3 -29 ва CH_3 -30; CH_3 -26 ва CH_3 -27) карбинолдаги углерод атоми билан кросс пикларга эга, демак қолган иккиламчи гидроксил гуруҳлар C-3 ва C-24да жойлашган.

C-24 нинг кимёвий силжиш кўрсаткичи ушбу асимметрик углерод атомининг R-конфигурациясини белгилайди, яъни секомакрогенин В ни 24R-9,10-секоциклоарта-1(10),9(11)-диен- $3\beta,7\beta,24,25$ -тетраол тузилишига эгалигини кўрсатади.

Цикломакрозид А (4), $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{O}_9$. Янги гликозид **4** нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини ўрганиш, уни циклоартан тритерпеноидлари каторига киришини кўрсатади.

Гликозид **4** нинг кислотали гидролиз ҳосилаларининг углеводли қисмида қоғоз хроматографияси (ҚХ) усулида стандарт намуналар иштирокида



3 расм. Цикломакрозид А ва 24,25-ацетонидлар

L-рамноза аниқланди.

Ўрганилаётган гликозиднинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари эса L-рамнозанинг битта қолдиғи борлигини кўрсатди.

^1H ЯМР спектрида 10 та метил гуруҳи сигналлари кузатилиб, уларнинг бири L-рамноза қолдиғига, қолган

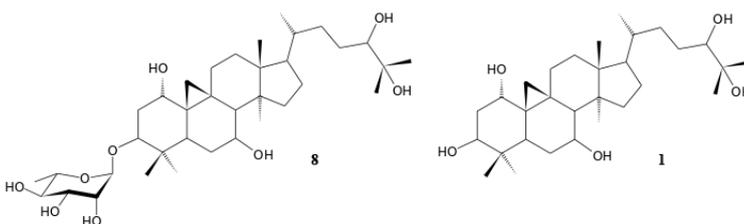
7 таси эса генинга оидлиги аниқланди. Қолган 2 та метил гуруҳи эса, ^{13}C ЯМР ҳамда НМВС спектр маълумотларига кўра С-24-С-25да жойлашган изопропилендиокси гуруҳига тегишли.

^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари маълумотлари таҳлили, генин **4**да учта ($1\alpha, 3\beta, 7\beta$) гидроксил гуруҳи борлиги, С-3 сигналининг кучсиз майдон томон силжиши, ҳамда L-рамноза аномер протони ва НМВС спектридаги С-3-генин атоми орасидаги корреляцион пик (чўкки) ушбу углерод атомининг гликозилланганини кўрсатди.

С-24 стереокимёси борасидаги масалалар биогенетик тушунчалардан келиб чиқиб, ҳамда гликозид **4**, 24-25-ацетонидлар **5,6** ва **7**ларнинг ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий таҳлили ёрдамида ечилди, яъни С-24 гликозид **4** ни R-конфигурацияга эга эканлигини ва бирикма 3-O- α -L-рамнопиранозид-24,25-изопропилдендиокси-24R-циклоартан-1 $\alpha, 3\beta, 7\beta$ -триол эканлигини кўрсатди.

Цикломакрозид С (**8**), $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_9$. **8**-бирикманинг ^1H ЯМР спектр маълумотлари уни циклоартан тритерпеноидлари қаторига мансублигини билдирди. Шунингдек, ушбу бирикма ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларида битта моносахарид қолдиқ – α -L-рамнопираноза сигналлари мавжуд.

Цикломакрозид С ва цикломакрогенин В (**1**) нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини таққослаш натижасида, цикломакрогенин В (**1**) гликозид **8** нинг генини эканлигини кўрсатди.



4 расм. Цикломакрозид С ва цикломакрогенин В

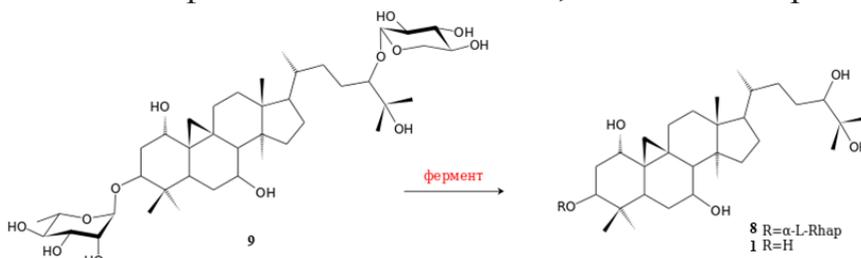
α -L-рамнозанинг С-3 атомига бирикиши **8** гликозиднинг ^{13}C ЯМР спектрида кузатиладиган гликозилрлаш эффекти ва НМВС спектрдаги аномер углерод атоми билан Н-3 корреляцион пики асосида аниқланди.

Цикломакрозид D (**9**), $\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{O}_{13}$. Янги гликозид **9** нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари ўрганилаётган гликозидни циклоартан тритерпеноидлари қаторига киритиш имконини берди.

Янги гликозид **9** ва генин **1** нинг ^{13}C ЯМР спектр кўрсаткичларини солиштириш, цикломакрозид D цикломакрогенин В нинг ҳосиласи эканлигини кўрсатди.

Цикломакрозид D ни кислотали гидролизлаш, сўнг гидролизатнинг углеводли қисмини қоғоз хроматографияси усулида таҳлил қилиш натижасида D-ксилоза ва L-рамноза (^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларига кўра) 1:1 нисбатда бўлиши аниқланди.

Цикломакрозид D ни узум шиллиққуртининг (*Helix pomatia*) ошқозон шираси билан ферментатив гидролиз қилинганда прогенин ҳосил бўлди ва у цикломакрозид С (**8**) билан идентификация қилинди. С-3, С-24 атомларини гликозилрлаш эффекти ва НМВС спектри маълумотлари билан бирга L-рамнозани генинга С-3 бўйича, D-ксилозани эса С-24 ҳолат бўйича



5 расм. Цикломакрозид D нинг ферментатив гидролизи

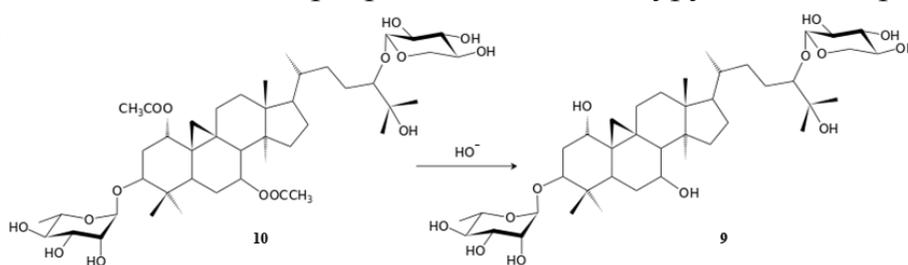
бирикишини кўрсатди.

Шундай қилиб, цикломакрозид D бирикмаси 3-O- α -L-рамнопиранозид-24-O- β -D-ксилопиранозид-24R-циклоартан-1 α ,3 β ,7 β ,24,25-пентанол тузилишга эга эканлиги исботланди.

Цикломакрозид В (**10**), C₄₅H₇₄O₁₅. Гликозид **10** нинг ¹H ва ¹³C ЯМР спектрлари уни циклоартан қатори тритерпеноидларига тааллуқли эканлигидан далолат беради. Шунингдек, цикломакрозид В таркибида α -L-рамнопиранозил ва β -D-ксилопиранозил қолдиқлари борлигини кўрсатади.

ЯМР спектрларининг қиёсий таҳлили, цикломакрозид В ни цикломакрогенин В нинг гликозиди эканлигини кўрсатди. Унда С-3 ва С-24 атомлари гликозилланган бўлиб, НМВС спектрлари эса 6-дезоксигексоза ва пентозанинг С-3 ва С-24 да ўзаро мувофиқ жойлашганини кўрсатди.

Гликозид **10** нинг ¹H ва ¹³C ЯМР спектрларида 2 та ацетил гуруҳ сигналлари қайд этилди. Гликозид **10** ни ишқор билан гидролиз қилинганда D-цикломакрозид (**9**) ҳосил бўлади, бу эса локаллашув, оксид халқа ўлчами, моносахарид қолдиқларининг конфигурацияси ва конформацияси ҳақидаги хулосани тасдиқлайди.



6 расм. Цикломакрозид D нинг ишқор гидролизи

С-25, СН₃-26 ва СН₃-27 сигналлари характери, учламчи гидроксил гуруҳ бўшлиги, шунингдек, цикломакрозид В молекуласида С-1 ва С-7даги иккиламчи гидроксил гуруҳлар ацетилланганини кўрсатади.

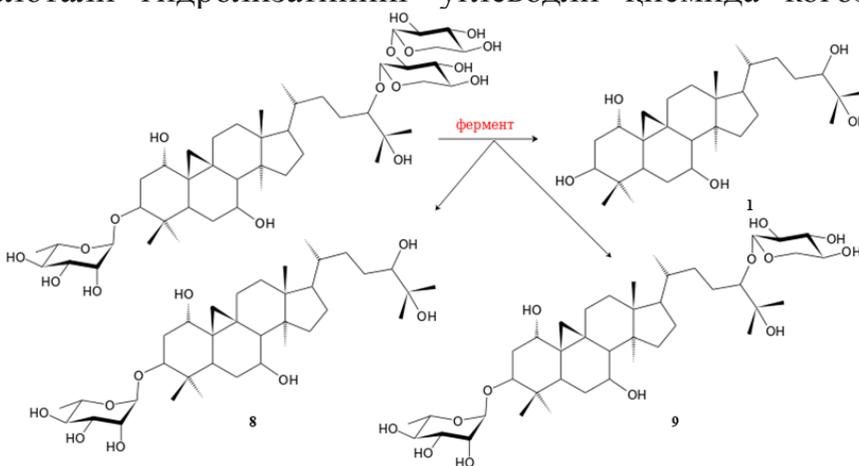
Бу хулоса цикломакрозид В ни ¹H ва ¹³C ЯМР спектрларида цикломакрозид D спектрларидан фарқли ўлароқ, Н-1, Н-7, С-1, С-7 сигналларнинг кучсиз майдон томон силжиши билан тасдиқланди.

Демак, янги гликозид цикломакрозид В бирикмаси 1,7-ди-О-ацетил, 3-О- α -L-рамнопиранозид, 24-О- β -D-ксилопиранозид-24R-циклоартан-1 α ,3 β ,7 β ,24,25-пентаол тузилишга эга.

Цикломакрозид Е (**11**), C₄₆H₇₈O₁₇. Янги **11**-бирикманинг ¹H ЯМР спектри ушбу бирикма циклоартан тритерпеноидлари қаторига мансублиги ва гликозидли табиатга эга эканлигини кўрсатди.

Гликозид **11** ни кислотали гидролизатининг углеводли қисмида қоғоз хроматографияси усулида D-ксилоза ва L-рамноза борлиги аниқланди.

¹H ва ¹³C ЯМР спектрларини батафсил ўрганиш, цикломакрозид Е ўз таркибида генин сифатида С-3 ва С-24 бўйича гликозилланган цикломакрогенин В (**1**) ва



7 расм. Цикломакрозид Е нинг ферментатив гидролизи

2:1 нисбатда D-ксилоза ва L-рамноза туташини кўрсатди.

Цикломакрозид E узум шилликқуртининг (*Helix pomatia*) ошқозон шираси комплекс ферменти ёрдамида гидролизланди.

Ферментолиз натижасида цикломакрогенин B (1) ва иккита прогенин - цикломакрозид C (8) ва D (9)лар ажратиб олиниб, бундан эса L-рамноза ва битта D-ксилоза генинга C-3 ва C-24 бўйича бирикканлиги тўғрисида хулоса қилинди.

Цикломакрозид D ва E ларнинг ^{13}C ЯМР спектрларини таққосий таҳлили, терминал D-ксилозани C-2 да ва D-ксилозани эса C-24да жойлашганини кўрсатди.

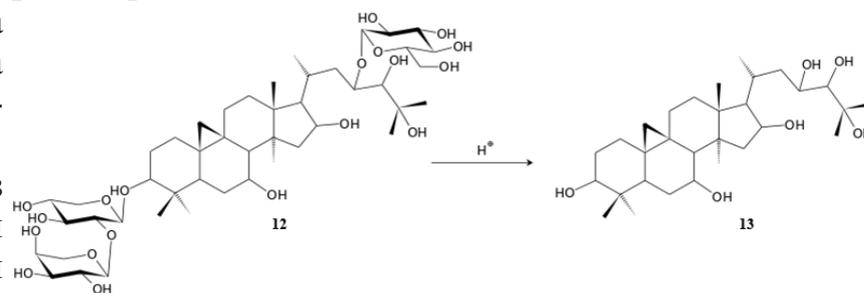
Диссертациянинг иккинчи бобнинг иккинчи бўлими *Astragalus taschkendlicus* циклоартан гликозидларига бағишланган.

1.2. *Astragalus taschkendlicus* циклоартанли гликозидлари

Аскендозид Н (12), $\text{C}_{46}\text{H}_{78}\text{O}_{19}$. Аскендозид Н ^1H ЯМР спектрларига кўра циклоартан тритерпеноидлари қаторига кириши маълум бўлди.

Гликозид 12 ни кислотали гидролиз қилиб гидролизатнинг углеводли қисмини қоғоз хроматографияси ёрдамида таҳлил қилиш натижасида D-ксилоза, D-глюкоза ва L-арабиноза ^{13}C ЯМР спектрларига кўра 1:1:1 нисбатда эканлиги аниқланди.

Кислотали гидролиз ҳосилаларнинг генинли қисмидан циклоорбигенин C (13) билан идентификация қилинган генин ажратиб олинди.



