

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

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**АДИЗОВ ШАҲОБИДДИН МУҲАММАДОВИЧ**

***VINCA ERECTA* ИНДОЛ АЛКАЛОИДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ  
ҲОСИЛАЛАРИНИ КРИСТАЛЛ ТУЗИЛИШИ**

**02.00.04 – Физик кимё**

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

**Тошкент-2020**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори(PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси  
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)  
по химическим наукам  
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)  
on chemical sciences**

**Адизов Шахобиддин Мухаммадович**

*Vinca erecta* индол алкалоидлари ва уларнинг ҳосилаларини кристалл тузилиши.....3

**Адизов Шахобиддин Мухаммадович**

Кристаллическая структура индольных алкалоидов *Vinca erecta* и их производных..... 21

**Adizov Shakhobiddin Muhammadovich**

The crystal structure of indole alkaloids from *Vinca erecta* and their derivatives  
.....39

**Эълон қилинган нашрлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....42

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

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**АДИЗОВ ШАҲОБИДДИН МУҲАММАДОВИЧ**

***VINCA ERECTA* ИНДОЛ АЛКАЛОИДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ  
ҲОСИЛАЛАРИНИ КРИСТАЛЛ ТУЗИЛИШИ**

**02.00.04 – Физик кимё**

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

**Тошкент-2020**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/К35 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Ўсимлик Моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (ik-kimyo.nuu.uz) ва «ZiyoNET» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Ташходжаев Баходирходжа**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Кадирова Шахноза Абдухалиловна**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Ашуров Жамшид Менгнорович**  
кимё фанлари доктори

**Етақчи ташкилот:**

Умумий ва ноорганик кимё институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги DSc.03/30.12.2019.К.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «12» Июнь соат 10:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (998 71) 246-07-88; (998 71) 227-12-24, факс: (+998 71) 246-53-21, (998 71) 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№18 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (+99871)246-07-88; 227-12-24, факс: (+998 71) 246-53-21, 246-02-24).

Диссертация автореферати 2020 йил «05» Июнь куни тарқатилди.  
(2020 йил «05» Июн даги 1- рақамли реестр баённомаси).



**Х.Т. Шарипов**  
Илмий даражалар берувчи Илмий  
кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

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

**М.Г. Мухамедиев**  
Илмий даражалар берувчи Илмий  
кенгаш қошидаги илмий семинар  
раиси, к.ф.д., профессор

## КИРИШ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунёда молекуланинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар яъни функционал гуруҳларнинг фазовий жойлашишини, электрон силжиш, ички- ва молекулалараро таъсирлар характерларини билиш ҳар қандай моддани хоссаларини олдиндан айтиш, модданинг янги ҳосилаларини синтез қилиш усуларини излаб топишнинг асосий омилларидан бири ҳисобланади. Шунинг учун моддаларни кристаллда шаклланишини кўришга имкон берувчи рентген структуравий анализ (РСА) усули билан уларнинг тузилишини ўрганиш, конформацион таҳлил қилиш, бир ҳосиладан иккинчисига ўтганда молекула геометрияси ўзгаришини таҳлил қилиш алоҳида аҳамият касб этади.

Бутун дунёга хавф солиб турган вирусларнинг монокристаллари олиниб, монокристалларининг дифракция маълумотлари, замонавий рентген дифрактометрларда РСА усулида аниқланаётгани, фармакология ва тиббиёт соҳасида хизмат қилаётган олимларга ушбу вирусларга қарши препаратлар тайёрлашда ёрдам бермоқда. Жаҳон ҳамжамияти Рентген кристаллография фанини XX асрнинг энг буюк инновацион ютуқларидан бири сифатида эътироф этиб, рентген кристаллография “сирли тилсимларни очиб берган фан” деб таъриф берган (x-ray crystallography the science that revealed the unrevealable). РСА усулида аниқланган молекулалар (CSD даги CIF-файли) замонавий молекуляр докинг ҳисоблашларда кенг қўлланилади.

Ўзбекистон шароитида ўсадиган *Vinca* туркумига кирувчи *Vinca erecta* (*Аросунасеае* оиласи) ўсимлиги индол алкалоидларга бой бўлиб, улар тиббиётда безгак, саратон ва юрак аритмияга қарши кенг қўлланилади. Республикамизни маҳаллий хомашёлар асосида тайёрланган дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош табиий ҳамда уларнинг синтез маҳсулотлари асосида препаратлар яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси<sup>1</sup> «Маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида, юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқаришни янада жадаллаштириш, сифат жихатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзгартиришга» қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада республикамизда индол алкалоидлари тиббиётда ва фармацевтика саноатларида кенг қўлланилганлиги сабабли, уларни тузилиши ҳақидаги маълумотларни батафсил аниқлашнинг замонавий, ишончли, экспресс усулларида ўрганиш ва базасини шакллантириш муҳим аҳамият эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чоратadbирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон фармон, 2020 йил 2-мартдаги «Илм,

маърифат ва рақамли иқтисодий ривожлантириш йили» ПФ-5953-сон Фармонига оид ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Кўпгина хорижий илмий марказларда индол алкалоидлари бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. *Vinca erecta* ўсимлиги индол алкалоидлари бўйича асосан П.Х. Юлдашев, В.М. Маликов ва шогирдлари тадқиқотлар олиб борган. Ушбу алкалоидларнинг фармакологик хусусиятлари проф. А.Г. Курмуков томонидан ўрганилиб, амалиётга тавсия этилган. Асосий индол алкалоидларини ўсимликдан ажратиш технологиясини ва тиббиётда тадбиқ қилишни акад. Арипов Х.Н. ва унинг шогирдлари томонидан амалга оширилган.

Кембридж кристаллографик базаси (2018 йил ноябрдаги v.1.20 версияси) маълумотларига кўра *V. erecta* ўсимлигида учрайдиган индол алкалоидларининг атиги 14 таси РСА усули билан аниқланган бўлиб, ўсимлик таркибидаги индол алкалоидларининг кристалл тузилиши кам ўрганилганлигидан далолат беради. Алкалоидларнинг сувда эрувчан моно-, бинар тузларининг кристалл тузилиши систематик умуман ўрганилган эмас. Шунинг учун Ўзбекистон иқлим шароитида ўсадиган *V. erecta* ўсимлиги таркибидаги асосий индол алкалоидларни рентген дифракцион усулларда кристалл тузилишини тадқиқ қилиш назарий ва амалий аҳамиятга эга.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф7-Т185 “Табиий бирикмалар стереокимёси, метаболизми, молекуляр дизайни ва биологик нишонлар билан ўзаро таъсир механизми” (2012-2016 йй.), КА-5-006 “Органик моддалар физик-кимёвий хоссалари бўйича дата-центр информацион системани яратиш” (2015-2017 йй.) ва ВА-ФА-Ф-6-010 “Табиий бирикмаларда гетероатомлар: молекулалараро таъсирлашув, рецепторли фарқлашув, фармакофорлар” (2017-2020 йй.) фундаментал ва амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** *Vinca erecta* асосий индол алкалоидлари ва ҳосилалари синтези, уларнинг монокристалларини олиш, физик-кимёвий хоссаларини, кристалл тузилишини ва стереокимёвий параметрларини аниқлашдан иборат.

#### **Тадқиқот вазифалари:**

*V. erecta* ўсимлиги асосий индол алкалоидлари ва уларнинг ҳосилаларини монокристалларини олишда физик-кимёвий таъсирларни аниқлаш;

индол алкалоидларнинг ҳосилаларини олиш ва кристалл структура ҳақидаги дифракция маълумотларини йиғиш;

дифракция маълумотлари асосида кристалл структураларни WinGX, Olex, XP, SHELXS, SHELXL программаларида аниқлаш;

кристаллардаги молекулаларнинг конформацион ҳамда таутомер ҳолатларини ва ички-, молекулалараро таъсирлар табиатини Mercury, ORTEP, PLATON, программалари ёрдамида таҳлил қилиш;

Кристалларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида *V. erecta* ўсимлиги асосий индол алкалоидлари ва уларнинг асос, солват ва туз комплекслари танланди.