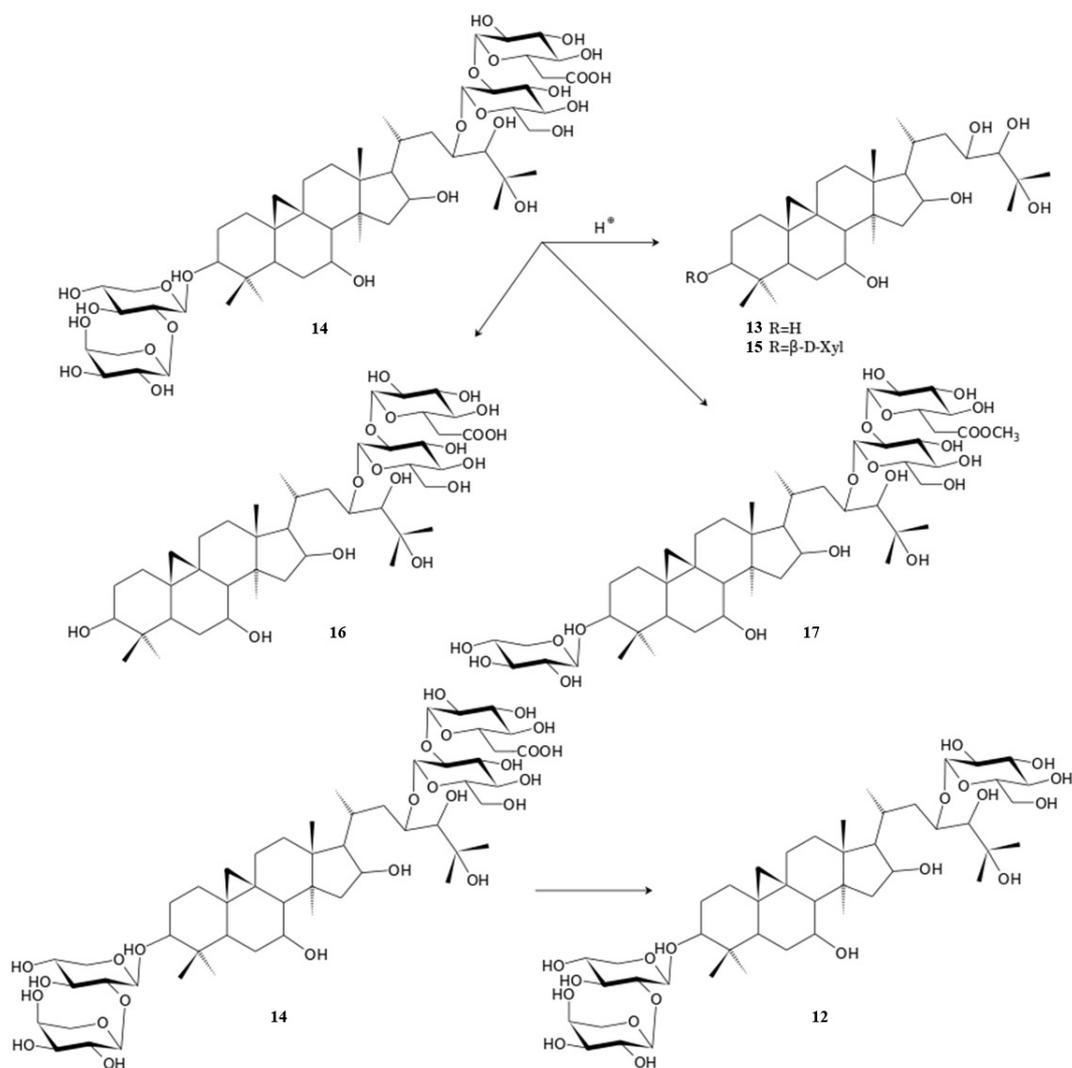
8 расм. Аскендозид Н нинг кислотали гидролиз

Циклоорбигенин C ва аскендозид Н ларнинг ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий таҳлиliga кўра, аскендозид Н молекуласида гликозилланиш эффектини генин қисмининг C-3 ва C-23 атомлари шунингдек, D-ксилозанинг C-2 қолдиғи сезади. Оверхаузер (ЯЭО) ядро эффектини ўлчаш бўйича турли хилдаги тажрибаларда D-глюкоза қолдиғини C-23да локаллашуви аниқланди ва D-ксилозани C-3 га бирикиши тўғрисидаги хулосани тасдиқлади. Шундай қилиб, янги тритерпеноидли гликозид аскендозид Н моддаси 3-O-[(α -L-арабинопиранозил) (1→2)- β -D-ксилопиранозид], 23-O- β -D-глюкопиранозид-23R,24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,23,24,25-гексаол эканлиги исботланди.

Аскендозид К (14), $\text{C}_{12}\text{H}_{86}\text{O}_{25}$. Гликозид 14 ни ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини ўрганиш, у циклоартан қатори тритерпеноидларига оидлигини кўрсатди. Ўрганилаётган гликозиднинг кислотали гидролизи циклоорбигенин C (13) билан идентификация қилинган генин олишга олиб келди. Кислотали гидролиз ҳосилаларининг углеводли қисмини қоғоз хроматографияси натижалари гликозид таркибида D-ксилоза, D-глюкоза, D-глюкурон кислота ва L-арабиноза мавжудлигини кўрсатди, ЯМР ^{13}C спектрлари маълумотига кўра улар 1:1:1:1 нисбатда бўлади.

Аскендозид К нинг босқичли кислотали гидролизи циклоорбигенин C ва прогенин 15-17 ларни олишни таъминлайди. Прогенин 15 нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларига кўра, у циклоорбигенин D га ўхшаш. Аскендозид К, циклоорбигенин C ва прогенин 15-17 ларнинг ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий таҳлиliga кўра, аскендозид К гликозирлаш маркази C-3 ва C-23 бўлган бисдесмозидли гликозид

эканлиги аниқланди. Прогенин сифатида циклоорбикозид D ни ҳосил бўлиши, C-3 да D-ксилоза қолдиғининг жойлашишини кўрсатди ва бу билан C-3 ни гликозилирлаш марказидан бири эканини тасдиқлади. D – ксилозанинг C-3 да жойлашуви ЯЭОни ўлчаш бўйича олиб борилган тажрибалар билан тасдиқланган.



9 расм. Аскендозид К нинг кислотали ва ферментатив гидролизи

Аскендозид К ва циклоорбикозид D ¹³C ЯМР спектрларини солиштириш, аскендозид К молекуласидаги D – ксилоза қолдиғи гликозилирланганини кўрсатди. Прогенин 16 таркибида D-глюкоза ва D-глюкурон кислота мавжуд, яъни, L-арабиноза D-ксилозанинг C-2 қолдиғида жойлашган, бу ЯЭОни ўлчаш тажрибалари билан тасдиқланган.

C-23даги углеводли занжир структурасини аниқлаш учун ЯЭО ўлчаш бўйича тажрибалар ўтказилди. Бу эса ўз навбатида D-глюкозанинг қолдиғи C-23га бевосита боғланганини, D-глюкурон кислота қолдиғи эса терминал моносахарид эканини кўрсатди. Бу хулоса ва C-3 даги углеводли занжирнинг тузилиши аскендозид К ни ферментатив гидролизи натижасида аскендозид Н (12) нинг олинишини тасдиқлайди.

D-глюкурон кислотанинг боғланиш жойи аскендозид Н ва К ларнинг ¹³C ЯМР спектрларини қиёсий таҳлилидан келиб чиқади: D-глюкурон кислота D-глюкозага C-2 орқали боғланган. Бу эса D-глюкурон кислотаси қолдиғининг аномер протонини нурлантириш вақтида олинган аскендозид К нинг ¹H ЯМР фарқли

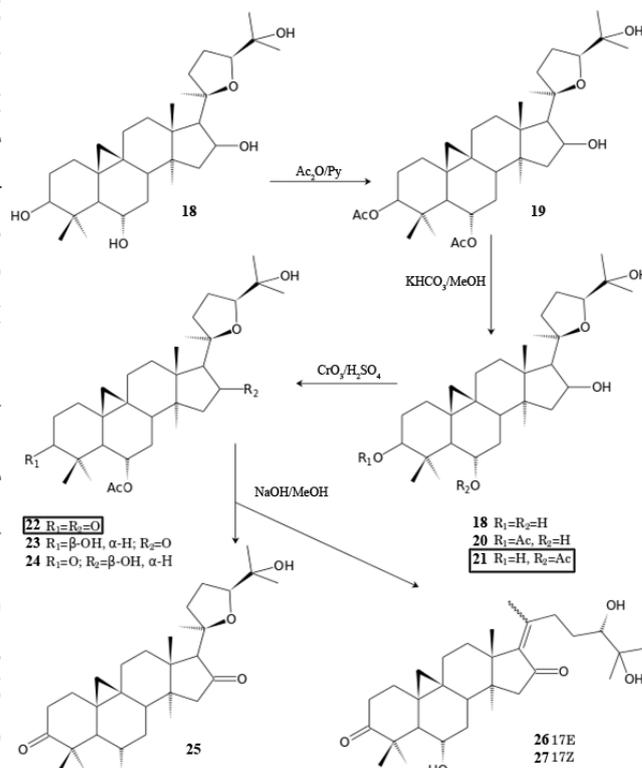
спектрларида ўз тасдиғини топади.

Аскендозид К ни 3-O-[(α -L-арабинопиранозил)(1 \rightarrow 2)- β -D-ксилопиранозид], 23-O-[(β -D-глюкуронопиранозил)(1 \rightarrow 2) β -D-глюкопиранозид-23R,24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,23,24,25-гексаол эканлиги исботланди.

Диссертациянинг «Циклоартанларнинг кимёвий трансформацияси» деб номланган учинчи боби циклоартанларнинг асосида кимёвий синтезларга бағишланган .

2.1.1. Циклоадсургеннинг қисман синтези.

Циклосиверсигенин **18** дан келиб чиққан ҳолда *Astragalus adsurgens* дан ажратилган табиий циклоартан тритерпеноид – циклосиверсигениннинг 3,16-дикето ҳосиласи бўлган – циклоадсургенин **25** – қисман синтез қилинди. Ушбу тритерпеноидлар структураларининг кимёвий корреляцияси амалга оширилди. Циклосиверсигенин **18** ни пиридинда сирка ангидрид билан ацетилланиб, хона ҳароратида KHSO_3 нинг метанолли эритмасида совунланганда 3,6-циклосиверсигенин диацетат (**19**) олинди. Реакция ҳосилалари орасида **20** ва **21**- моддалар билан бир қаторда оз миқдорда циклосиверсигенин ажратиб олинди. ИК-, масс-, ^1H ва ^{13}C ЯМР спектр маълумотлари **20** ва **21** ҳосилаларни ўз навбатида 3 ва 6- циклосиверсигениннинг моноацетатлари эканини кўрсатди.



10 расм. Циклоадсургеннинг қисман синтези

Моноацетат **22** нинг ишқорий гидролизи натижасида **25-27** ҳосилалар ҳосил бўлди. Бирикма **25** нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари, ИК- ва масс спектрлари маълумотлари уни циклоадсургенин эканини аниқлади. Ҳосила **27** нинг ^{13}C ЯМР спектридан маълум бўлишига, ҳосила **27** даги қўш боғ С-17-С-20 да жойлашган ва тетрагидрофуранли халқа очилган.

26 ва **27** кетонларнинг ^1H ЯМР спектрлари, бу бирикмалар С-20 атомидаги ўринбосарларнинг конфигурациялари билан фарқ қиладиган геометрик изомерлар эканини кўрсатди.

Кетон **26** нинг тузилиши 17E,24S-циклоарт-17-ен-6 α ,24,25-триол-3,16-дион, кетон **27** эса 17Z,24S-циклоарт-17-ен-6 α ,24,25-триол-3,16-диондан сифатида тасдиқланди.

2.1.2. Циклоасалгениннинг қисман синтези.

Туркияда *Astragalus zahlbruckneri* дан ажратиб олинган ва номсиз таърифланган (кулайлик учун циклоасалгенин деб аталган) циклоасалгенин (**30**) қисман синтези амалга оширилди. Кимёвий тузилишига кўра, циклоасалгенин циклосиверсигениннинг 16-кетохосиласидир, шунга кўра циклоасалгенин циклосиверсигенин **18** дан фойдаланган ҳолда синтез қилинди.

Циклосиверсигенин пиридинда сирка ангидриди билан ацетилланди ва реакция ҳосиласидан циклосиверсигениннинг 3,6-диацетат (19), 6-моноацетат (21) ва 3-моноацетат (20) лари ажратиб олинган. С-16 да кетофункция ҳосил қилиш учун диацетат 19 Джонс бўйича оксидлантирилиб, кетон 28 олинган.

Диацетат кетон 28 ни ҳимоя гуруҳларини олиб ташлаш учун ишқор билан гидролизланди. Гидролиз ҳосиласидан 29 ва 30 кетонлар ажратиб олинди. Кетон 29 нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари натижалари уни циклоасалгенин билан идентификациялаш имконини берди.

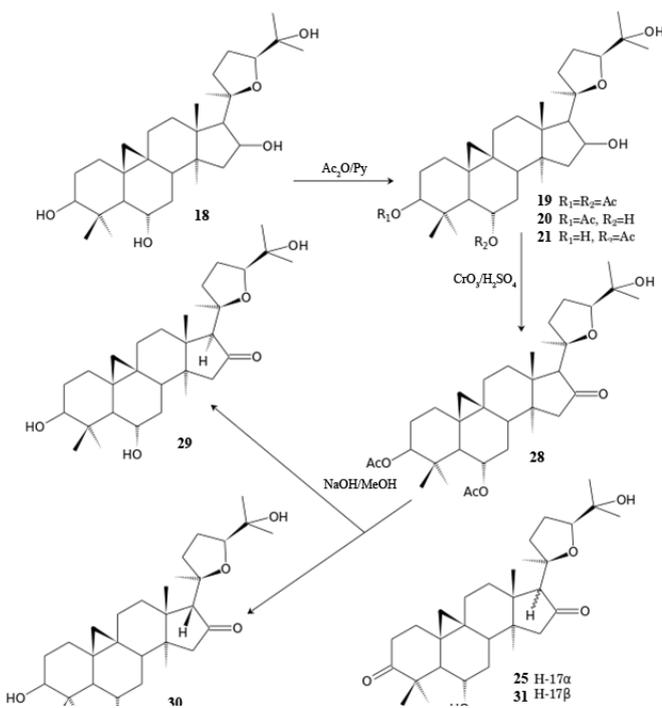
^{13}C ЯМР спектрлари маълумотларига кўра С-17 атоми 29 ва 30 кетонларда қарама-қарши конфигурацияларга эга эканлигини тахмин қилиш мумкин. Ўз навбатида С-17 атоми конфигурациясининг ўзгариши ишқорий гидролиз босқичида кето-енолли таутомерия механизми бўйича кетиш эҳтимоли мавжуд. Юқоридагилардан хулоса шуки, кетон 30 циклоасалгениннинг 17-эпимери ҳисобланади ва 20R,24S-эпокси-17-эпи-циклоартан-3 β ,6 α ,25-триол-16-он тузилишига эга

Циклоартанли тритерпеноидлар кимёсида С-17 бўйича эпимерланиш илк бора кузатилди, шу сабабдан бошқа 16-кетоциклоартан – циклоадсургенин (25) ни эпимерлаш амалга оширилди. Циклоадсургенинга натрий гидроксиднинг метанолли эритмаси асосида 30 ҳосила билан бир хил шароитда ишлов берилганда, ҳосила 31 ҳосил бўлади. Ҳосила 30 ва 31 нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий таҳлиллари шуни кўрсатдики, кетон 31 20R,24S-эпокси-17-эпи-циклоартан-6 α ,25-диол-3,16-дион, яъни 17-эпи-циклоадсургениндир.

2.1.3. Циклосиверсигенин лактони синтези.

γ -Лактон ён занжирининг ҳосил бўлиши, бошланғич гликозидга нисбатан циклосиверсиозид F лактонининг мусбат – инотропли таъсири ошганини кўрсатади. Шу муносабат билан циклосиверсигениннинг уч босқичда синтезланган лактони ўзига хос қизиқиш уйғотади.

Циклосиверсигенин (18) пиридинда сирка ангидриди билан ацетилланди. Реакция ҳосилаларини колонкали хроматография йўли билан ажратиш орқали аввал таърифланган циклосиверсигенинни тетра-(32), три-(33), ди-(19) ацетатлари олиниб, улар



11 расм. Циклоасалгениннинг қисман синтези

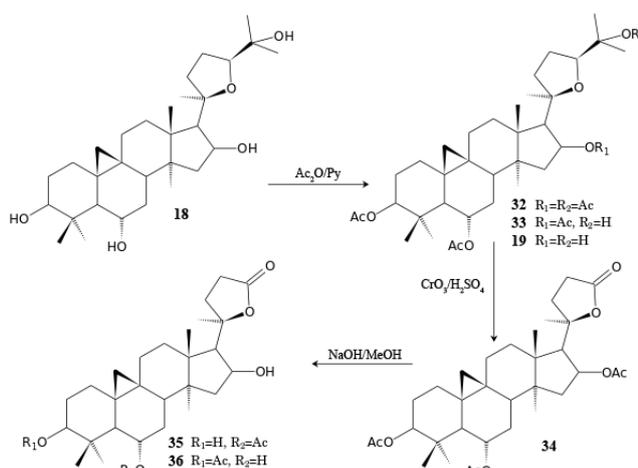
11 расм. Циклоасалгениннинг қисман синтези

Циклоартанли тритерпеноидлар кимёсида С-17 бўйича эпимерланиш илк бора кузатилди, шу сабабдан бошқа 16-кетоциклоартан – циклоадсургенин (25) ни эпимерлаш амалга оширилди. Циклоадсургенинга натрий гидроксиднинг метанолли эритмаси асосида 30 ҳосила билан бир хил шароитда ишлов берилганда, ҳосила 31 ҳосил бўлади. Ҳосила 30 ва 31 нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий таҳлиллари шуни кўрсатдики, кетон 31 20R,24S-эпокси-17-эпи-циклоартан-6 α ,25-диол-3,16-дион, яъни 17-эпи-циклоадсургениндир.

2.1.3. Циклосиверсигенин лактони синтези.

γ -Лактон ён занжирининг ҳосил бўлиши, бошланғич гликозидга нисбатан циклосиверсиозид F лактонининг мусбат – инотропли таъсири ошганини кўрсатади. Шу муносабат билан циклосиверсигениннинг уч босқичда синтезланган лактони ўзига хос қизиқиш уйғотади.

Циклосиверсигенин (18) пиридинда сирка ангидриди билан ацетилланди. Реакция ҳосилаларини колонкали хроматография йўли билан ажратиш орқали аввал таърифланган циклосиверсигенинни тетра-(32), три-(33), ди-(19) ацетатлари олиниб, улар



12 расм. Циклосиверсигенин лактони синтези

маълум намуналар билан бевосита таққослаш орқали аниқланди. Ён занжирда лактонли ҳалқа ҳосил қилиш учун циклосиверсигенин триацетати (**33**) Джонс реактиви билан оксидланди. Оксидланиш ҳосиласи **34** циклосиверсигенин лактонининг 3,6,16-триацетати эканлиги ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларига кўра тасдиқланди. Шундай қилиб, уч босқичда циклосиверсигенин лактони - 20R-25-норциклоартан-3 β ,6 α ,16 β -триол-20,24-олид синтез қилинди.

2.2 Циклоорбикозид *A* асосидаги синтезлар

Циклоорбикозид **A** (**38**) таркибига кўра *Astragalus orbiculatus* ўсимлигининг энг асосий гликозиди бўлиб, интерферониндуцирловчи таъсирга эга. Циклоорбикозид **A** нинг генин қисмини, углеводли қисми сақлаб қолинган ҳолда кимёвий модификациялаш бўйича тадқиқотлар давом эттирилди. Бунинг учун тегишли равишда ҳимояланган синтонлар синтез қилинди. Иккиламчи гидроксил гуруҳларни ҳимоялаш учун улар ацетилланди.

Циклоорбикозид **A** ни пиридинда сирка ангидрид билан ацетиллаш натижасида **39-42** ацетатлар аралашмаси ҳосил бўлди ва улар хроматография колонкасида ажратиб олинди.

Ҳосила **39** нинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари натижаларига кўра, бу ҳосила циклоорбикозид **A** тетраацетати эканлигини кўрсатди. Тетраацетат **39** циклоорбикозид **A** нинг кимёвий трансформацияси жараёнларида асосий бирикма бўлгани учун, уни олишнинг мақбул усули ишлаб чиқилди ва бу бошланғич гликозид **38** ни миқдоран тетраацетат **39**га ўтказиш имконини берди.

^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари маълумотлари **40** ни циклоорбикозид **A** нинг 3',4',7-триацетати, ҳосила **41** ни циклоорбикозид **A** 2',3',4'-триацетати сифатида, ҳосила **42** эса циклоорбикозид **A** 3',4'-диацетати эканлигини кўрсатди.

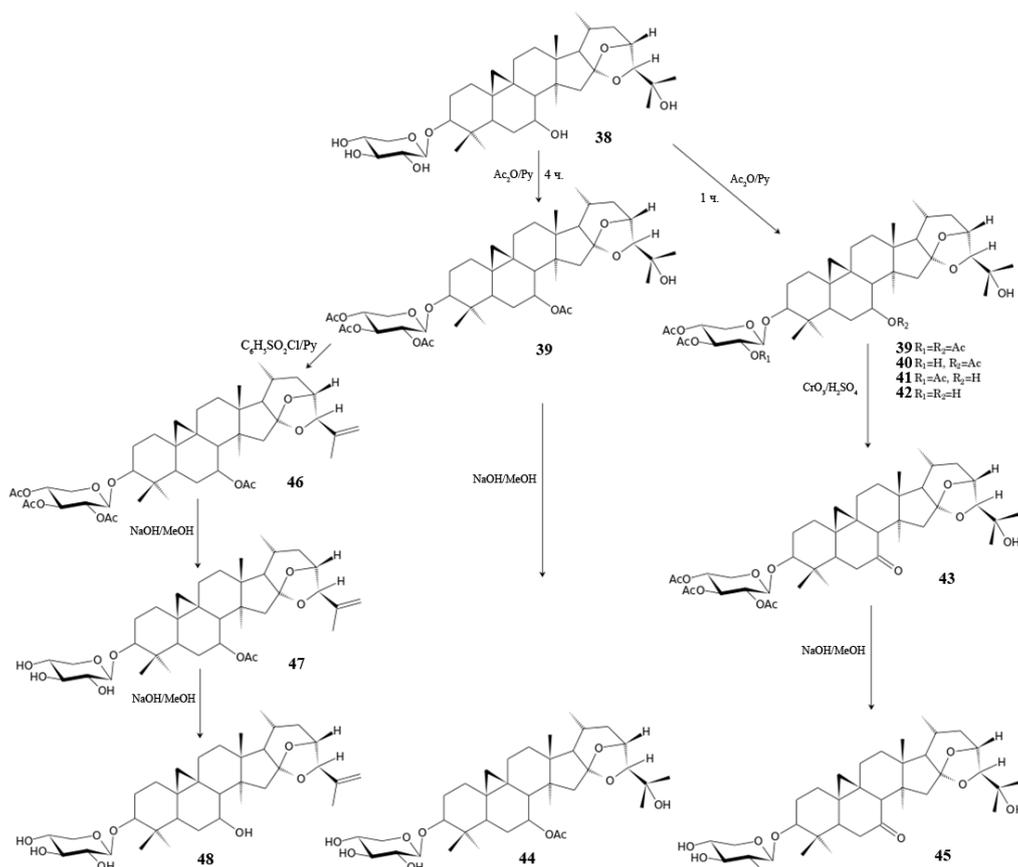
Циклоорбикозид **A** нинг C-7 да кетофункциясини ҳосил қилиш учун ацетат **41** Джонс бўйича оксидланди ва **43** нинг тузилиши кетоҳосила олинди. Спектрал натижаларига кўра ҳосила **43** 3-O- β -D-(2',3',4'-три-O-ацетил)-ксилопиранозид-(23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксициклоартан-3 β ,25-диол-7-он эканини кўрсатди.

Ҳосила **43** нинг ишқорий гидролизи натижасида кетогликозид **45** ҳосил бўлади. Бу модданинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларида ацетил гуруҳларининг сигналлари йўқлиги, яъни ҳосила **45** – 7-дегидроциклоорбикозид **A** эканини кўрсатди.

Тетраацетат **39** ни қисман ишқорий гидролизланиши циклоорбикозид **A** нинг 7-моноацетатини **44** миқдорий унум билан ҳосил бўлишига олиб келди.

C-25да учламчи гидроксил гуруҳ тутган сув молекуласини элиминирлаш учун пиридиндаги тетраацетат **39**га бензол сульфохлорид кўшилган ва 12 соатга хона ҳароратида қолдирилган.

Сўнгра реакция аралашмасидан идивидуал ҳолда ҳосила **46** ажратиб олинди ва унинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари маълумотларига кўра 3-O- β -D-ксилопиранозид-(23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-ди-эпоксициклоарт-25(26)-ен-3 β ,7 β -диол эканлиги аниқланди. Бирикма **46** ни қисман совунланиши миқдорий унум билан ҳосила **47** ни вужудга келтиради ва бу ҳосила 3-O- β -D-ксилопиранозид-(23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксициклоарт-25(26)-ен-3 β ,7 β -диол 7 – моноацетати тузилишига эга.



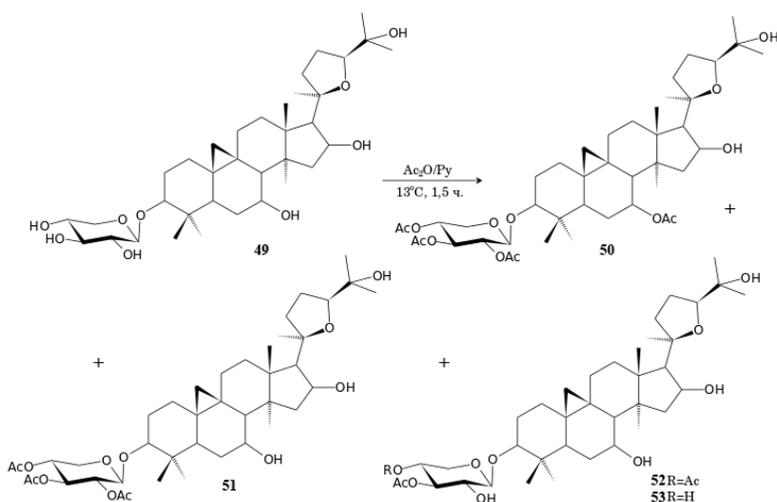
13 расм. Циклоорбикозид А асосидаги синтезлар

Моноацетат **47** нинг кейинги ишқорий гидролизи бирикма **48** нинг ҳосил бўлишига олиб келди. Бу ҳосиланинг ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари ацетил гуруҳлари йўқлигини, ҳамда уни 3-О-β-D-ксилопиранозид-(23R,24S)-16β,23;16α,24-диз-поксициклоарт-25(26)-ен-3β,7β-диол эканини кўрсатди.

2.3 Циклоалпиозид D ва циклоалпигенин D асосидаги синтезлар

Гениннинг С-3 атомида турли миқдорда β-D-ксилопиранозанинг ацетилланган қолдиғини тутувчи циклоартан гликозидлари бир қатор биологик фаолликларга эга. Шу муносабат билан бошланғич модда сифатида *Astragalus alopecurus* ўсимлигининг асосий гликозиди бўлган циклоалпиозид D (**49**) асосида қуйидаги трансформация ўтказилди: тадқиқотнинг биринчи босқичида циклоалпиозид D ни пиридиндаги сирка ангидриди билан 1.5 соат давомида 13°C ҳароратда ацетилланди. Натижада 4 та ҳосила (**50-53**) лар олинди.

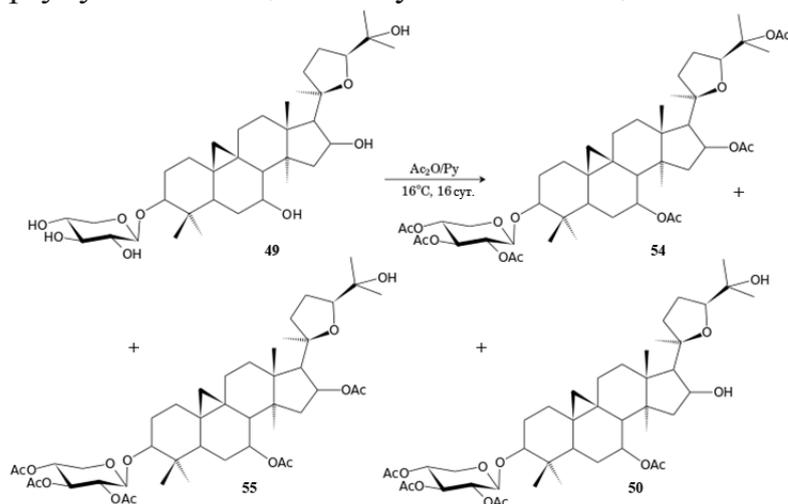
^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлари натижалари ҳосила **50** ни циклоалпиозид D 2',3',4',7-тетраацетати, ҳосила **51** ни эса циклоалпиозид D 2',3',4'-триацетати, ҳосила **52** ни циклоалпиозид D 3',4'-диацетати, ҳосила **53** ни эса циклоалпиозид D 3'-моноацетати эканини кўрсатди.



14 расм. Циклоалпиозид D нинг ацетиллаши

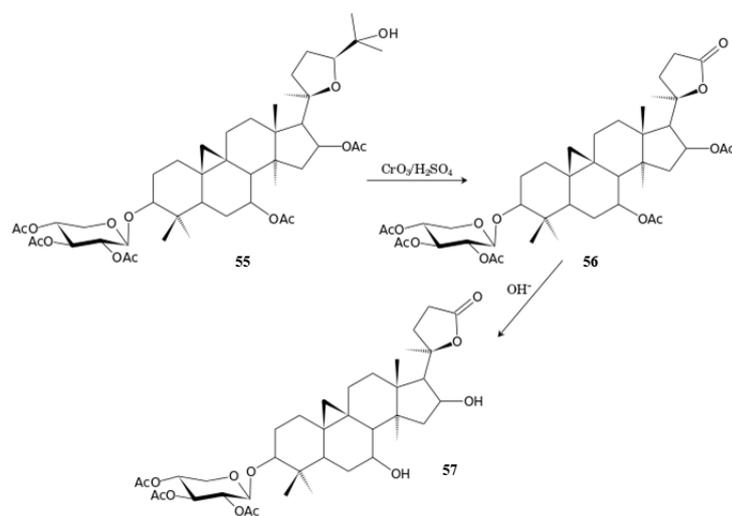
Кейинги трансформациялар учун асосий ҳосила бўлган пентаацетат **55** ни кўп миқдорда олиш учун 16°C да 16 сутка давомида реакция олиб борилди. Натижада ҳосила **50** ва **54** лар билан биргаликда кўшимча равишда етарли миқдорда пентаацетат **55** олишга эришилди.

Ажратиб олинган моддаларнинг таркиби ЯМР спектроскопияси билан ҳам тасдиқланган: ҳосила **54** циклоалпиозид D нинг перацетати ва ҳосила **55** эса циклоалпиозид D нинг 2',3',4',7,16-пентаацетати эканини кўрсатди.