**Тадқиқотнинг предмети** *Vinca erecta* ўсимлиги индол алкалоидларини, уларнинг кристалл тузилишини ва физик-кимёвий хоссасини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари** этиб экстракция усули, юпка қатламли хроматография (ЮКХ), рентген структуравий дифракцион усул, Кембридж структуралар маълумотлари базаси (CSD), моддалар структурасини WinGX, Olex, Mercury, ORTEP, PLATON, XP, SHELXS, SHELXL программаларида аниқлаш усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор рентген структуравий анализ таҳлили натижасида 31 та модданинг кристалл сингониялари: триклин, моноклин, тригонал, орторомбик, гексоганал бўлиши аниқланган;

кристалл структуралардаги молекулаларнинг геометрияси, конформацияси ҳамда ички ва молекулалараро таъсир характерлари асосланган;

индолин қатори алкалоидларидаги N1 ва N4 атомларининг тетраэдрик гибридланган ҳолати кўш тузлар ҳосил бўлиши, ушбу қатор алкалоидларининг турли алкил галогенидлар билан реакцияга киришиши ва  $\alpha$ -метилениндолин, индол, индоленин, 2-оксиндолин қатори алкалоидларидан фарқ қилиши аниқланган;

кристалл тузилиши ўрганилган 12-гидрокси-, 12-метоксинорфлуорокурарин N4-метилат асослари цвиттер ион шаклда бўлиши ва 12-гидроксинофлуорокурарин N4-метилат асоси димер молекулаларнинг олтинчи тартибли айланма симметрия ўқи  $b_5$  бўйлаб таҳлили натижасида кристаллда ячейканинг  $c$  ўқи бўйлаб ҳажми  $1277 \text{ \AA}^3$  бўлган канал типидagi бўшлиқ ҳосил қилиши асосланган;

( $\pm$ )-винкадифформин асоси ва (-)-винкадифформин йод метилат молекуляр тузилиши азот атоми инверцияси ҳисобига фарқ қилиши аниқланган;

оксоиндолин ядросини уч ҳалқага нисбатан йўналишини характерловчи (C8-C7-C6-C5 атомлар) торсион бурчаги майдинда, изомайдинда ва винеринда C/D/E мос равишда транс- ва цис ҳолатда бирикканлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

индол алкалоидларни экстракция йўли билан ажратиб олишнинг оптимал шароитлари ишлаб чиқилган;

рентген дифракцияон усулга мос бўлган монокристалл танлаш ва олиш шароитлари аниқланган;

31 та алкалоиднинг кристалл тузилиши ва физик-кимёвий хоссалари аниқланган;

кристалл структуралардаги молекулаларнинг геометрияси, конформацион таҳлили, ички- ва молекулалараро таъсири характерлари таҳлил қилинган;

алкалоидларнинг фармакологик ва токсикологик тадқиқотлар учун қулай бўлган сувда эрувчан формаларини олиш усули ишлаб чиқилган;

кристалл тузилиши янги бўлган индол алкалоидларнинг молекуляр ва кристалл тузилиши ҳақидаги маълумотлардан дунё олимлари ва мутахассислари фойдаланишига имконият берувчи CCDC (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd>) базага депозит қилинган;

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** олинган моддаларнинг тузилиши кимёвий моддаларнинг структурасини аниқлашнинг абсолют усули ҳисобланган PCA ёрдамида аниқланганлиги ва олинган натижаларни нуфузли халқаро журналларда мақола бўлиб чоп этилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, индол алкалоидлари ва уларнинг ҳосилаларини монокристалларини олиш, ички- ва молекулалараро таъсирлар аниқлаш, конформацияларининг ўзига хос хусусиятларини замонавий рентген дифракцион усулда аниқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти 31 та модданинг кристалл тузилишига оид маълумотларни CSDга депозит қилингани (CIF-файли), дунёда олимлар ва мутахассислар учун моддаларнинг физик-кимёвий характеристикаларини топишда муҳим бўлиб, тадқиқот натижалари физик кимё, биоорганик кимё, фармацевтик кимё ва органик кристаллкимёнинг муаммоларини ечишда дастлабки назарий манбалар сифатида ҳамда замонавий молекуляр докинг ҳисоблашларда ҳам CIF-файли муҳим ҳисобланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** *Vinca erecta* ўсимлиги таркибидаги индол алкалоидлар ва уларнинг ҳосилаларини кристалл тузилиши бўйича олинган илмий натижалар асосида:

31 та индол алкалоидларнинг рентген тузилиш таҳлили натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC номерлари 1960952, 1897936, 1897669, 1897666, 1897662, 1897661, 1575996, 1575989, 1575984, 1575983, 1575400, 1501274, 1501273, 1501272, 1501271, 1454633, 1453209, 1447824, 1438788, 1438781, 1438706, 1438703, 1041541, 1038564, 978766, 978764, 978760, 978579, 978578, 978577, 978576, 978575, 928723, 928724, 961853, 928725, 1454636 ва 1454645). Натижада индол

алкалоидларининг физик-кимёвий ва геометрик параметрларини аниқлаш имконини берган;

индолин,  $\alpha$ -метилениндолин ва оксиндол алклоидларнинг кристалл тузилишидан олинган маълумотларидан ФА-Ф7-Т185 рақамли “Табиий бирикмалар стереокимёси, метаболизми, молекуляр дизайни ва биологик нишонлар билан ўзаро таъсир механизми” ва ВА-ФА-Ф-6-010 рақамли “Табиий бирикмаларда гетероатомлар: молекулалараро таъсирлашув, рецепторли фарқлашув, фармакофорлар” мазусидаги фундаментал лойиҳаларда индолин,  $\alpha$ -метилениндолин ва оксиндол алклоидларнинг кристалл тузилишларидан фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 28 декабрдаги 4/1255-3376-сон маълумотномаси). Натижада ишлаб чиқилган усул структура-активлик бўйича препаратлар яратиш имконини берган;

РСА ёрдамида аниқланган кристаллографик маълумотларидан КА-5-006 рақамли “Органик моддалар физик-кимёвий хоссалари бўйича дата-центр информацион системани яратиш” мавзусидаги амалий лойиҳасида янги бирикмаларнинг стереокимёси ва молекуляр тузилишини таҳлил қилишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 28 декабрдаги 4/1255-3376-сон маълумотномаси). Натижада органик моддаларнинг дата-центр информацион системани яратиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 2 та Республика ва 5 та халқаро конференцияда ва 1 та IUCr-2017 нинг 24-Конгрессида маъруза кўринишида баён этилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «*V. erecta* индол алкалоидлари тузилиши» деб номланган **биринчи бобида** мавзу бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётларда ўрганилган индол алкалоидларнинг кристалл тузилишига оид маълумотлар таҳлили келтирилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва

илмий таҳлилий хулосалар чиқарилган ва улар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «*Vinca erecta* индол алкалоидлари ва уларнинг ҳосилаларини кристалл тузилиши» деб номланган иккинчи бобида молекуланинг тузилиши ҳақидаги маълумотлар яъни функционал гуруҳларнинг фазовий жойлашиши, электрон силжиш, ички- ва молекулалараро таъсирлар характерларини билиш, конформацион таҳлил қилиш, бир ҳосиладан иккинчисига ўтганда молекула геометрияси ўзгаришининг таҳлили натижалари келтирилган.

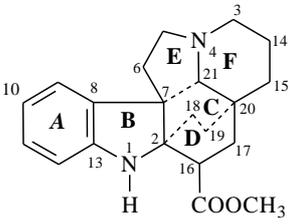
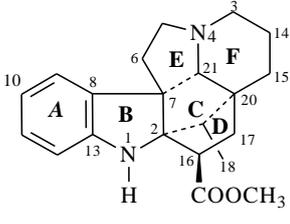
#### *Vinca erecta* индол алкалоидлари ва уларнинг ҳосилалари

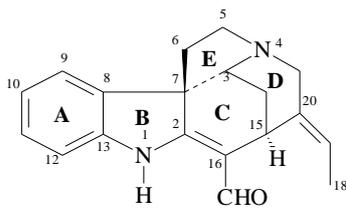
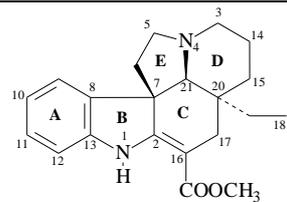
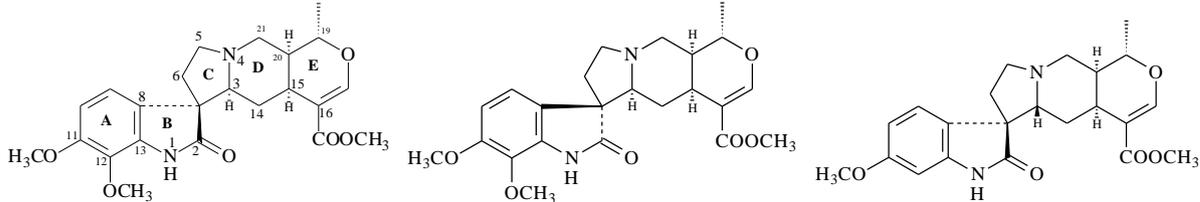
Тадқиқ қилган моддалар Ўзбекистоннинг тоғли ҳудудларида табиий шароитда ўсадиган *Vinca erecta* ўсимлиги ер устки ва илдиз қисмларида учрайдиган индол алкалоидлари ҳамда уларнинг ҳосилаларидир. Ушбу бирикмалар индол ҳалқасидаги беш аъзоли гетероҳалқа атрофида кўш боғнинг жойлашиш ўрнига қараб индолин (1-15),  $\alpha$ -метилениндолин (16-28) ҳамда индол ядросидаги гетероҳалқага карбонил (C=O) гуруҳининг боғланишига қараб 2-Оксиндолин (29-31) алкалоидларига бўлинади.

Кристалл тузилиши ўрганилган индол алкалоидларидан копсинин (1), копсинилам (6), псевдокопсинин (7), норфлуорокурарин (16), 12-гидроксинорфлуорокурарин (17), винкадифформин (25), 5-оксовинкадифформин (27), эрвинцинин (28), майдин (29), изомайдин (30), винерин (31) *V. erecta* ўсимлигидан ажратилган. Ўсимликдан ажратилган алкалоидларнинг кимёвий ҳосилалари 2-5, 8-10, 11-15, 18-24, 26 синтез қилинди ва уларнинг кристаллдаги тузилиши ўрганилди.

. Кристалл тузилиши ўрганилган барча моддаларнинг РСА маълумотлари ЎЗР ФА акад. С. Юнусов номидаги ЎМКИ Тадқиқотларнинг физикавий услублари лабораториясида аниқланди ва таҳлил қилинди.

#### 2.1-жадвал. РСА услуби билан ўрганилган моддалар кимёвий формуласи ва тривиал номланиши (синонимлари)

Индолин қатори	
 <p>Копсинин</p>	<p>(1) Копсинин моногидрат            (2) Копсинин монохлорид            (3) Копсинин дихлорид дигидрат            (4) Копсинин дибромид            (5) Копсинин динитрат            (6) Копсинилам            (11) N4-йодметилат копсинин            (12) N1-ацетил копсинин            (13) N1-ацетил-N4-йодметилат копсинин</p>
 <p>Псевдокопсинин</p>	<p>(7) Псевдокопсинин            (8) Псевдокопсинин монобромид моногидрат            (9) Псевдокопсинин монохлорид моногидрат            (10) Псевдокопсинин дихлорид            (14) N4-йодметилат псевдокопсинин            (15) N4-йодэтилат псевдокопсинин</p>

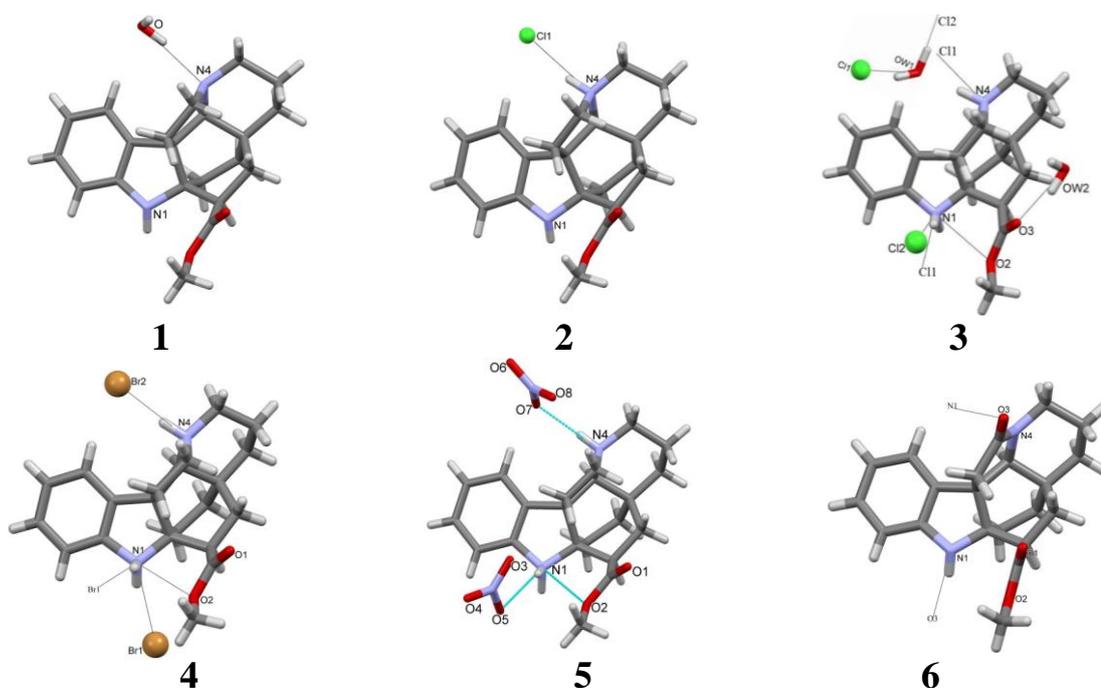
<b><math>\alpha</math>-Метилениндолин қатори</b>	
 <p>Норфлуорокурарин</p>	<p>(16) Норфлуорокурарин (винканин) этанол сольват  (17) 12-гидроксиноर्फлуорокурарин (винканидин)  (18) 12-гидрокси норфлуорокурарин гидрохлорид моногидрат  (19) 12-гидроксиноर्फлуорокурарин N4-хлорметилат  (20) 12-гидроксиноर्फлуорокурарин N4-йодметилат  (21) 12-гидроксиноर्फлуорокурарин N4-метилат • 2.5H<sub>2</sub>O  (22) 12-метоксиноर्फлуорокурарин (винканицин) хлорметилат  (23) 12-метоксиноर्फлуорокурарин йодметилат  (24) 12-метоксиноर्फлуорокурарин N4-метилат</p>
 <p>(-)-Винкадифформин</p>	<p>(25) (<math>\pm</math>)-Винкадифформин (Эрвамин)  (26) (-)-Винкадифформин йод метилат  (27) 5-Оксовинкадифформин (Эрвинидинин)  (28) 11-Метокси-5-оксо-винкадифформин (Эрвинцинин)</p>
<b>2-Оксиндолин қатори</b>	
 <p>(29) Майдин (гербавинин). (30) Изомайдин (гербавин) (31) Винерин</p>	

*Копсинин ва унинг тузлари, копсицилам алкалоидларининг кристалл тузилиши*

*Vinca erecta* ўсимлигининг ер устки қисмида кўп миқдорда копсинин (1) ва кам миқдорда копсицилам (6) алкалоидлари мавжуд.

Алкалоид 1 молекуласидаги NH-гурухи ва N4 атоми фаол реакция марказлар ҳисобланади. Алкалоид 1 молекуласидаги NH-гурухи орқали нитрат, хлорид ва бромид кислоталар билан сувда эрувчан бирикмалари 2-5 олинди ва уларнинг фазовий тузилиши ўрганилди.

Копсинин ва копсицилам, ҳамда копсинин тузлари 2-5 молекулаларининг кўриниши 1-расмда келтирилган (индол ядроси текислиги проекциясида). Структуралар 1 ва 2-5, 6 да индол ядроси ясси ( $\pm 0.027 \text{ \AA}$  аниқликда), B ҳалқа эса C2 $\beta$ -конверт шаклида. Ҳамма структураларда C ва D ҳалқалари бироз бузилган ванна, F гетероцикли эса кресло конформациясига эга эканлиги аниқланди. Бирикма 6 молекуласида E ҳалқа деярли ясси ( $\pm 0.052 \text{ \AA}$ ). Лекин бошқа 1, 2-4 индолинларда N4 атом  $sp^3$ -гибрид ҳолида бўлиб, E-ҳалқа 4 $\alpha$ -конверт конформацияга қабул қилади.