15 расм. Циклоалпиозид D пентаацетати олиниши

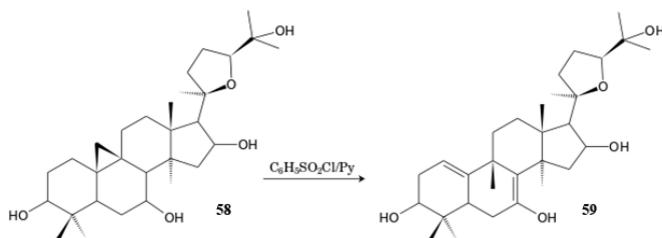
Циклоалпиозид D кимёвий трансформациясининг бошқа йўналиши бу – циклоалпиозид D лактонини олишдир. Циклосиверсиозид F дан аналогик лактон олиш – бошланғич модданинг кардиотоник фаоллигини сезиларли даражада кучайтирган эди. Ён занжирда лактон ҳосил қилиш учун пентаацетат **55** Джонс



16 расм. Циклоалпиозид D лактони олиниши

реактиви билан оксидланди ва **56** лактон пентаацетати олинди. Ҳосила **56** нинг ишқорий гидролизи (кейинги кислоталаш билан) мақсаддаги ҳосила **57** нинг ҳосил бўлишига олиб келди. Икки бирикма (**56**, **57**) нинг тузилиши ИҚ- ва ЯМР спектроскопияси маълумотларига таянган ҳолда исботланган. Олинган маълумотлар лактон **57** ни 3-O-β-D-ксилопиранозид-20R-25-норциклоартан-3β,7β,16β-триол-20,24-олид эканини белгилайди.

Тадқиқотларнинг кейинги йўналиши, циклоартан тритерпиноидларининг структуравий фрагменти бўлган циклопропанли циклни трансформацияга жалб этилиши билан фарқ қилади. Тадқиқот предмети сифатида циклоалпиозид D нинг генини бўлган циклоалпигенин D (**58**) дан фойдаланилди. Циклоалпигенин D ни пиридиндаги бензолсульфоҳлорид билан ўзаро таъсири ди-тўйинмаган тритерпеноид **59** ни ҳосил бўлишига олиб келди. ¹H ЯМР спектри маълумотларига кўра,



17 расм. Циклоалпигенин Dдан abeo-ланостадиени олиши

C-10-C-19 боғлари очилиб, 20R,24S-эпокси-19(10→9)-abeo-ланоста-1(10),7-диен-3β,16β,25-триол тузилишга эга abeo-ланостадиен **59** ҳосил бўлган.

3.4. Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги тўғрисида.

Иккита синтез қилинган (44 ва 47) бирикмаларнинг фармакологик фаоллиги ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти фармакология лабораториясида (А.В. Царук, З.А. Хушбақтова, В.Н. Сыров томонидан) ўрганилди. Табиий, синтетикциклоартантритерпеноидлар ва гликозидлар потенциалкардиопротектор воситалари сифатида баҳоланди ва сараланди.

Синтетик гликозидлар 44 ва 47 лар бошланғич гликозид – циклоорбикозид А (38) га нисбатан фаолроқ, метаболитик типдаги таъсирга эга кардиопротектор – циклосиверсиозид F билан бир хил таъсирга эга эканлиги аниқланди.

38, 44, 46-51, 57, 59-бирикмаларнинг цитотоксик фаоллиги ЎМКИ гликозидлар кимёси лабораторияси катта илмий ходими, кимё фанлари номзоди Н.З. Мамадалиева томонидан турли хил саратон хужайраларига нисбатан *in vitro* шароитда Тоскания Университети (Италия) да ўрганилган. Дастлабки *in vitro* тадқиқотлари 47, 48 ва 59 бирикмалар P3X ва HeLa хужайраларига ўртача цитотоксик фаолликни кўрсатган.

38, 44, 46, 50, 51, 57-бирикмалар цитотоксик фаоллик намоён қилмаган. Бу эса моддаларни тузилишга боғлиқ тарзда фаоллик намоён қилишини тасдиқлади.

«Циклоартанларни таҳлил қилиш усуллари ва тавсифи» деб номланган тўртинчи бобда асбоб-ускуналар, реактив ва материаллар, циклоартанларни ажратиш олиш, ажратиш, тузилиш таҳлили ва кимёвий трансформация усуллари баён этилган. Сўнгра хулосалар, қўлланилган адабиётлар ва илова ўрин олган.

ХУЛОСАЛАР

1. *Astragalus macropus* ўсимлигининг таркиби ўрганилди. Ушбу ўсимликдан 10 та бирикма ажратиш олиниб, улардан 7 таси янги тузилишга эга эканлиги исботланди; *Astragalus taschkendikus* дан иккита янги гликозид ажратиш олинди ва тузилишлари аниқланди.

2. Циклосиверсигенин циклоадсургенин ва циклоасалгенин билан кимёвий корреляцияси амалга оширилди. Циклосиверсигенин лактоннинг қисман синтези қилинди.

3. *Astragalus orbiculatus* нинг асосий гликозиди бўлган циклоорбикозид А, *Astragalus alopecurus* нинг устувор гликозиди циклоорбикозид D – ва унинг генини – циклоалпигенин D – асосида синтезлар амалга оширилди. Циклоорбикозид А дан 10 та бирикма синтез қилинди, улардан 9 таси илк бора тавсифланди. Циклоалпиозид D лар ва унинг генинидан 9 та янги бирикма синтез қилинди.

4. 9,19-уч аъзоли циклнинг очилишига янги ёндашув ишлаб чиқилди, бу эса 19(10→9)-abeo-ланостаннинг углеродли скелетга эга бўлган тритерпеноидларини олиш имконини беради.

5. Фармокологик тадқиқотларга кўра, циклоорбикозид А (44) нинг 7-моноацетати ва унинг 25,26-дегидрати 47 маълум кардиопротектор - циклосиверсиозид F билан бир хил кардиопротектив таъсирга эга. Бу моддаларни синтез қилишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилди. Дастлабки *in vitro* тадқиқотлари циклоорбикозид А (47)нинг 25,26-дегидрати 7-моноацетати, циклоорбикозид А (48) нинг 25,26-дегидрати ва 19(10→9)-abeo-ланостадеин 59 ни P3X ва HeLa саратон хужайраларига нисбатан сезиларли даражада цитотоксикликка эга эканини кўрсатади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ИСАЕВ ИСА МАГОМЕД ОГЛЫ

**НОВЫЕ СТРУКТУРЫ И ХИМИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ
ЦИКЛОАРТАНОВ РАСТЕНИЙ РОДА ASTRAGALUS**

02.00.10 – Биоорганическая химия

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

Ташкент - 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2018.4.PhD/К80

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biohsem.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

| | |
|------------------------------|--|
| Научный руководитель | Агзамова Манзура Адхамовна кандидат химических наук, старший научный сотрудник |
| Официальные оппоненты | Салимов Баходир Тахирович доктор химических наук Бабаев Бахром Нуриллаевич доктор химических наук |
| Ведущая организация | Ташкентский фармацевтический институт |

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83, Тел. 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № _____). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки _____ от «___» _____ 2019 года).

Ш.И. Салихов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

Ш.А. Шомуротов

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.х.н., старший научный сотрудник

М.Б. Гафуров

Председатель Научного семинара при Научном Совете по присуждению ученых степеней, д.х.н., старший научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мировом масштабе в наши дни проводятся исследования, направленные на поиск и внедрение в практику лекарственных препаратов на основе растительных метаболитов. Вместе с тем, поиск источников для создания лекарственных средств не ограничивается одним лишь получением новых природных соединений, но ставит также задачу разработки методов модификации последних с целью усиления полезных свойств. В этой связи немалый интерес вызывают циклоартановые тритерпеноиды ввиду весьма широкого спектра биологической активности отдельных представителей этого класса.

Исследованию циклоартановых тритерпеноидов в настоящее время в мире уделяется большое внимание, в результате чего описано свыше тысячи структур природных циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов, у соединений этого класса выявлено гипотензивное, диуретическое, кардиотоническое, гиполипидемическое, противоопухолевое, противовирусное, антибактериальное, противовоспалительное, иммунорегулирующее, нейро-, гепато- и гастротекторное действие. Проведены работы, направленные на получение в результате химической трансформации и биотрансформации продуктов с выраженным терапевтическим действием. Крайне низкая токсичность и отсутствие кумулятивных свойств определяют большую терапевтическую широту циклоартановых гликозидов. Все это сулит широкий спектр возможного применения циклоартанов и их синтетических производных.

Источниками циклоартановых тритерпеноидов во флоре Узбекистана являются растения рода *Astragalus*, исследование химического состава и фармакологических свойств которых, открывает возможность создания лекарственных средств на основе местного сырья, что приобретает важное научно-практическое значение в рамках четвертого приоритетного направления Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан «Развитие фармацевтической промышленности, а также обеспечение населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными лекарствами и медицинскими изделиями»¹. Создание новых методологических подходов к синтезу предполагаемого соединения на основе циклоартанов сопряжено с необходимостью исследовать и создавать фундаментальные основы химической трансформации этих соединений. Напряженный трехчленный цикл, имеющийся в молекулах циклоартанов, требует особого подхода с тем, чтобы сохранить этот цикл и использовать его химические свойства в синтетических целях. В свете сказанного становится очевидной научно-теоретическая и практическая значимость исследований в области химии циклоартанов, а тонкий органический синтез на основе доступных циклоартановых метилстероидов и гликозидов представляется актуальным вопросом химии природных соединений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует решению задач, намеченных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» и в Указе Президента Республики Узбекистан от 07 февраля 2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий

¹Указ Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью»

по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в этом направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Научные исследования по изучению химической структуры, фармакологической активности циклоартанов проводятся в десятках стран, в пятерку лидеров в этой области входят Китай (Wang H.K.), Узбекистан (Исаев М.И.), Япония (Kitagawa I., Kusano A., Kusano G., Shibano M.), Турция (Bedir E., Çaliş I.), США (Khan I.A.). К настоящему времени циклоартановые тритерпеноиды и их гликозиды выделены из растений, относящихся более чем к 90 родам. Из 93 видов растений рода *Astragalus* в общей сложности выделено 236 гликозидов циклоартанового ряда. Описаны 53 структурные единицы генинного характера, встречающиеся в этих растениях как в свободной, так и в гликозилированной форме. Проводятся также исследования биологической активности экстрактов растений рода *Astragalus* и выделенных из них индивидуальных веществ. Описаны примеры трансформации ряда циклоартанов, однако, направленная химическая трансформация в отношении данного класса природных соединений практически не разработана.

В нашей республике химия циклоартанов подробно освещена в работах проф. Исаева М.И., которым в ходе систематического исследования выявлено свыше двух десятков видов *Astragalus*, содержащих циклоартановые тритерпеноиды и гликозиды. Из этих растений выделено более 160 соединений, 76 из которых являются новыми. В результате этих исследований по степени изученности циклоартанов растений рода *Astragalus* Узбекистан лидирует в мировом масштабе, а по числу публикаций по химии циклоартанов в целом уступает лишь КНР. Помимо того, выделенные гликозиды обладают высокой гипохолестеринемической, кардиотонической, седативной, диуретической активностями. Среди них выявлены вещества с антибластомным действием и индукторы интерферона. На основе одного из них – циклосиверсиозида F – разрабатывается кардиопротекторный препарат.

Связь исследования с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательской организации, где выполнена диссертационная работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по теме ФА-ФЗ-Т-044 «Изопреноиды растений и микроорганизмов отечественной флоры: структура, химическая трансформация, биологическая активность» (2007-2011).

Целью исследования является описание циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов из растений *Astragalus macropus* Bunge и *Astragalus taschkendicus* Bunge, а также определение особенностей и разработка методов химической трансформации циклоартанов.

Задачи исследования:

выделение циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов из *Astragalus macropus* и *Astragalus taschkendicus*;

установление структуры выделенных веществ;

проведение синтезов на основе циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов – циклосиверсигенина, циклоорбикозида А, циклоалпигенина D и циклоалпиозида D.

Объектами исследования являются растения *Astragalus macropus* и *Astragalus taschkendicus*, циклосиверсигенин, циклоорбикозид А, циклоалпигенин D и циклоалпиозид D.

Предметами исследования являются химическое строение циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов растений *Astragalus macropus* и *Astragalus taschkendicus*, синтезы на основе циклоартанов, структура и биологические свойства полученных синтетических производных.

Методы исследования. При выполнении исследования использовались методы экстракции, методы выделения и очистки веществ – колоночная, тонкослойная и бумажная хроматография, методы установления строения веществ – химические (кислотный и ферментативный гидролиз) и спектральные ¹H, ¹³C ЯМР-, ИК-, масс-спектроскопии, методы двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC).

Научная новизна работы заключается в следующем:

из растения *Astragalus macropus* выделено и установлено строение семи новых соединений, а из растения *Astragalus taschkendicus* – двух новых гликозидов;

проведена химическая корреляция структур циклоартановых метилстероидов – циклосиверсигенина с циклоадсургенином и циклоасалгенином, описан и подтвержден механизм обращения конфигурации – эпимеризация по C-17 циклоартана, осуществлен синтез лактона циклосиверсигенина;

исходя из циклоорбикозида А, циклоалпигенина D и циклоалпиозида D получено 18 новых синтетических производных;

разработан новый подход к раскрытию 9,19-трехчленного цикла.

Практические результаты исследований. Изучены циклоартановые соединения растения *Astragalus macropus*, а также новые гликозиды *Astragalus taschkendicus*. Из этих растений в общей сложности выделено 12 соединений, в том числе 9 новых. Установлено строение новых природных соединений – цикломакрогенина В, секомакрогенина В, цикломакрозидов А, В, С, D, E, аскендозидов H, K;

разработаны новые пути трансформации ряда циклоартановых соединений, позволяющие получать производные, интересные как в качестве синтонов, так и в качестве биологически активных соединений. Фармакологические исследования показали, что синтезированные 7-моноацетат циклоорбикозида А и его 25,26-дегидрат обладают кардиопротекторным действием, сопоставимым с таковым известного кардиопротектора циклосиверсиозида F. Разработаны эффективные способы синтеза этих веществ;

предварительные исследования *in vitro* показали, что соединения

7-моноацетат 25,26-дегидрата циклоорбикозида А, 25,26-дегидрат циклоорбикозида А и 19(10→9)-*abeo*-ланостадиен обнаруживают выраженную цитотоксичность в отношении раковых клеток *P3X* и *HeLa*.

Достоверность результатов исследования обосновывается использованием таких современных физико-химических методов анализа, как ^1H , ^{13}C ЯМР-, ИК-, масс-спектроскопия.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные по изучению циклоартановых соединений из *Astragalus macropus* и *Astragalus taschkendicus* обогащают химию природных соединений новыми сведениями о фитохимическом составе растений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанные методы химической трансформации позволяют получать производные, результаты биологического исследования которых показали, что данные соединения могут в перспективе быть использованы в качестве кардиопротекторного средства. Помимо этого, полученные синтетические производные открывают новые возможности для дальнейших исследований в области тонкого органического синтеза на основе циклоартанов.