1-расм. Кристалл структураларнинг 1-6 фазовий тузилиши  
(кристалл асимметрик қисми, Н-боғи узук чизикчалар билан кўрсатилган)

Н атомларининг N1 азот атомидаги координацияси таҳлили **1**, **2** ва **6** да  $sp^3$ -гибридланганлигидан далолат беради (ички валент бурчаклар йиғиндиси ўртача  $336.6^\circ$ ). Структурада алкалоиднинг N4 азот атоми протонланган. **3-5** да PCA усулидаги “электрон зичликнинг фарқли синтездан” топилган иккита водород атомидан биттаси N1 азот атомида, иккинчиси эса N4 азот атомида эканлиги аниқланган. Ушбу тузларда  $^+NH_2$ -гуруҳи ва метоксикарбонил гуруҳи кислород атоми ўртасида ички молекуляр Н-боғланиш кузатилади. Бундай боғ **1**, **6** (асослар) ва **2** (туз) структураларида кузатилмайди.

Кристалл **3** копсинин дихлорид дигидратдир. Кристалл ячеяка асимметрик қисми протонланган икки катион (N1 ва N4 атомлари), икки  $Cl^-$  анионлари ва икки сув молекуласидан иборат. Кристаллда ҳар бир  $Cl^-$  иони бир вақтда учта водород атоми билан Н-боғ ҳосил қилган. Cl1 иони N1Н-, N4Н-гуруҳи ва биринчи сув молекуласи водород атомлари билан, Cl2 иони эса N1Н-гуруҳининг бошқа водород атоми ва сув молекулалари билан Н-боғ ҳосил қилган.

Бром ионларидан бири протонланган N4 атомининг водороди билан фақат битта Н-боғ ҳосил қилган. Бошқа бром иони  $2_1$  симметрия бўйича  $b$  ўқи бўйлаб айлантрилиб N1Н2-гуруҳи Н атомлари билан молекулалараро Н-боғланиш ҳосил қилади.

Шундай қилиб индолин алкалоидларининг сув молекулалари бўлмаган кўштуз кристалларида молекулалараро Н-боғлар тизими ўхшашдир. N1 ва N4 атоми тетраэдрик гибридланган ҳолати кўш (ёки иккиламчи) тузлар ҳосил бўлишини осонлаштиради, бундай ҳолат индол ва индоленин алкалоидлари учун имкониятсиз.

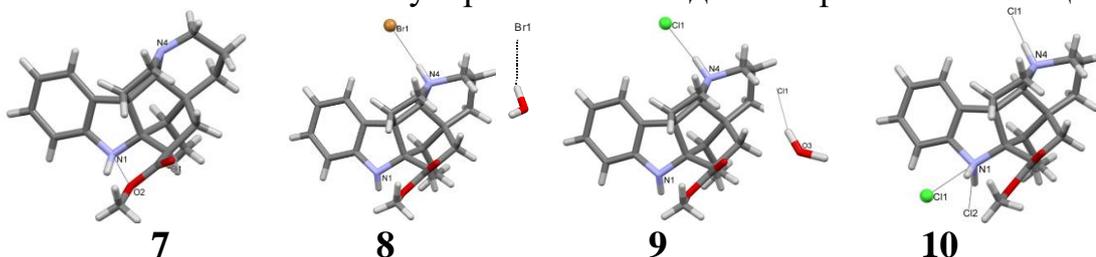
### Псевдокопсинин ва унинг тузлари

Индолин алкалоидлар қаторига мансуб псевдокопсинин (7) молекуласидаги N1 ва N4 атомлари бўлинмаган электронлар жуфти ҳисобига водород галогенидлар билан туз комплексларини (8-10) ҳосил қилади.

2-Расмда келтирилган асос 7 ва унинг тузларини (8-10) фазовий тузилиши индол ядроси текислиги проекциясида. Асосий олти ҳалқадан ташкил топган полициклик каркасда бешта хирал маркази мавжуд бўлиб 8-10 тузларнинг абсолют конфигурацияси Флэк параметри қийматлари асосида аниқланди: 2*R*, 7*R*, 16*R*, 20*R*. Ушбу туз катионларида N4 атоми протонланган ва *R*-конфигурациясига эга.

8-10 галоид тузларнинг молекуляр структураси (асосий циклларнинг конформацияси ва бирикиши) бир-бирларидан деярли фарқ қилмайди. 8-10 тузларида F гетероцикл твист-ванна конформациясига эга бўлса, асос 8-10 да буралган кресло конформациясига эга. Бундан ташқари, асос 7 даги E гетероцикли N4 $\alpha$ -конверт конформациясига, худди шу цикл 8-10 тузларида 5 $\beta$ -конверт конформациясига эга. Эҳтимол ушбу фарқ 8-10 тузларида N4 атоми протонланиши ва молекулалараро Н-боғларида иштирок этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (2-расмга қаранг).

Асос ва тузларда N1 атоми, тахмин қилганимиздек,  $sp^3$ -гибридланган, валент бурчакларининг йиғиндиси ўртача  $338(2)^0$  га тенг. Демак, N1 атоми осон инверсияланганидан водород атоми индол ядросининг текислигига нисбатан икки ёқлама жойлашиши мумкин. Асос 7 нинг молекуляр структурасида N1 даги Н атоми  $\beta$ -йўналишда жойлашган, бу эса ноодатийдир, чунки ўрганилган 8 ва 9 монотузларда, ҳамда ўхшаш асосларда – копсининда (1) ва копсинилам (6) Н  $\alpha$ -йўналишга эга. Асос 7 да N1 даги Н атомининг бундай  $\beta$ -кўринишда жойлашуви метоксикарбоксил гуруҳи эфир кислороди O2 нинг бўлинмаган электрон жуфти билан ички молекуляр Н-боғни шакллантиради. 8 ва 9 тузларида бу Н атом  $\alpha$ -йўналган бўлиб фақатгина молекулалараро Н-боғларда иштирок этади. Иккиламчи 7 тузида бир вақтнинг ўзида N1Н-гуруҳи ва N4 азот атоми протонланади ва улардаги NH<sub>2</sub>-гуруҳидаги водород атоми метоксикарбоксил гуруҳи кислороднинг эфир атоми билан ички молекуляр Н-боғланишда иштирок этиши аниқланди.



2-расм. 7 - 10 кристаллардаги молекулаларнинг фазовий тузилиши (Н-боғлари оддий чизикчалар билан кўрсатилган)

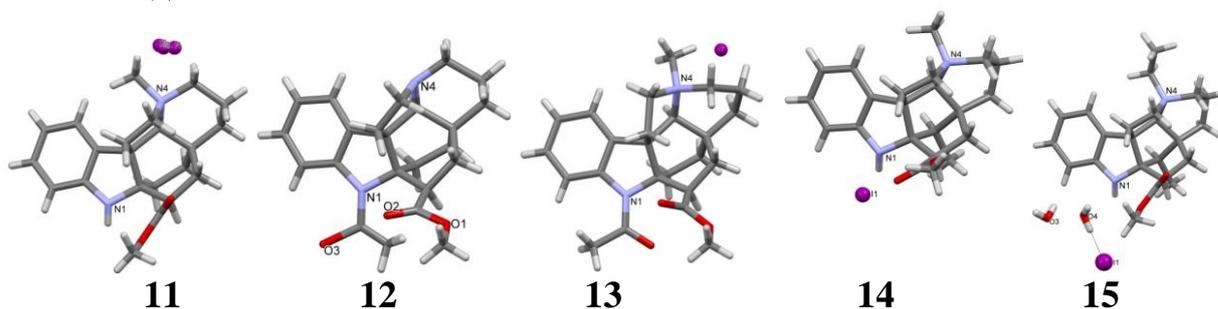
Копсинин ва псевдокопсинин кўш тузларида NH-гуруҳи водороди билан метоксикарбонил гуруҳининг эфир кислороди ўртасида ички молекуляр Н-боғи ҳосил бўлади, бу эса алкалоидларнинг асос ва моно тузларида кузатилмайди.

Копсинин, псевдокопсининларнинг азот атомлари бўйича олинган ҳосилалари Копсининда –N1H-гурухи ва N4 атоми, псевдокопсининдаги каби фаол реакция марказлар ҳисобланади.

РСА методи билан қуйидаги ҳосилалар тузилиши аниқланди: N4-йодметилат копсинин (**11**), N1-ацетил копсинин (**12**), N1-ацетил-N4-йодметилат копсинин (**13**), N4-йодметилат псевдокопсинин (**14**), N4-йодэтилат псевдокопсинин (**15**) (3-расм).

Олинган **12** ва **13** бирикмаларда N1 атом  $sp^2$ -гибридланган, валент бурчаклари йиғиндиси ўртача  $358.0^\circ$ , бунга азот атоми N1 нинг бўлинмаган эркин электрон жуфти карбонил гурухи  $\pi$ -электронлари билан туташуви сабаб бўлади. Азот N1 атомининг ўринбосарлари бўлмаган **11**, **14** ва **15** бирикмаларида эса  $sp^3$ -гибридизацияланиши кузатилади. Ушбу тўртламчи тузларда Н атомининг  $\alpha$ -йўналишда бўлиши, унинг C16 атомидаги карбоксил гурухининг кислородлари билан ичкимолекуляр Н-боғ ҳосил қилаолмаслигини кўрсатади. Бу ҳолатда **14** ва **15** структураларда Н атомлари галоид иони билан  $\Gamma\dots^+H-N1$  типидagi водород боғлар ҳосил қилишда иштирок этиши аниқланди.

Индолин алкалоидларида N1 азот атомининг тетраэдрик гибридланиши N1-ацетил ҳосилалар олинишини қулайлаштиради, ва аксинча индол ҳамда  $\alpha$ -метилениндолин алкалоидларида ушбу реакциянинг эҳтимоллиги камлиги исботланди.



3-расм. Копсининг ва псевдокопсинин ҳосилаларининг фазовий тузилишлари (**11** структурада иод иони учта тартибсизланган ўринларда кўрсатилган).

Кристалл **11-13** ва **14**, **15** да индол ядроси  $\pm 0.037 \text{ \AA}$  аниқликда ясси, *B* ҳалқа эса  $2\alpha$ -конверт шаклга эга. Копсининнинг **11-13** ҳосилаларида *C* ва *D* олти аъзоли ҳалқалар (бицикло [3.3.1] нонан системасини ҳосил қилади) бузилган ванна (твист) конформациясига эга. Псевдокопсининнинг **14**, **15** ҳосилаларида эса бу ҳалқалар беш аъзоли бўлиб  $19\alpha$ -конверт конформациясига эга. Структураларда конформациянинг сезиларли ўзгариши фақат *E* ва *F* ҳалқаларда кузатилади. **11**, **12** ва **14**, **15** молекулаларда *E* беш аъзоли ҳалқа  $4\alpha$ -конверт шаклини олади, **11** молекулада эса бу ҳалқа  $6\alpha$ -конверт шаклига эга. **11**, **12** молекулаларда *F* олти аъзоли гетероҳалқа кресло конформациясига, **13**, **14**, **15** молекулаларда эса твист-ванна конформациясига эга. Конформацияларнинг бундай ўзгаришларини кристалл таҳлилиш кучсиз молекулалараро таъсирлашишлар

билан боғлаш мумкин, жумладан **12**, **15** молекулаларда *E* ва *F* ҳалқаларининг яқин стереокимёвий тевараги деярли бир хиллигини кўрсатди.

Шундай қилиб копсинин ва псевдокопсининнинг ацил- ва алкил-хосилаларида *E* ва *F* ҳалқалар нисбатан конформацион лабил (беқарор), чунки улар мустаҳкам каркасга учта “нуқта” (C7, C20 ва C21 атомлари) орқали боғланган. C16 атомида жойлашган метоксикарбонил гуруҳи эса полициклик каркасга нисбатан эркин айланади.

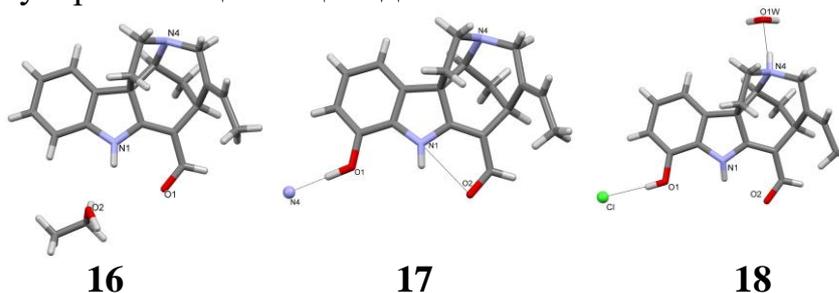
*α*-Метилениндолин норфлуорокурарин этанол сольвати

Кристалл **16** асимметрик қисми икки молекуладан ташкил топган бўлиб, алкалоид ва этанол молекулалари 1:1 нисбатда (4-расм). Кристалл **16** да алкалоид молекуласидаги карбонил гуруҳи N1Н томонига қараган. Шундан келиб чиққан ҳолда айтиш мумкинки, **16** молекуласида карбонил гуруҳи ва NH гуруҳи ички молекуляр N1—H...O1=C17 типидagi водород боғи ҳосил қилади. Унинг параметрлари куйидагича: масофалар N1...O1 2.785(4), H...O1 2.31(3) Å, ва бурчак N1—H...O1 115(3)°. Экзометилен гуруҳи C18-C19=C20-C21 фрагменти *транс* ҳолатда. Кристалл тузилишда қатнашаётган этанол (сольват) молекуласидаги гидроксил гуруҳи ва **16** нинг N1 ва N4 атомлари билан молекулалараро Н-боғи ҳосил қилишда иштирок этиши исботланди.

12-Гидроксинорфлуорокурарин ва унинг тузлари

*V. erecta* нинг ақуаммицин типидagi α-метилен қатори асосий алкалоидларидан 12-гидроксинорфлуорокурарин (**17**) РСА билан асос ҳолатида ўрганилди (5-расм). Молекуланинг абсолют конфигурацияси унинг сувда эрувчан тузлари: гидрохлориди (**18**) ва хлор- (**19**), йодметилатлари (**20**) мисолида РСА методи билан аниқланди.

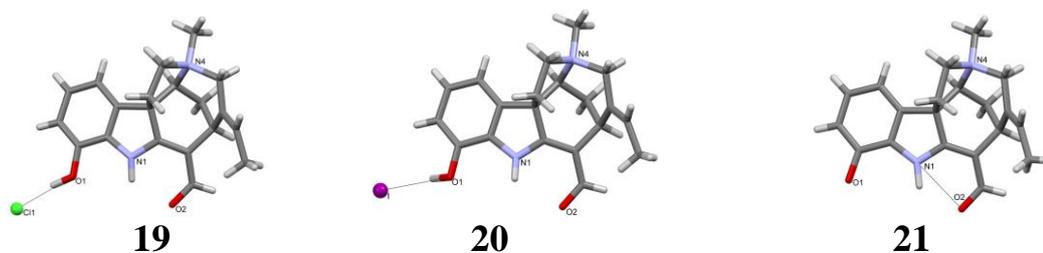
Молекулада ҳалқаларнинг уланиши ва уларнинг конформациялари норфлуорокураринда кузатилганидан фарқ қилмайди. Альдегид фрагментидаги карбонил гуруҳи **17** молекулада N1Н гуруҳи томонга қараган ва ичкимолекуляр Н-боғ ҳосил қилади.



4-Расм. **16**, **17** ва **18** ларнинг фазовий тузилиши

РСА натижасида **17** нинг моно тузи - гидрохлориди (**18**) кристаллида бир молекула сув борлиги, кристаллогидрат (моногидрат) эканлиги аниқланди. Молекуляр катионнинг асимметрик марказлари *3S*, *7R*, *15S* конфигурацияга эга. Катион **18** да ҳалқалар конформацияси ва уларнинг уланиши **16** ва **17** молекулаларининг турли кристалларида кузатилгани кабидир.

Структура **18** да карбонил гуруҳининг N1Н гуруҳига яқинлашиши кузатилиб, ички молекуляр N1-H...O2 Н-боғи ҳосил бўлишига қулайлик туғдиради. Кристалл **17** нинг тўртламчи тузлари **18** ва **19** ларнинг РСА натижасида олинган фазовий тузилишлари ўрганилди (5-расм).