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в ходе исследования циклоартанов двух видов *Astragalus* и путей химической трансформации соединений данного класса, нашли следующее применение:

данные спектров ЯМР использованы в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором при идентификации природных соединений (Rec. Nat. Prod. 12:1 (2017) 95–100, IF–1.38 (Scopus); Magnetic Resonance in Chemistry, 2016, 54 (12). 991–994, IF–1.23 (Scopus); Pharmaceutical biology, 2016, 54 (12) 3026–3032, IF–1.88 (Scopus)). В результате идентифицированы известные циклоартановые компоненты ряда растений;

данные спектроскопии использованы в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором при доказательстве структуры новых природных циклоартанов (J. Nat. Prod. 2016, 79, 2824–2837, IF–3.41 (Scopus); Phytochemistry Letters 7 (2014): 52–56, IF–1.53 (Scopus); Carbohydrate Research 385 (2014) 65–71, IF–2.01 (Scopus); Chem. Pharm. Bull. 60(5) 571–577 (2012), IF–1.65 (Scopus); J. Nat. Prod. 2012, 75, 599–604, IF–3.23 (Scopus); Planta Med 2012; 78: 59–64, IF–2.35 (Scopus); Chem. Pharm. Bull. 58(5) 729–733 (2010), IF–1.54 (ResearchGate)). В результате описаны новые природные соединения циклоартанового ряда;

данные и выводы по доказательству химической структуры использованы в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором для установления строения продуктов химической трансформации и биотрансформации природных соединений (Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 1928–1940, IF–6.07 (Scopus); Tetrahedron Letters 53 (2012) 5864–5867, IF–2.45 (Scopus); Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 527–539, IF–5.33 (Scopus)). В результате доказана структура новых синтетических производных циклоартанов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования были обсуждены на 5 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано

всего 20 научных работ, из них 14 научных статей в международном журнале, рекомендованном ВАК Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объекты и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснованы достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость результатов диссертации, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Химия циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов**» изложены общие сведения, классификация циклоартанов растений рода *Astragalus*, второй раздел данной главы посвящен вопросам выделения циклоартанов, третий – структурному анализу, а четвертый – химической трансформации циклоартанов. В пятом разделе приводятся данные о биологической активности циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов.

Первый раздел второй главы «**Циклоартановые метилстероиды и их гликозиды из *Astragalus macropus* и *Astragalus taschkendicus***» посвящен циклоартановым тритерпеноидам *Astragalus macropus* и их гликозидам. В метанольном экстракте корней *Astragalus macropus* Bunge. обнаружены 10 соединений тритерпеноидной и стероидной природы, три из которых идентифицированы с β -ситостерином, β -D-глюкопиранозидом β -ситостерина и D-3-O-метил-хиро-инозитолом. Остальные соединения относятся к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

Цикломакрогенин В (1), $C_{30}H_{52}O_5$. Анализ спектров ЯМР 1H и ^{13}C соединения **1** позволил отнести рассматриваемое соединение к тритерпеноидам циклоартанового ряда и исключить наличие в его составе двойных связей и карбонильных групп.

Спектр DEPT позволил распределить сигналы углеродных атомов нового генина **1** и сделать вывод о наличии 4 связанных с кислородными функциями углеродных атомов, одним из которых является C-25.

Периодатное окисление генина **1** с последующим восстановлением борогидридом натрия дало норпродукт **2**, что свидетельствует о наличии α -диольной группировки в молекуле генина **1** при C-24-C-25.

Анализ сигналов атомов H-8, H-7 и C-7 в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C позволил сделать вывод о расположении одной из вторичных гидроксильных групп при C-7 в β -экваториальной ориентации.

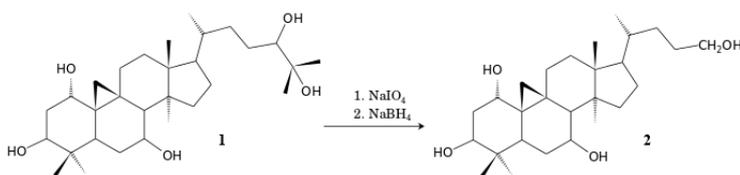


Рис. 1. Периодатное окисление цикломакрогенина В

Опираясь на данные спектров ^1H - ^1H COSY и HSQC удалось сделать вывод о том, что полициклическая часть молекулы цикломакрогенина В содержит $1\alpha,3\beta,7\beta$ -гидроксильные группы.

Вывод о R-конфигурации атома С-24 сделан на основании сопоставления его сигнала с таковыми циклоартанов, содержащих 24,25-диольную систему и атом С-24R.

Таким образом, цикломакрогенин В имеет строение 24R-циклоартан- $1\alpha,3\beta,7\beta,24,25$ -пентаола.

В спектре ЯМР ^{13}C норпродукта **2** наблюдались сигналы 27 углеродных атомов, а сигнал первичного карбинольного атома углерода был однозначно отнесен к С-24, что определило норпродукт **2** как 25-норциклоартан- $1\alpha,3\beta,7\beta,24$ -тетраол.

Секомакрогенин В (3), $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4$. Опираясь на данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрах электроспрея положительных и отрицательных ионов (МС ЭС ПИ и МС ЭС ОИ), сделан вывод, что соединение **3** имеет тритерпеноидную природу и содержит 2 двойные связи, а циклопропановое кольцо в его структуре отсутствует в силу утраты 9,10-связи, т.е. тритерпеноид **3** является 9,10-секо-циклоартаном.

Сопоставлением данных спектра ЯМР ^1H со спектром НМВС определено местоположение двойных связей при С-1–С-10 и С-9–С-11.

Характер сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C позволяет сделать вывод о расположении гидроксильных групп при С-7 и С-25.

Метильные группы (CH_3 -29 и CH_3 -30; CH_3 -26 и CH_3 -27) в спектре НМВС имеют кросс пики с карбинольным углеродным атомом, следовательно, оставшиеся вторичные гидроксильные группы, находятся при С-3 и С-24.

Величина химического сдвига С-24 определяет R-конфигурацию этого асимметрического атома углерода, следовательно, секомакрогенин В имеет строение 24R-9,10-секо-циклоарта-1(10),9(11)-диен- $3\beta,7\beta,24,25$ -тетраола.

Цикломакрозид А (4), $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{O}_9$. Рассмотрение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C нового гликозида **4** позволяет отнести его к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

В углеводной части продуктов кислотного гидролиза гликозида **4** бумажной хроматографией (БХ) в присутствии подлинных образцов идентифицировали L-рамнозу, а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C рассматриваемого гликозида содержат сигналы одного остатка L-рамнозы.

В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы 10-ти метильных групп – один принадлежит остатку L-рамнозы, а 7 сигналов относятся к генину. Оставшиеся две метильные группы отнесены,

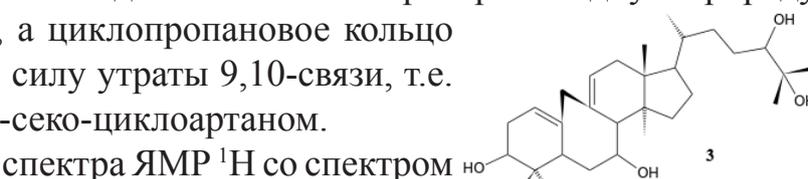


Рис. 2. Секомакрогенин В

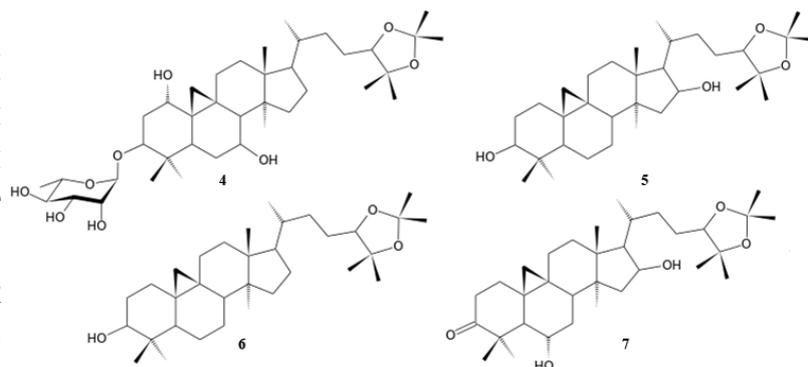


Рис. 3. Цикломакрозид А и 24,25-ацетониды

согласно данным спектров ЯМР ^{13}C и НМВС, к расположенной при С-24-С-25 изопропилендиокси группе.

Анализ спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C указывает на присутствие в генине гликозида **4** трех ($1\alpha, 3\beta, 7\beta$) гидроксильных групп, а слабополюное смещение сигнала С-3 и корреляционный пик между аномерным протоном L-рамнозы и атомом С-3 генина в спектре НМВС указывает на гликозилирование этого углеродного атома.

Вопрос о стереохимии С-24 решался исходя из биогенетических соображений, а также путем сравнительного анализа спектров ЯМР ^{13}C гликозида **4**, 24,25-ацетонидов **5**, **6** и **7**, что указало на R-конфигурацию С-24 гликозида **4**, который представляет собой 3-О- α -L-рамнопиранозид-24,25-изопропилидендиокси-24R-циклоартан- $1\alpha, 3\beta, 7\beta$ -триол.

Цикломакрозид С (**8**), $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_9$. Данные спектра ЯМР ^1H соединения **8** позволяют отнести его к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C изучаемого соединения содержат также набор сигналов от одного моносахаридного остатка – α -L-рамнопиранозы.

Сравнение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C цикломакрозида С и цикломакрогенина В (**1**) показывает, что последний является генином гликозида **8**.

Присоединение α -L-рамнозы к атому С-3 определено на основании эффекта гликозилирования последнего, наблюдаемого в спектре ЯМР ^{13}C гликозида **8**, и по корреляционному пику

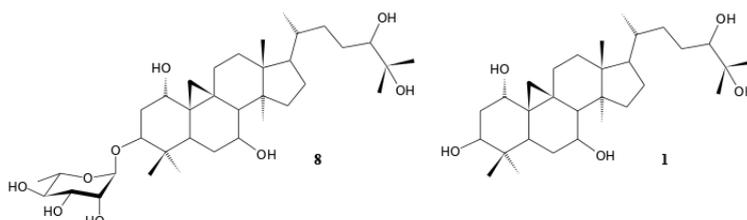


Рис. 4. Цикломакрозид С и цикломакрогенин В

Н-3 с аномерным углеродным атомом в спектре НМВС. Значит, цикломакрозид С имеет строение 3-О- α -L-рамнопиранозид-24R-циклоартан- $1\alpha, 3\beta, 7\beta, 24, 25$ -пентаола.

Цикломакрозид D (**9**), $\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{O}_{13}$. Рассмотрение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C нового гликозида **9**, позволило отнести изучаемый гликозид к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

Сопоставление показателей спектров ЯМР ^{13}C нового гликозида **9** и генина **1** свидетельствует о том, что цикломакрозид D является производным цикломакрогенина В.

Кислотным гидролизом цикломакрозида D с последующим анализом углеводной части гидролизата методом БХ обнаружили D-ксилозу и L-рамнозу, содержащиеся, судя по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C , в соотношении 1:1.

Ферментативный гидролиз цикломакрозида D желудочным соком виноградной улитки (*Helix pomatia*) образует прогенин, идентифицированный с цикломакрозидом С

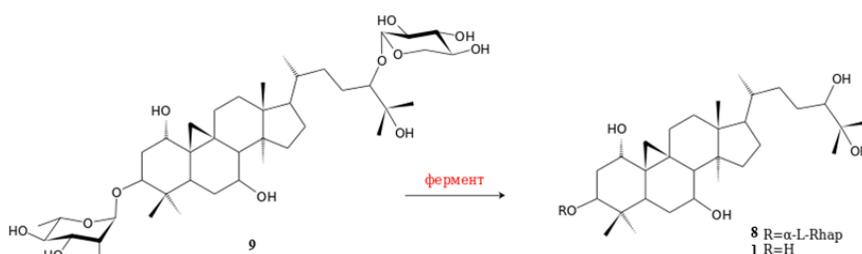


Рис. 5 Ферментативный гидролиз цикломакрозида D

(8). Этот факт, наряду с наблюдаемым эффектом гликозилирования атомов С-3, С-24 и данными спектра НМВС, указывает на присоединение L-рамнозы к генину по С-3, а D-ксилозы по С-24.

Таким образом, цикломакрозид D имеет строение 3-O- α -L-рамнопиранозид, 24-O- β -D-ксилопиранозид-24R-циклоартан-1 α ,3 β ,7 β ,24,25-пентаола.

Цикломакрозид В (10), $C_{45}H_{74}O_{15}$. Рассмотрение спектров ЯМР 1H и ^{13}C гликозида **10** позволяет отнести его к тритерпеноидам циклоартанового ряда, а также указывает на присутствие в составе цикломакрозида В α -L-рамнопиранозильного и β -D-ксилопиранозильного остатков.

Сравнительный анализ спектров ЯМР показывает, что и цикломакрозид В является гликозидом цикломакрогенина В, в котором гликозилированы атомы С-3 и С-24, а спектр НМВС свидетельствует о расположении 6-дезоксигексозы и пентозы при С-3 и С-24 соответственно.

В спектрах ЯМР 1H и ^{13}C гликозида **10** отмечены также сигналы от двух ацетильных групп. При гидролизе гликозида **10** щелочью образуется цикломакрозид D (**9**), что подтверждает вывод о локализации, размере оксидного

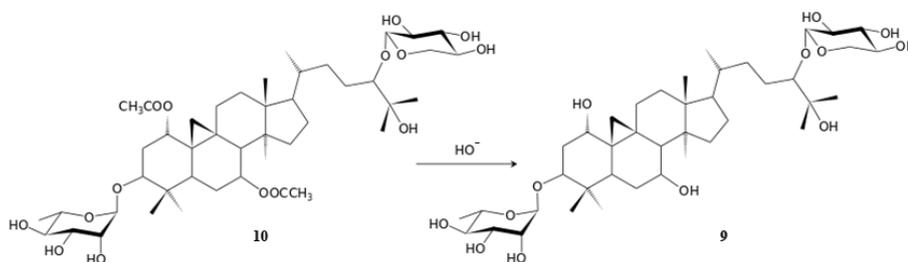


Рис. 6. Щелочной гидролиз цикломакрозида В.

кольца, конформации и конфигурации моносахаридных остатков.

Характер сигналов С-25, CH_3 -26 и CH_3 -27 указывает на то, что третичная гидроксильная группа свободна, т.е. в молекуле цикломакрозида В ацетилированы вторичные гидроксильные группы при С-1 и С-7. Этот вывод подтверждается также слабопольным смещением сигналов Н-1, Н-7, С-1, С-7 в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C цикломакрозида В по сравнению с таковыми в спектрах цикломакрозида D.

Таким образом, новый гликозид цикломакрозид В имеет строение 1,7-ди-O-ацетил,3-O- α -L-рамнопиранозид,24-O- β -D-ксилопиранозид-24R-циклоартан-1 α ,3 β ,7 β ,24,25-пентаола.

Цикломакрозид Е (11), $C_{46}H_{78}O_{17}$. Рассмотрение спектра ЯМР 1H нового соединения **11** свидетельствует о принадлежности изучаемого соединения к ряду циклоартановых тритерпеноидов и его гликозидной природе.

В углеводной части кислотного гидролизата гликозида **11** методом БХ в присутствии заведомых образцов и с учетом биогенетических соображений обнаружили D-ксилозу и L-рамнозу.

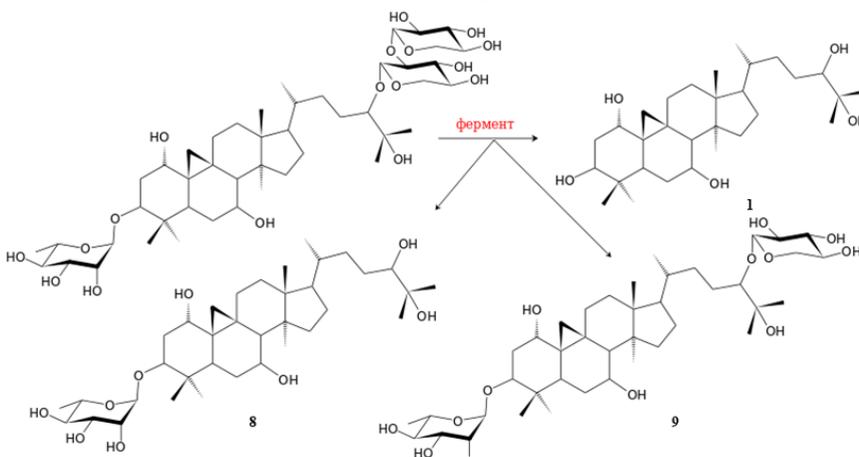


Рис. 7. Ферментативный гидролиз цикломакрозида Е

Детальное изучение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C указывает на то, что цикломакрозид Е содержит в качестве генина цикломарогенин В (1), гликозилированный по С-3 и С-24, а также D-ксилозу и L-рамнозу в соотношении 2:1.

Цикломакрозид Е гидролизован комплексным ферментом желудочного сока виноградной улитки (*Helix pomatia*). Из продуктов ферментализации изолировали цикломарогенин В (1) и два прогенина – цикломарозиды С (8) и D (9), что указывает на то, что L-рамноза и одна D-ксилоза присоединены к генину по С-3 и С-24 соответственно.

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^{13}C цикломарозидов D и E указывает на положение терминальной D-ксилозы у С-2 D-ксилозы при С-24.

Второй раздел второй главы посвящен циклоартановым тритерпеноидам *Astragalus taschkenticus*.

1.2 Циклоартановые гликозиды *Astragalus taschkenticus*.

Аскендозид Н (12), $\text{C}_{46}\text{H}_{78}\text{O}_{19}$. Рассмотрение спектра ЯМР ^1H аскендозид Н позволяет отнести аскендозид Н к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

Кислотный гидролиз гликозида 12 и последующий анализ углеводной части гидролизата методом БХ с учетом биогенетических соображений позволили идентифицировать

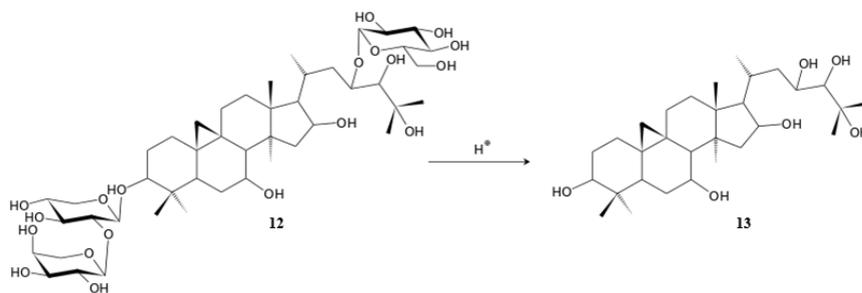


Рис. 8. Кислотный гидролиз аскендозид Н

D-ксилозу, D-глюкозу и L-арабинозу, находящихся, судя по спектру ЯМР ^{13}C , в соотношении 1:1:1.

Из генинной части продуктов кислотного гидролиза выделен генин, идентифицированный с циклоорбигенином С (13).

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^{13}C циклоорбигенина С и аскендозид Н показывает, что в молекуле последнего эффект гликозилирования испытывают атомы С-3 и С-23 генинной части, а также С-2 остатка D-ксилозы.

Разностный вариант эксперимента по измерению ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) позволил однозначно определить место локализации остатка D-глюкозы при С-23 и подтвердить вывод о присоединении D-ксилозы к С-3.

Таким образом, новый тритерпеновый гликозид аскендозид Н представляет собой 3-О-[(α -L-арабинопиранозил)(1 \rightarrow 2)- β -D-ксилопиранозид],23-О- β -D-глюкопиранозид-23R,24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,23,24,25-гексаол.

Аскендозид К (14), $\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{O}_{25}$. Рассмотрение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C гликозида 14 позволяет сделать вывод, что он относится к тритерпеноидам циклоартанового ряда.

Кислотный гидролиз изучаемого гликозида приводит к получению генина, идентифицированного с циклоорбигенином С (13). БХ углеводной части продуктов кислотного гидролиза указывает на присутствие в составе гликозида D-ксилозы, D-глюкозы, D-глюкуроновой кислоты и L-арабинозы, находящихся, судя по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C , в соотношении 1:1:1:1.

Ступенчатый кислотный гидролиз аскендозид К приводит к получению циклоорбигенина С и прогенинов 15-17. Прогенин 15 на основании спектров

ЯМР ^1H и ^{13}C , отождествлен с циклоорбикозидом D.

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^{13}C аскендозидов К, циклоорбигенина С и прогенинов **15-17** свидетельствует о том, что аскендозид К является бисдесмозидным гликозидом, центрами гликозилирования которого являются С-3 и С-23. Получение циклоорбикозида D в качестве прогенина определяет местонахождение остатка D-ксилозы при С-3 и тем самым подтверждает вывод о том, что С-3 является одним из центров гликозилирования. Положение D-ксилозы при С-3 подтверждено экспериментом по измерению ЯЭО.

Сопоставление спектров ЯМР ^{13}C аскендозидов К и циклоорбикозида D указывает на то, что остаток D-ксилозы в молекуле аскендозидов К гликозилирован.

Прогенин **16** содержит D-глюкозу и D-глюкуроновую кислоту, т.е. остаток L-арабинозы находится при С-2 остатка D-ксилозы, что подтверждается экспериментом по измерению ЯЭО.

Для выяснения структуры углеводной цепи при С-23 также проведены эксперименты по измерению ЯЭО, показавшие, что остаток D-глюкозы присо-

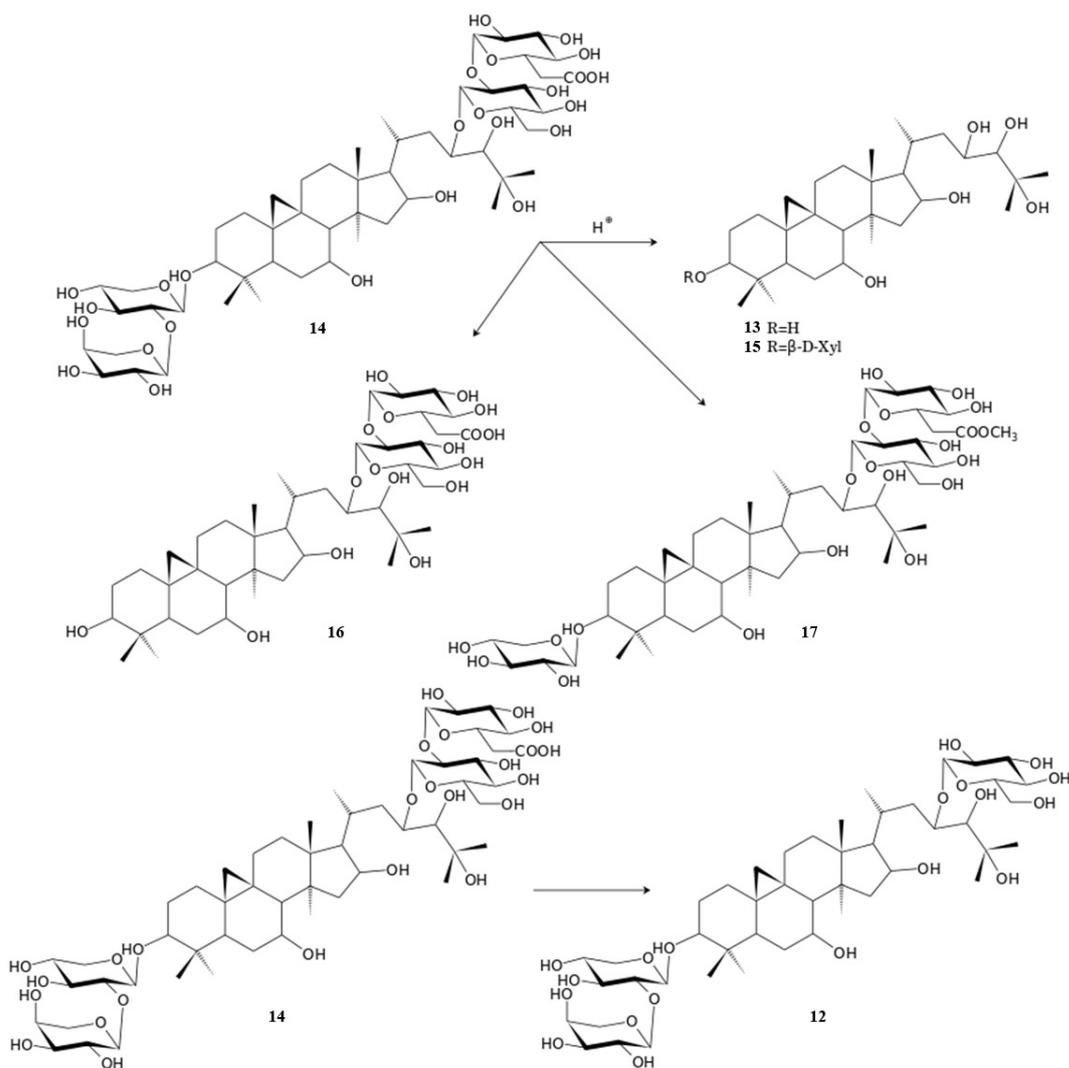


Рис. 9. Кислотный и ферментативный гидролиз аскендозидов К

единен к С-23 непосредственно, а остаток D-глюкуроновой кислоты является терминальным моносахаридом. Этот вывод и структура углеводной цепи при С-3 находят подтверждение в получении аскендозидов Н (**12**) из аскендозидов К

вследствие ферментативного гидролиза последнего.

Место присоединения D-глюкуроновой кислоты следует из сопоставления спектров ЯМР ^{13}C аскендозидов Н и К: D-глюкуроновая кислота присоединена к D-глюкозе по С-2. Это находит своё подтверждение в разностном спектре ЯМР ^1H аскендозида К, снятом при облучении аномерного протона остатка D-глюкуроновой кислоты.

Аскендозид К представляет собой 3-O-[(α -L-арабинопиранозил)(1 \rightarrow 2)- β -D-ксилопиранозид],23-O-[(β -D-глюкуронопиранозил)(1 \rightarrow 2)- β -D-глюкопиранозид]-23R,24R-циклоартан-3 β ,6 α ,16 β ,23,24,25-гексаол.

Третья глава «Химическая трансформация циклоартанов» посвящена химическим трансформациям ряда циклоартанов.

2.1.1 Частичный синтез циклоадсургенина

Исходя из циклосиверсигенина **18** осуществлен частичный синтез циклоадсургенина **25** – природного циклоартанового тритерпеноида, выделенного из *Astragalus adsurgens*, представляющего собой 3,16-дикетопроизводное циклосиверсигенина. Проведена химическая корреляция структур этих тритерпеноидов.

Циклосиверсигенин **18** ацелирован уксусным ангидридом в пиридине с получением преимущественно 3,6-диацетата циклосиверсигенина (**19**), омыленного метанольным раствором KHSO_3 при комнатной температуре. Из продуктов реакции наряду с соединениями **20** и **21**, выделено незначительное количество циклосиверсигенина. Рассмотрение ИК-, масс-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров показывает, что продукты **20** и **21** представляют собой соответственно 3- и 6-моноацетат циклосиверсигенина.

Щелочной гидролиз моноацетата **22** привел к получению продуктов **25-27**. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данные ИК- и масс-спектров соединения **25** определяют его как циклоадсургенин.

Из спектра ЯМР ^{13}C продукта **27** следует, что двойная связь в молекуле продукта **27** находится при С-17-С-20 и тетрагидрофурановый цикл раскрылся.

Рассмотрение спектров ЯМР ^1H кетонов **26** и **27** указывает на то, что эти соединения являются геометрическими изомерами, отличающимися конфигурацией заместителей у атома С-20.

Кетон **26** представляет собой 17E,24S-циклоарт-17-ен-6 α ,24,25-триол-3,16-дион, а кетон **27** – 17Z,24S-циклоарт-17-ен-6 α ,24,25-триол-3,16-дион.

2.1.2 Частичный синтез циклоасалгенина

Осуществлен частичный синтез циклоасалгенина (**30**), выделенного из *Astragalus zahlbruckneri* в Турции и описаного без названия (для удобства назван цикло-

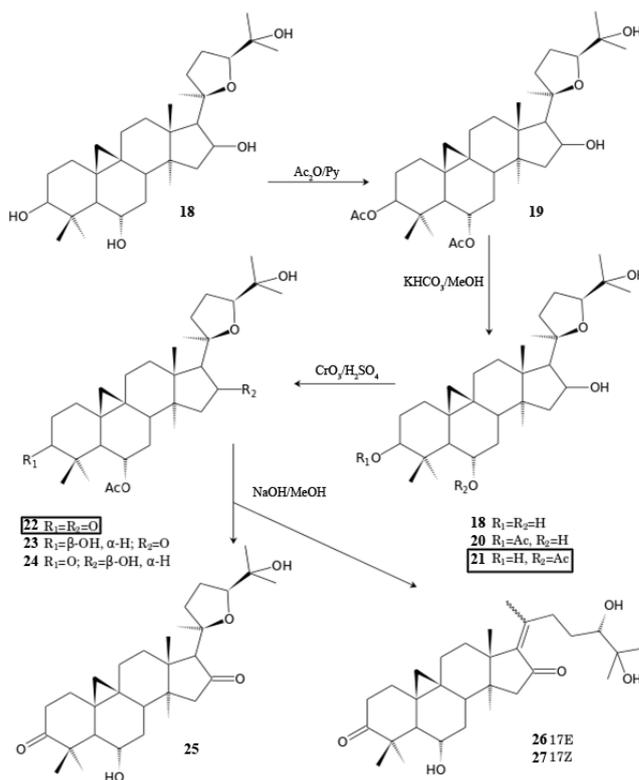


Рис. 10. Частичный синтез циклоадсургенина

асалгенином). Согласно химической структуре, циклоасалгенин представляет собой 16-кетопроизводное циклосиверсигенина, поэтому циклоасалгенин был синтезирован, исходя из циклосиверсигенина **18**.

Циклосиверсигенин ацелирован уксусным ангидридом в пиридине. Из продуктов реакции изолированы 3,6-диацетат (**19**), 6-моноацетат (**21**) и 3-моноацетат (**20**) циклосиверсигенина.