5-Расм. 19, 20 ва 21 ларнинг тузилиши.

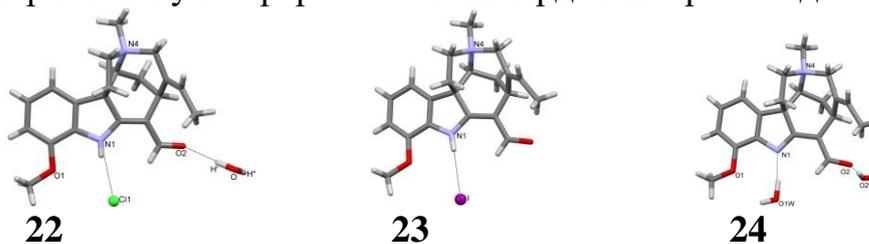
Кристалл 17 нинг тўртламчи асоси 21- бирикма, йодметилат (20) га ишқор (KOH) таъсир эттириб олинади. Тўртламчи асос 21 структурасининг таҳлили шуни кўрсатадики, ишқор молекуласи C12 атомдаги гидроксил гуруҳидан водородини тортиб олади, ва натижада алкалоид молекуласи цвиттер-ион шаклига ўтади.

Кристалл 24 нинг канал бўшлиғида бетартиб жойлашган сув молекулалари ( $2.5\text{H}_2\text{O}$ ) гидрофоб девори билан деярли таъсирлашмаслиги унинг сутка ичида бузилиб кетишига сабабчидир.

#### 12-Метоксинорфлуорокурарин ва унинг тузлари

V. *erecta*  $\alpha$ -метилениндолин қатори алкалоиди - 12-метоксинорфлуорокурарин алкалоиди ва унинг азот (N4) атомини алкиллаш натижасида олинган моддалар тузилиши ўрганилди. РСА усули билан 12-метоксинорфлуорокурариннинг  $\text{CH}_3\text{Cl}$  (22),  $\text{CH}_3\text{I}$  (23) билан ҳосил қилган сувда эрувчан тўртламчи тузлари, шунингдек унинг (23 ни NaOH билан ишлов бериб олинган) тўртламчи асосининг (24) кристалл тузилиши аниқланди (6-расм).

Кристалл 22 да молекуляр катион хирал марказларининг абсолют конфигурациялари қуйидагича: 3*S*, 7*R*, 15*S*. Алкалоиднинг N4 азот атоми метилланиши туфайли бу атом ҳам 4*S* конфигурацияли хирал марказга айланади. Алкалоид молекуласида ҳалқалар конформациялари 16 да амалга оширилганларидан фарқ қилмайди: индол ядроси ясси, C ҳалқа бузилган ванна, D-ҳалқа идеал ванна, беш аъзоли E ҳалқа конверт конформацияларига эга. Амино-алдегид фрагментида валент боғлар узунлигининг қабул қилинган қийматлардан фарқ қилиши N1 азот атоми бўлинмаган эркин электронларининг қўшбоғлар (C2=C16 ва C=O)  $\pi$ -электронлари билан туташув ҳосил қилишини кўрсатади. Бирикма 22 норфлуорокурарини ва унинг оддий тузларидан фарқли равишда ичкимолекуляр Н-боғланиш кузатишмайди. Карбонил гуруҳининг бундай ориентацияси норфлуорокурариннинг тўртламчи тузлари хлор- ва йодметилатларида ҳам кузатишган бўлиб, бунда N4 атоми метил гуруҳи билан тўсилиб, фақат NH ва C=O гуруҳлари молекулалараро боғланишларда иштирок этади.



6-Расм. 22 – 24 ларнинг фазовий тузилиши

Кристалл **22** хлор аниони N1H-гурухи ва сув молекуласининг водород атоми билан яқинлашади, бу эса ўз навбатида донор гуруҳларининг стерик итарилишига ва карбонил гуруҳини тескари - ёйилган ориентацияланишига мажбур қилади.

Кейинги тўртламчи туз **23** кристаллида халқалар конформацияси, уланиши, карбонил гуруҳининг ориентацияси ва абсолют конфигурация бирикма **22** молекуласида кузатилган структурадан фарқ қилмайди. Кристаллда ягона молекулалараро Н-боғланиш N1H-гурухи водород атоми ва йод аниони ўртасида кузатилади.

Тўртламчи асос **24** бирикма **20** га ишқор билан ишлов берилганида ҳосил бўлади. Ушбу тўртламчи асоснинг кристалл тузилиши таҳлилидан маълум бўлдики, молекулага ишқор таъсири натижасида N1H гуруҳидан протон тортиб олинади ва алкалоид молекуласи цвиттер ионга айланади. Бироқ индол ядроси ва атрофидаги валент боғлари геометриясининг таҳлили шуни кўрсатадики, **24** кристалли молекуласида N1-C2 оддий боғ қисқариб (1.327(7) Å) қўшбоғ ҳолатига яқинлашган, ҳар хил тип валент боғларининг узунликлари C2=C16 (1.403(8) Å) ва C16-C17 (1.399(9) Å) деярли бир хил ва C17=O қўшбоғи (1.256(7) Å) узайган.

Шундай қилиб, норфлуорокурарин ва унинг 12-гидрокси ва 12-метокси ҳосилаларининг тўртламчи асоси ҳар хил цвиттер ион формаларини қабул қилади. Норфлуорокурарин ва 12-метоксинорфлуорокурариннинг тўртламчи асосида “шартли” енол форма кузатилади. Уларда N4 фаол марказ метил гуруҳи билан тўсилиб, карбонил ва N1H гуруҳлар ўзаро ёйилган ҳолатда бўлади ва ичкимолекуляр Н-боғи кузатилмайди.

*Аспидосперма типидagi α-метилениндолин алкалоидлари кристалл тузилиши*

Ўрганилган α-метилениндолин алкалоиди (±)-винкадифформин (**25**) рацемат ҳолда *V. minor* дан ажратиб олинган бўлиб, рацематнинг энантиомери (-)-винкадифформин ва унинг 5-оксо аналоглари эрвинидинин (**27**) ва эрвинцинин (**28**) *V. erecta* дан ажратилган.

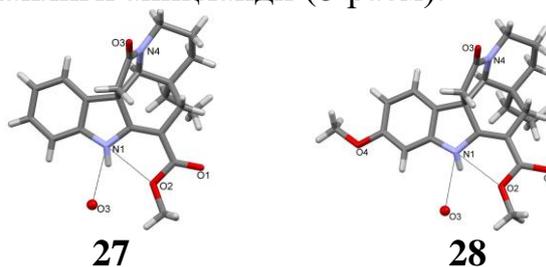
Агар эътибор берсак, CCDC маълумотларига кўра асос ҳолидаги (-)-винкадифформинда  $sp^3$ -гибридланган N4 атомининг бўлинмаган эркин электрон жуфти β-томонга йўналган, яъни азот атоми N4 шартли S конфигурацияда.

Шундан келиб чиққан ҳолда, винкадифформиннинг туз ҳосил қилиш жараёнида тетраэдрик тузилишли N4 азот атоми стереокимёвий ўзгаришлари аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Ҳолбуки, N4 азот атомининг β-йўналишда туз ҳосил қилиши (протонланиши ёки метилланиши) стерик жиҳатдан мушкул. Юқорида келтирилган структуралардаги N4 инверсиясига боғлиқ саволларга чуқурроқ қараш мақсадида рацемат (±)-винкадифформин (**25**) ва (-)-винкадифформинни N4 атоми метиллаб олинган метил йодиднинг (**26**) тузилиши РСА усули билан аниқланди.

Шунингдек, ўсимликдан ажратилган ва оддий шароитда туз ҳосил қилмайдиган эрвинидинин (**27**) ва эрвинцинин (**28**) алкалоидлари ўрганилди.



тузида кузатилганлари билан мос тушади. Аммо, **25** нинг 3-оксо ҳосиласида сезиларли ўзгаришлар кузатилади, яъни N4 атом текис конфигурацияда *D* ҳалқа конформацияси 5 $\alpha$ -конверт ва *E* ҳалқа эса ярим кресло конформациясига эга эканлиги аниқланди (8-расм).



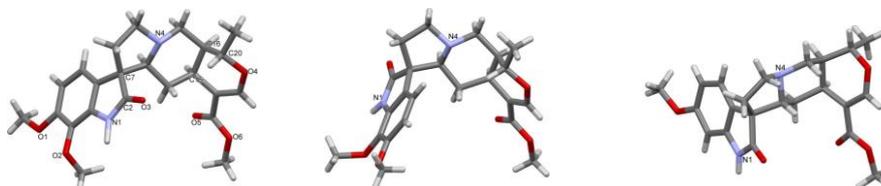
8-Расм. Алкалоидлар **27** ва **28** нинг фазовий тузилиши

Шундай қилиб (-)-винкадифформин асос ҳолатдан туз ҳолатига ўтишида азот атоми N4-да инверсия ҳодисаси ва полициклик каркасдаги *D* ва *E* ҳалқаларда кичик конформацион ўзгаришлар юз беради. 5-Оксо ҳосилалар эрвинидин ва эрвинцининларда азот N1 ва N4 ларнинг бўлинмаган эркин электрон жуфтлари кўшни кўшбоғ ва кетоннинг  $\pi$ -электронлари билан туташувда бўлиши аниқланди.

*2-Оксиндолин қатори алкалоидлари: майдин, изомайдин ва винерин*

2-Оксиндолин алкалоидлари одатда спироизомерлар кўринишида катнашадилар. Кимёвий формулалардан кўриниб турибдики, **29**, **30** да C11 ва C12 углерод атомларида иккита метоксил гуруҳи, **31** фақат C11 углерод атомида метоксил гуруҳи сақлайди ва улар полициклик каркас стереокимёсига деярли таъсир ўтказмайди (9-расм). РСА маълумотлари **29**, **30** ва **31** алкалоидлар ўзаро диастереоизомерлар бўлиб, беш асимметрик марказлар ва спиромарказнинг конфигурацияларида фарқ қилишини тасдиқланди.

Ушбу **29** (ячейканинг асимметрик қисмида икки майдин молекуласи бор), **30** ва **31** молекулаларда бешта ҳалқа бўлиб, ҳамма молекулаларда 2-Оксиндолин ядроси ясси конформацияга эга. **29** кристаллда (иккала мустақил молекулада) *C* ҳалқа 4 $\alpha$ -конверт **30**, **31** ларда твист конформациясини қабул қилади. Кристалл **30**, **31** да *D* ҳалқа деярли бир хил кресло, *E* ҳалқа **29**, **30** да буралган 20 $\alpha$ -софа, **31** да 20 $\beta$ -софа конформацияларини қабул қилади. 2-Оксиндолин ядросини уч ҳалқага нисбатан йўналишини характерловчи (C8-C7-C6-C5 атомлар) торсион бурчаги майдин (**29**) учун  $-109.6^\circ$  ва  $-119.6^\circ$  ва изомайдин (**30**) учун  $113.5^\circ$ , ҳамда винерин (**31**) учун  $-109.9^\circ$  га тенг. Ўз навбатида молекулалар индолин ядросига конденсирланган учта гетероҳалқа *C/D/E* мос равишда транс- ва цис ҳолатда бирикканлигини кўрсатди (12-расм).



9-расм. Кристалл структура **29-31** ларнинг фазовий тузилиши

2-Оксиндолин ядроси гетероцикллар *C*, *D* ва *E* га спиромарказ *C7* орқали боғланади. Спиромарказ *C7* майдин, изомайдин ва винеринларда мос равишда *R*-, *S*-, *R*-конфигурацияларни қабул қилади. Азот атоми *N4* нинг бўлинмаган электронлар жуфти инверсияси натижасида винеринда шартли *S*-ва майдин, изомайдинда шартли *R*-конфигурацияларни қабул қилади.

Диссертациянинг «**Индол алкалоидлар экстракцияси, монокристалларини ўстириш, дифракция маълумотларини олиш ва таҳлили**» деб номланган **учинчи бобида** индол алкалоидларни ўсимликдан экстракция усулида ажратиб олиниши, олинган алкалоидларни модификацияси, монокристалларнинг олиниши, рентген дифракцион усулда монокристаллар дифракцияси, компьютер дастурларида структураларни таҳлил қилиш усуллари келтирилган.

### ХУЛОСАЛАР

1. 31 та модданинг кристалл тузилиши илк бор ўрганилиб, сингониялари клиник, моноклиник, тригонал, орторомбик, гексагонал эканлиги аниқланди, тузилишига оид маълумотлар CCDC базасига депозит (регистрация) қилинди.
2. Ўсимликдан ажратилган индол алкалоидлари ҳамда уларнинг азот атоми ҳисобига олинган ҳосилаларининг монокристалларини олиш шароитлари илк бор ўрганилди.
3. Индолин қаторида *N1* ва *N4* атомлари тетраэдрик гибридланган бўлиб, бу кўш тузлар ҳосил бўлишини ва турли алкил галогенидлар билан кватернизацияланишини осонлаштиради.  $\alpha$ -Метилениндолин, индол, индоленин, 2-оксиндолин қатори алкалоидларида эса бу ҳолат кузатилмаслиги аниқланди.
4. 12-гидрокси-, 12-метоксинорфлуорокурарин *N4*-метилат асослари кристаллда цвиттер ион шаклда бўлиши, 12-гидроксинофлуорокурарин *N4*-метилат асоси димер молекулаларнинг олтинчи тартибли айланма симметрия ўқи  $b_5$  бўйлаб таҳланиши натижасида кристаллда ячейканинг  $c$  ўқи бўйлаб канал типигаги бўшлиқ ҳосил қилиши кўрсатилди.
5. ( $\pm$ )-Винкадифформин ва (-)-винкадифформин йод метилати молекуляр тузилиши *N4*-атоми инверсияси ҳисобига фарқланиши ҳамда алкалоид асосидан ҳосиласига ўтганида азот атоми бириккан гетероҳалқалар конформацияси ўзгариши асослаб берилди.
6. Оксиндол ядросига конденсирланган учта гетероҳалқа *C/D/E* мос равишда транс- ва цис ҳолатда бирикканлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.03/30.12.2019.К.01.03 ПРИ  
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**АДИЗОВ ШАХОБИДДИН МУХАММАДОВИЧ**

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ  
*VINCA ERECTA* И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

**02.00.04–Физическая химия**

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

**Ташкент 2020**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.2.PhD/К35.

Докторская диссертация выполнена в Институт химии растительных веществ АН РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу Научного совета ik-kimyo.nuu.uz и Информационно-образовательном портале «ZiyoNET» по адресу www.ziynet.uz.

**Научный руководитель:** Ташходжаев Баходирходжа  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Кадирова Шахноза Абдухалиловна  
доктор химических наук, профессор

Ашуров Жамшид Менгнорович  
доктор химических наук

**Ведущая организация:** Институт общей и неорганической химии

Защита диссертации состоится «12» Июня 2020 г. в 10:00 часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (998 71) 246-07-88; (998 71) 227-12-24, факс: (+99871) 246-53-21; 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru).

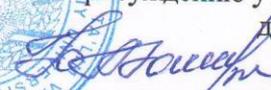
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за № 18). (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (+99871) 246-07-88, 277-12-24; факс: (+99871) 246-53-21; 246-02-24.)

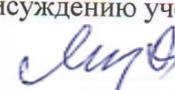
Автореферат диссертации разослан «05» Июня 2020 г.

(реестр протокол рассылки № 1 от «05» Июня 2020 г).



  
**Х.Т. Шарипов**  
Председатель Научного совета  
по присуждению ученых степеней,  
д.х.н., профессор

  
**Д.А. Гафурова**  
Ученый секретарь Научного совета по  
присуждению ученых степеней, д.х.н.

  
**М.Г. Мухамедиев**  
Председателя научного семинара  
при Научном совете по присуждению  
ученых степеней, д.х.н., профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Данные о структуре молекулы, т.е. знание пространственного расположения функциональных групп, смещения электронов, характеристик внутри- и межмолекулярных взаимодействий является одним из основных факторов в прогнозировании свойств любого вещества и поиске путей синтеза новых продуктов. Поэтому, изучение структуры веществ методом рентгеноструктурного анализа сквозь сформированные ими кристаллы, а также, проведение конфирмационного анализа, анализ изменений молекулярной геометрии при переходе от одного продукта к другому имеет особое значение.