Для создания кетофункции при С-16 диацетат **19** окислен по Джонсу с получением кетона **28**. Для снятия защитных групп диацетат кетона **28** был гидролизован щелочью. Из продуктов гидролиза выделены кетоны **29** и **30**.

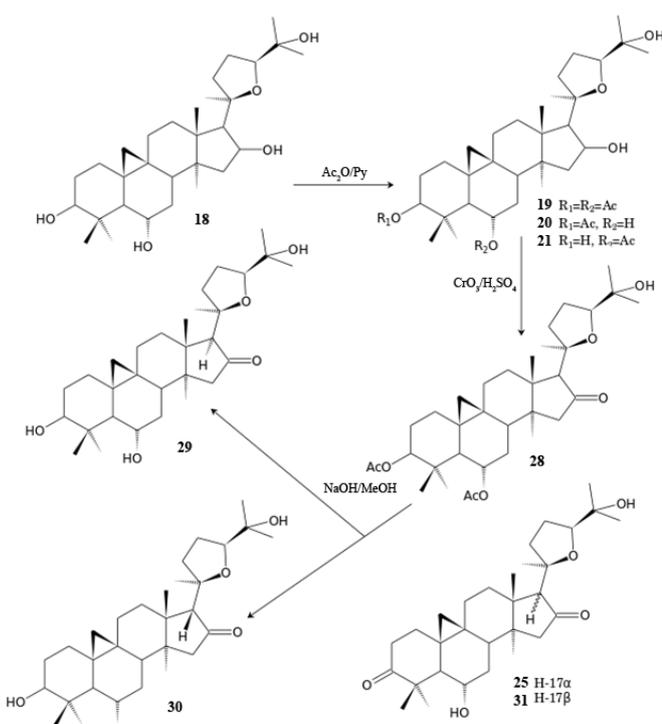


Рис. 11. Частичный синтез циклоасалгенина

Показатели спектров ЯМР ^1H , ^{13}C кетона **29** позволили идентифицировать последний с циклоасалгенином.

Данные спектров ЯМР ^{13}C позволяют предположить, что атом С-17 имеет противоположные конфигурации в кетонах **29** и **30**. Обращение конфигурации атома С-17, очевидно, произошло по механизму кето-енольной таутомерии на стадии щелочного гидролиза. Следовательно, кетон **30** является 17-эпимером циклоасалгенина и имеет структуру 20R,24S-эпокси-17-эпи-циклоартан-3 β ,6 α ,25-триол-16-она, отображаемую формулой **30**.

Эпимеризация по С-17 в химии циклоартановых тритерпеноидов наблюдалась впервые, поэтому была проведена эпимеризация другого 16-кетоциклоартана – циклоадсургенина (**25**). Обработка циклоадсургенина метанольным раствором гидроксида натрия в условиях, идентичных с условиями получения продукта **30**, привела к образованию продукта **31**. Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов **30** и **31** указывает на то, что кетон **31** представляет собой 20R,24S-эпокси-17-эпи-циклоартан-6 α ,25-диол-3,16-дион, т.е. 17-эпи-циклоадсургенин.

2.1.3 Синтез лактона циклосиверсигенина

Создание γ -лактонной боковой цепи показало усиление положительно-инотропного действия лактона циклосиверсиозида F по сравнению с исходным гликозидом. В связи с этим представляет интерес лактон самого циклосиверсигенина, который и был синтезирован в три стадии, исходя из циклосиверсигенина.

Циклосиверсигенин (**18**) был ацелирован уксусным ангидридом в пиридине. Разделение продуктов реакции колоночной хроматографией привело к получению ранее описанных тетра-(**32**), три-(**33**), ди-(**19**) ацетатов циклосиверсигенина, которые идентифицированы непосредственным сравнением с заведо-

мыми образцами. Для создания лактонного кольца в боковой цепи триацетат циклосиверсигенина (**33**) был окислен реактивом Джонса. Продукт окисления **34** представляет собой 3,6,16-триацетат лактона циклосиверсигенина, о чем свидетельствуют спектры ЯМР ^1H и ^{13}C последнего.

Таким образом, в три стадии синтезирован лактон циклосиверсигенина, представляющий собой 20R-25-норциклоартан-3 β ,6 α ,16 β -триол-20,24-олид.

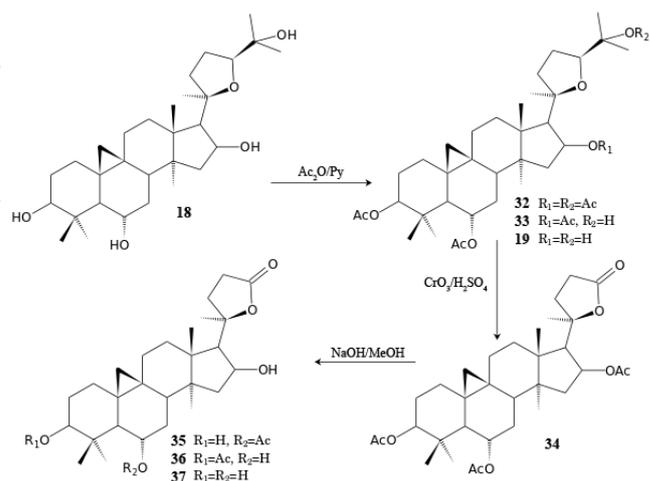


Рис. 12. Синтез лактона циклосиверсигенина

2.2 Синтезы на основе циклоорбикозида А

Циклоорбикозид А (**38**) является главным по содержанию гликозидом растения *Astragalus orbiculatus* и обладает интерферониндуцирующим действием. Продолжено исследование по химической модификации генинной части циклоорбикозида А с сохранением углеводной составляющей. Для этого синтезированы соответствующим образом защищенные синтоны. В качестве защиты вторичных гидроксильных групп использовано их ацелирование.

Ацелирование циклоорбикозида А уксусным ангидридом в пиридине привело к получению смеси ацетатов **39-42**, разделенной хроматографированием на колонке. Рассмотрение спектров ЯМР ^1H и ^{13}C продукта **39** указывает на то, что этот продукт представляет собой тетраацетат циклоорбикозида А, описанный ранее. Поскольку тетраацетат **39** является ключевым соединением в предпринятых химических трансформациях циклоорбикозида А, был разработан оптимальный способ его получения, который позволяет количественно переводить исходный гликозид **38** в тетраацетат **39**.

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C определяют продукт **40** как 3',4',7-триацетат циклоорбикозида А, продукт **41** как 2',3',4'-триацетат циклоорбикозида А, а продукт **42** как 3',4'-диацетат циклоорбикозида А.

С целью создания кетофункции при С-7 циклоорбикозида А ацетат **41** окислен по Джонсу и получено кетопроизводное **43**. Спектральные данные определяют продукт **43** как 3-О- β -D-(2',3',4'-три-О-ацетил)-ксилопиранозид-(23R,24S)-16 β ,23;16 α ,24-диэпоксициклоартан-3 β ,25-диол-7-он.

Щелочной гидролиз продукта **43** приводит к получению кетогликозида **45**. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C последнего отсутствуют сигналы ацетильных групп, т.е. продукт **45** представляет собой 7-дегидроциклоорбикозид А.

Частичным щелочным гидролизом тетраацетата **39** получен 7-моноацетат циклоорбикозида А **44** с количественным выходом.

Для элиминирования молекулы воды, включающей третичную гидроксильную группу при С-25, к тетраацетату **39** в пиридине прилили бензолсульфохлорид и оставили при комнатной температуре на 12 ч. После чего из реакционной смеси

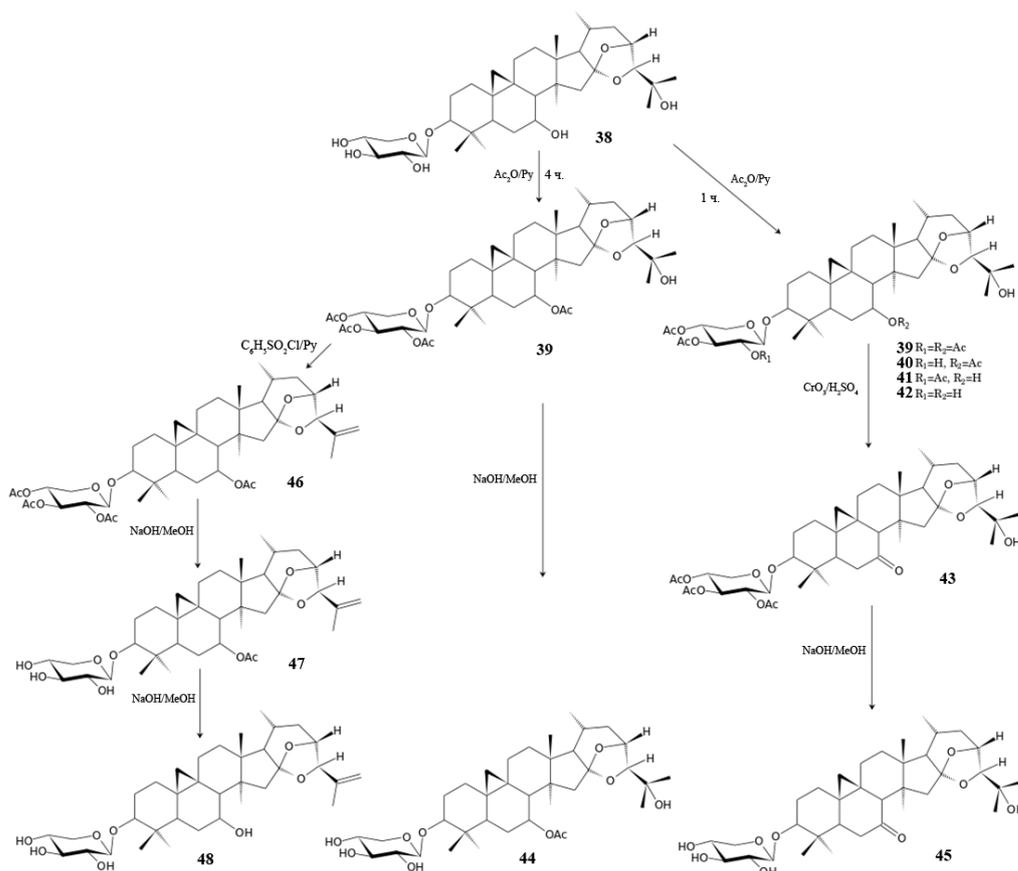


Рис. 13. Синтезы на основе циклоорбикозида А

получили индивидуальный продукт **46**, определенный согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C как перацетат 3-О-β-D-ксилопиранозид-(23R,24S)-16β,23;16α,24-диэпоксциклоарт-25(26)-ен-3β,7β-диола.

Частичное омыление перацетата **46** с количественным выходом образует продукт **47**, представляющий собой 7-моноацетат 3-О-β-D-ксилопиранозид-(23R,24S)-16β,23;16α,24-диэпоксциклоарт-25(26)-ен-3β,7β-диола.

Дальнейший щелочной гидролиз моноацетата **47** привел к образованию продукта **48**. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C этого продукта, показывающие отсутствие ацетильной группы, определяют его как 3-О-β-D-ксилопиранозид-(23R,24S)-16β,23;16α,24-диэпоксциклоарт-25(26)-ен-3β,7β-диола.

2.3 Синтезы на основе циклоалпиозида D и циклоалтигенина D

Циклоатрановые гликозиды, содержащие в различной степени ацетилированный остаток β-D-ксилопиранозы при С-3 генина, обладают рядом биологических активностей.

В связи с этим, проведена следующая трансформация, где в качестве исходного вещества использован циклоалпиозид D (**49**), который является основным по содержанию гликозидом растения *Astragalus alopecurus*.

На первом этапе исследования производилось ацетилирование циклоалпиозида D уксусным ангидридом в пиридине в течение полутора часов при температуре около 13°C. В результате получено 4 продукта (**50-53**).

Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C позволяют однозначно определить продукт **50** как 2',3',4',7-тетраацетат циклоалпиозида D, продукт **51** как 2',3',4'-триацетат циклоалпиозида D, продукт **52** как 3',4'-диацетат циклоалпиозида D, а продукт **53**

как 3'-моноацетат циклоалпиозида D.

Для получения в преобладающем количестве пентаацетата **55**, являющегося ключевым продуктом для дальнейшей трансформации, реакция проведена при 16°C в течение 16 суток. В результате наряду с двумя сопутствующими продуктами **50** и **54** удалось получить

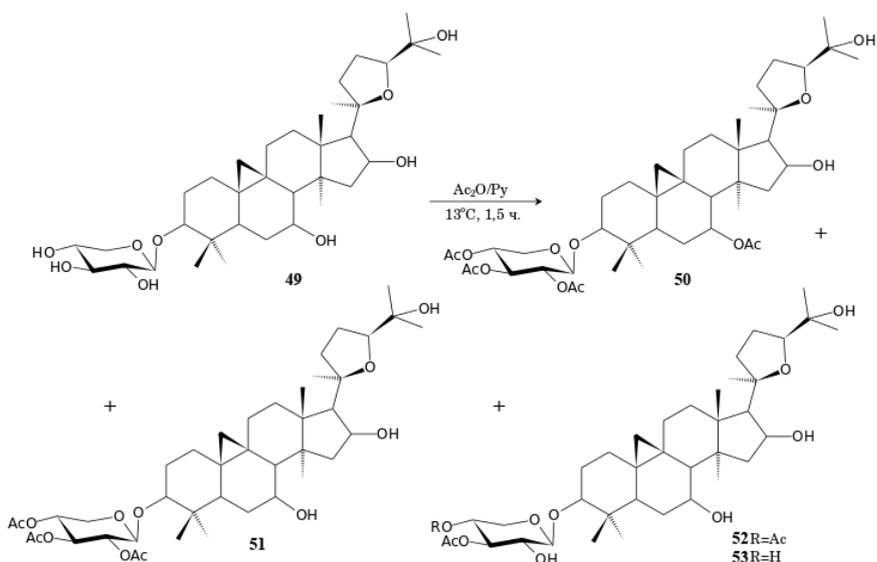


Рис. 14. Ацелирование циклоалпиозида D

необходимый пентаацетат **55** в подавляющем количестве. Строение выделенных веществ также подтверждено спектроскопией ЯМР: продукт **54** представляет собой

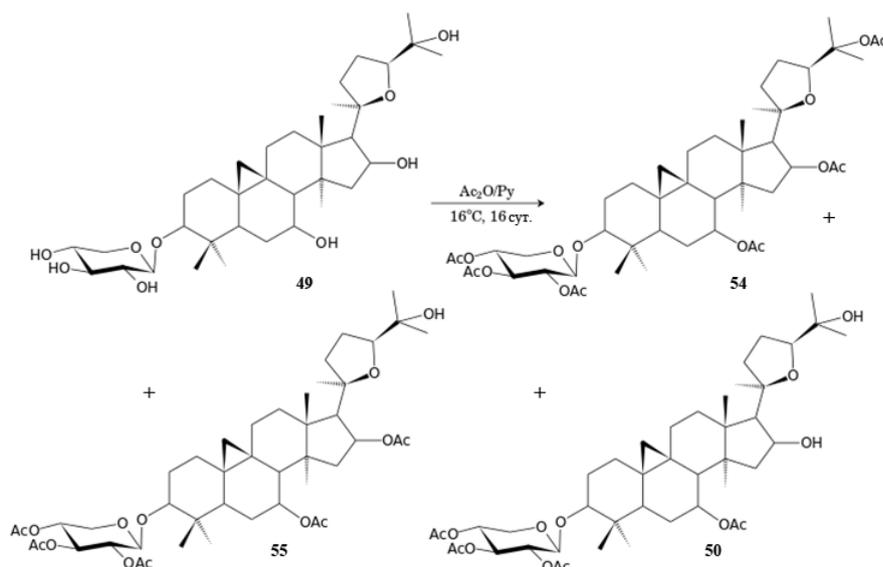


Рис. 15. Получение пентаацетата циклоалпиозида D

перацетат циклоалпиозида D, а продукт **55** – 2',3',4',7,16-пентаацетат циклоалпиозида D.

Другое направление химической трансформации циклоалпиозида D – получение лактона циклоалпиозида D. Получение аналогичного лактона из циклосивер-

сиозида F, существенно усиливало кардиотоническую активность исходного вещества.

Для создания лактона в боковой цепи пентаацетат **55** окислили реактивом Джонса и получили пентаацетат лактона **56**. Щелочной гидролиз продукта **56** с последующим подкислением приводит к образованию целевого продукта **57**. Строение обоих соединений (**56**, **57**) доказано на основании данных ИК- и ЯМР спектроскопии.

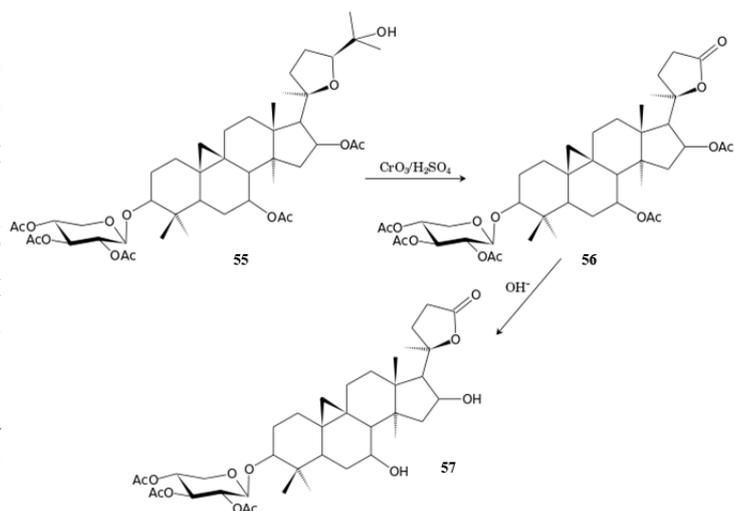


Рис. 16. Синтез лактона циклоалпиозида D

Полученные данные определяют лактон **57** как 3-О-β-D-ксилопиранозид-20R-25-норциклоартан-3β,7β,16β-триол-20,24-олид.

Следующее направление исследований отличается тем, что в этом случае структурный фрагмент циклоартановых тритерпеноидов циклопропановый цикл вовлечен в трансформацию. Предметом исследования послужил циклоалпигенин D (**58**), являющийся генином циклоалпиозида D. Взаимодействие циклоалпигенина D с бензолсульфохлоридом в пиридине приводит к образованию диненасыщенного тритерпеноида **59**.

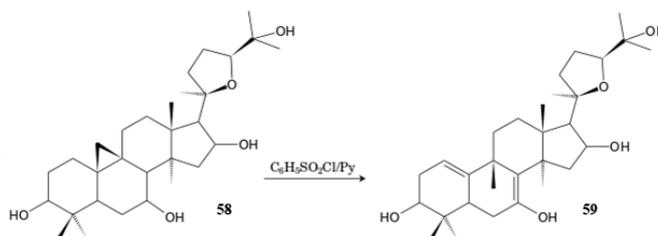


Рис. 17. Получение *abeo*-ланостадиена из циклоалпигенина В

Данные спектров ЯМР ^1H указывают на то, что раскрылась С-10 – С-19-связь и образовался *abeo*-ланостадиен **59**, имеющий строение 20R,24S-эпокси-19(10→9)-*abeo*-ланоста-1(10),7-диен-3β,16β,25-триола.

3.4. О биологической активности синтезированных соединений

Фармакологическая активность двух синтезированных соединений (**44** и **47**) исследована в лаборатории фармакологии Института химии растительных веществ АН РУз (А.В.Царук, З.А.Хушбактова, В.Н.Сыров).

Проводилась оценка синтетических, природных циклоартановых тритерпеноидов и гликозидов в качестве потенциальных кардиопротекторных средств.

Синтетические гликозиды **44** и **47** по рассматриваемым показателям превосходят исходный гликозид – циклоорбикозид А (**38**), и сопоставимы с циклосиверсиозидом F, кардиопротектором метаболического типа действия.

Цитотоксическая активность соединений **38**, **44**, **46-51**, **57**, **59** изучена старшим научным сотрудником лаборатории химии гликозидов ИХРВ АН РУз кандидатом химических наук Н.З. Мамадалиевой *in vitro* на различных линиях раковых клеток в Университете Тосканы (Италия).

Предварительные исследования *in vitro* показали, что соединения **47**, **48** и **59** обнаруживают умеренную цитотоксичность на клетках *P3X* и *HeLa*. Соединения **38**, **44**, **46**, **50**, **51**, **57** были неактивными в отношении рассматриваемых клеток. В этой связи интересен в первую очередь вопрос соотношения структура-активность.

В четвертой главе «Методы исследования и характеристика циклоартанов» описаны приборы, материалы и реактивы, методики извлечения, разделения, структурного анализа и химической трансформации циклоартанов. Далее приведены выводы, список использованной литературы и приложение.

ВЫВОДЫ

1. Изучен состав растения *Astragalus macropus*. Выделено **10** компонентов данного растения, из которых **7** являются новыми; из изученного ранее *Astragalus taschkendicus* выделено два новых гликозида.

2. Проведена химическая корреляция циклосиверсигенина, с циклоадсургенином и циклоасалгенином. Осуществлён частичный синтез лактона циклосиверсигенина.

3. Проведены синтезы на основе преобладающего гликозида *Astragalus orbiculatus* Ledeb. – циклоорбикозида А, основного гликозида *Astragalus alopecurus* Pall. – циклоалпиозида D, и его генина – циклоалпигенина D. Из циклоорбикозида А синтезировано 10 соединений, 9 из которых описываются впервые. Из циклоалпиозида D и его генина синтезировано 9 новых соединений.

4. Разработан новый подход к раскрытию 9,19-трехчленного цикла, который позволяет получить тритерпеноиды с углеродным скелетом 19(10→9)-*abeo*-ланостана.

5. Фармакологические исследования показали, что 7-моноацетат циклоорбикозида А (44) и его 25,26-дегидрат 47 обладают кардиопротекторным действием, сопоставим с таковым известного кардиопротектора циклосиверсиозида F. Разработаны эффективные способы синтеза этих веществ. Предварительные исследования *in vitro* показали, что производные 7-моноацетат 25,26-дегидрата циклоорбикозида А (47), 25,26-дегидрат циклоорбикозида А (48) и 19(10→9)-*abeo*-ланостадиен 59 обнаруживают заметно выраженную цитотоксичность в отношении раковых клеток *P3X* и *HeLa* в сравнении с исходными соединениями.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF THE BIOORGANIC
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ISAEV ISA MAGOMED OGLY

**NEW STRUCTURES AND CHEMICAL TRANSFORMATION OF THE
CYCLOARTANES OF GENUS *ASTRAGALUS* PLANTS**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

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

Tashkent - 2019

The title of 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 B2018.4.PhD/K80

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.biochem.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziyo.net).

| | |
|-------------------------------|--|
| Scientific supervisor: | Agzamova Manzura PhD in chemistry |
| Official opponents: | Salimov Bakhodir doctor of sciences in chemistry Babaev Bakhrom doctor of sciences in chemistry |
| Leading organisation | Tashkent Pharmaceutical Institute |

The defense of the dissertation will take place on «__» _____ 2019 year ____ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63)., e-mail: shsha@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «__» _____ 2019.
(protocol at the register No _____ dated «__» _____ 2019).

Sh. Salikhov

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., academician

Sh. Shomurotov

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

M. Gafurov

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is to study cycloartane triterpenoids and glycosides from *Astragalus macropus* Bunge and *Astragalus taschkendicus* Bunge plants, as well as to study the features of chemical transformation for cycloartanes.

The objects of research work are the plants *Astragalus macropus* Bunge and *Astragalus taschkendicus* Bunge, cyclosiversigenin, cycloorbicoside A, cycloalpicinin D and cycloalpioside D.

The scientific novelty of the research work is as follows:

- the structure of seven new compounds isolated from the plant *Astragalus macropus* Bunge and two new glycosides from the plant *Astragalus taschkendicus* Bunge was determined;
- a chemical correlation was made between the structures of cycloartane methyl steroids cyclosiversterigen and cycloadsurgenin/cycloasalgenin;
- the mechanism of configuration reversal – epimerization over C-17 of cycloartane – was first described and confirmed;
- synthesis of lactone of cyclosiversicinin;
- 18 new synthetic derivatives were obtained based on cyclorbicoside A, cycloalpicinin D and cycloalpioside D;
- a new approach to the disclosure of the 9,19-three-membered cycle was developed.

Implementation of the research results. For the first time, cycloartane compounds of the *Astragalus macropus* Bunge plant, as well as new glycosides from *Astragalus taschkendicus* Bunge were studied. A total 12 compounds of these plants were identified, including 9 new ones. The structure of new natural compounds – cyclomacrogenin B, secomacrogenin B, cyclomacrosides A, B, C, D, E, askendosides H, K has been established. New ways of transformation of a number of cycloartane compounds have been developed, which make it possible to obtain derivatives interesting both as synthons and as biologically active compounds. The biological properties of the obtained derivatives are investigated. Pharmacological studies have shown that the synthesized 7-monoacetate of cyclorbicoside A and its 25,26-dehydrate have a cardioprotective effect comparable to that of the known cardioprotector cyclosiversioside F. Effective methods for the synthesis of these substances have been developed. Preliminary *in vitro* studies showed that the derivatives cycloboricoside A-25,26-dehydrate 7-monoacetate, 25,26-cycloorbicoside A and 19(10→9)-abeo-lanostadiene showed marked cytotoxicity against the cancer cells *P3X* and *HeLa* in comparison with the initial compounds.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices. The text of the thesis consists of 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть, I part)

1. Iskenderov D. A., Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXVII. Cyclomacrogenin B, a new cycloartane triterpenoid // Chemistry of natural compounds. – 2008. – Т. 44. – №. 5. – С. 621-624. (02.00.00. №1).

2. Isaev I. M., Iskenderov D. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXVIII. Chemical transformation of cycloartanes. VI. Partial synthesis of cycloadsurgenina // Chemistry of natural compounds. – 2008. – Т. 44. – №. 6. – С. 732-737. (02.00.00. №1).

3. Iskenderov D. A., Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXIX. Structure of cyclomacroside C // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Т. 45. – №. 1. – С. 132-134. (02.00.00. №1).

4. Iskenderov D. A., Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXX. Cyclomacroside D, a new bisdesmoside // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Т. 45. – №. 1. – С. 55-58. (02.00.00. №1).

5. Isaev I. M., Iskenderov D. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXI. Chemical transformation of cycloartanes. VII. Synthesis of cyclosiversigenin lactone // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Т. 45. – №. 3. – С. 381-384. (02.00.00. №1).

6. Iskenderov D. A., Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXII. Cyclomacroside B, a new glycoside // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Т. 45. – №. 4. – С. 511. (02.00.00. №1).

7. Iskenderov D. A., Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXIII. Structure of cyclomacroside A // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Т. 45. – №. 5. – С. 656. (02.00.00. №1).

8. Isaev I. M., Iskenderov D. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides and their genins from *Astragalus*. LXXXIV. Secomacrogenin B, a new 9, 10-seco-cycloartane // Chemistry of natural compounds. – 2010. – Т. 46. – №. 1. – С. 36-38. (02.00.00. №1).

9. Iskenderov D. A., Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXV. Structure of cyclomacroside E // Chemistry of natural compounds. – 2010. – Т. 46. – №. 2. – С. 250-253. (02.00.00. №1).

10. Isaev I. M., Agzamova M. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXVI. Chemical transformation of cycloartanes. VIII. Syntheses based on cycloorbicoside A // Chemistry of natural compounds. – 2010. – Т. 46. – №.

3. – С. 400-406. (02.00.00. №1).

11. Isaev I. M., Iskenderov D. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXVII. Chemical transformation of cycloartanes. IX. Partial synthesis of cycloasagenin // Chemistry of natural compounds. – 2010. – Т. 46. – №. 3. – С. 407-411. (02.00.00. №1).

12. Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. LXXXIX. Askendoside H from *Astragalus taschkenticus* // Chemistry of Natural Compounds. – 2011. – Т. 47. – №. 3. – С. 411. (02.00.00. №1).

13. Isaev I. M., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. XC. Askendoside K from *Astragalus taschkenticus* // Chemistry of natural compounds. – 2011. – Т. 47. – №. 4. – С. 587. (02.00.00. №1).

14. Isaev I. M., Agzamova M. A., Isaev M. I. Triterpene glycosides from *Astragalus* and their genins. XCI. Chemical transformation of cycloartanes. X. Syntheses based on cycloalpioside D and cycloalpigениn D // Chemistry of natural compounds. – 2012. – Т. 47. – №. 6. – С. 947-954. (02.00.00. №1).

II бўлим (II часть, II part)

1. Iskenderov D.A., Isaev I.M., Isaev M.I. Syntheses on the basis of cyclosiversigenin. // Proceedings of 1st International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients. – Xinjiang, China, July 25-27, 2008. – P. 209.

2. Iskenderov D.A., Isaev I.M., Isaev M.I. Chemical constituents of *Astragalus macropus*. // Abstracts of 8th International Symposium on the Natural Compounds. – Eskishehir, Turkey, June 15-17, 2009. – P.155.

3. Исаев И.М., Искендеров Д.А., Исаев М.И. Частичный синтез циклоасалгенина. // Актуальные проблемы химии природных соединений (Сборник тезисов) – Ташкент, Узбекистан, 2009. – С. 153.

4. Isaev I.M., Iskenderov D.A., Agzamova M.A., Isaev M.I. Chemical Transformation of Cycloartane Triterpenoids // Book of Abstracts of 2nd Annual Russian – Korean Conference «Current issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology». – Novosibirsk, Russia, March 15-18, 2010. – P. 73.

5. Исаев И.М. Химическая трансформация циклоалпигенина D и циклоалпиозида D // Программа и тезисы докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. – Ташкент, Узбекистан, 17 марта 2011. – С. 11.

6. Isaev I.M., Isaev M.I. Cycloartane Triterpenoids and Glycosides of *Astragalus taschkenticus* // Scientific conference “Current Topics in Organic Chemistry” Book of Abstracts. – Novosibirsk, Russia, June 6-10, 2011. – P. 124.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.