В настоящее время исследователями получены монокристаллы некоторых вирусов, представляющих угрозу для всего мира, и были определены их строение современными дифрактометрами РСА. Это помогает ученым в области фармакологии и медицины разрабатывать новые лекарственные средства против этих вирусов. Мировое сообщество признало науку рентгеновской кристаллографии одним из величайших инновационных достижений XX века и охарактеризовало рентгеновскую кристаллографию как “наука, раскрывающая неосуществимое”. Данные о строении молекулы, установленные методом РСА (CIF-файл на CSD), широко используются в современных молекулярных докинг расчетах.

*Vinca erecta* (сем. *Aporocynaceae*) растущих в условиях Узбекистана считается богатым на индольные алкалоиды, которые широко применяются в медицине как средство против рака, малярии и аритмии сердца. В Республике осуществляются широкомасштабные мероприятия, уделяя особое внимание развитию научно-исследовательских работ в области создания лекарственных препаратов из местного сырья и обеспечению фармацевтического рынка качественными препаратами и в результате достигнуты существенные результаты по производству конкурентоспособных препаратов на основе растительного сырья и органического синтеза. В стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup>, намечены задачи по «Совершенствованию промышленности на качественно новый уровень, дальнейшей интенсификации производства готовой продукции на базе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов, освоению выпуска принципиально новых видов продукции и технологий».

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнения задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан: № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», № УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019–2021 годах», №УП-5953 от 2 марта 2020 года «Год развития науки, просвещения и цифровой экономики».

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VII. Химия, химическая технология и нанотехнология.

**Степень изученности проблемы.** Во многих научных центрах зарубежных стран ведутся исследования по индольным алкалоидам. Ранее из растения *V. erecta* проф. П.Х. Юлдашевым, В.М. Маликовым и учениками выделено и изучено строение индольных алкалоидов. Проф. А.Г. Курмуковым изучены их фармакологические свойства, акад. Х.Н. Ариповым и учениками разработаны технология выделения главных индольных алкалоидов и внедрены в медицинскую практику.

Согласно данным Кембриджского Центра структурных данных (Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC, 2018 г, v. 1.20) в базе содержатся всего 14 данных индольных алкалоидов *V. erecta*, что свидетельствует о слабой изученности пространственной строения данного ряда. Получение водорастворимых моно- и бинарных солей алкалоидов кристаллических структур систематически не изучено. Поэтому изучение кристаллической структуры основных индольных алкалоидов *V. erecta* методами рентгеновской дифракции, имеет теоретическое и практическое значение.

**Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ.** Данное диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по темам ФА-Ф7-Т185 «Стереохимия, метаболизм, молекулярный дизайн и механизмы взаимодействия природных соединений с биологическими мишенями» (2012-2016 годы), КА-5-006 «Создание информационной системы дата-центра по физико-химическим свойствам органических соединений» (2015-2017 йй.) и выполняемый ВА-ФА-Ф6-010 «Гетероатомы в природных соединениях: межмолекулярное взаимодействие, рецепторное распознавание, фармакофоры» (2017-2020 годы).

**Целью исследования** является выделение из *V. erecta* главных индольных алкалоидов и синтез производных, выращивание их монокристаллов, определение их физико-химических свойств, уточнение кристаллических структур и стереохимических параметров исследованных молекул.

**Задачи исследования:**

- определение физико-химических свойств полученных монокристаллов алкалоидов *Vinca erecta* и их производных;
- сбор дифракционных данных их кристаллической структуры;
- установления кристаллических структур на основе дифракционных данных по программам WinGX, Olex, XP, SHELXS, SHELXL;

провести анализ конформации, таутомерных состояний и внутри-, межмолекулярных взаимодействий изученных молекулярных кристаллов по программы Mercury, ORTEP, PLATON;

уточнить физико-химических свойств исследованных кристаллов;

**Объектами исследования** являются главные индольные алкалоиды *V. erecta* и их основания, сольваты и солевые комплексы.

**Предметом исследования** являются индолные алкалоиды *Vinca erecta*, выявление их кристаллической структуры и стереохимических свойств.

**Методы исследования:** экстракционные методы выделения алкалоидов из растений, тонкослойная хроматография (ТСХ), рентген дифракционные методы и уточнение структуры WinGX, Olex, Mercury, ORTEP, PLATON, SHELXS, SHELXL программы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

результаты рентгеноструктурного анализа впервые выявили кристаллические сингонии 31 веществ: триклинного, моноклинного, тригонального, орторомбического, гексоганального;

проведен анализ геометрии молекул в кристаллических структурах, определены внутри- и межмолекулярные взаимодействия исследованных молекул;

показано, что в ряду индолина атомы N1 и N4 имеют тетраэдрическую гибридизацию, что благоприятствует образованию двойных солей и их кватернизацию с различными алкилгалогенидами. Напротив, в ряду  $\alpha$ -метилениндолина, индола, индоленина, 2-оксиндолина таковое не наблюдается;

изучена кристаллическая структура N4-метилатные основания 12-гидрокси-, 12-метоксинорфторокурарина в форме твиттер-иона в кристалле, формирование полости канального типа размером  $1277 \text{ \AA}^3$  вдоль оси с в результате упаковки молекул димера основания N4-метилата 12-гидроксифторфурарарина вдоль оси вращательной симметрии шестого порядка  $6_5$ .

определили ( $\pm$ )-винкадифформин основания и метилата йода (-)-винкадифформина, что молекулярная структура меняется за счет инверсии атома азота;

торсионные углы (атомы C8-C7-C6-C5), характеризующие ориентацию ядра оксиндола относительно трех колец в майдине, изомайдине и винерине три гетероцикла C/D/E транс- и цис-сочлены соответственно;

**Практические результаты исследования.**

разработаны оптимальные условия выделения индольных алкалоидов экстракцией;

определены условия отбора монокристаллов и их получения, пригодные для рентгеноструктурного метода;

определены физико-химические свойства 31 алкалоида, кристаллическая структура которого изучена;

проанализирована геометрия молекулы в кристаллических структурах и характеристики внутримолекулярного и межмолекулярного взаимодействия; разработан способ получения водорастворимых форм алкалоидов, удобный для фармакологических и токсикологических исследований;

депонирование PCA данных 31 исследованных соединений в базе CCDC (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd>) позволяет доступ учёных и специалистов всего мира к структурным материалам индольных алкалоидов;

**Достоверность полученных результатов** определяется, что строения полученных соединений доказано абсолютным методом PCA, а также опубликованием полученных данных в реферируемых журналах.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в получении монокристаллов индольных алкалоидов и их производных, определении влияния внутри- и межмолекулярного взаимодействия, определении особенности конформации современным рентгеновским дифракционным методом.

Практическая значимость результатов исследования заключается в депонировании PCA данных 31 исследованного соединения в базе CSD как файл CIF, что позволяет доступ учёных и специалистов всего мира к физико-химическим характеристикам индольных алкалоидов. Результаты исследования предусматривают применение CIF-файлов в качестве важного первоначального теоретического источника для решения фундаментальных проблем физической, органической, биоорганической, фармацевтической химии, органической кристаллохимии, а также для современных расчетов молекулярного докинга.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по изучению кристаллической структуры индольных алкалоидов и их производных, содержащихся в растении *Vinca erecta*:

результаты рентгеноструктурного анализа 31 индольных алкалоидов регистрировали в базе (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 1960952, 1897936, 1897669, 1897666, 1897662, 1897661, 1575996, 1575989, 1575984, 1575983, 1575400, 1501274, 1501273, 1501272, 1501271, 1454633, 1453209, 1447824, 1438788, 1438781, 1438706, 1438703, 1041541, 1038564, 978766, 978764, 978760, 978579, 978578, 978577, 978576, 978575, 928723, 928724, 961853, 928725, 1454636 и 1454645). В результате появился доступ к физико-химическим и геометрическим параметрам изученных индольных алкалоидов;

кристаллическая структура по данным PCA алкалоидов: индолина,  $\alpha$ -метилениндолина и оксиндола использовались при анализе стереохимии и молекулярной структуры соединений в фундаментальных государственных проектах по теме: ФА-Ф7-Т185 «Стереохимия, метаболизм, молекулярный дизайн и механизмы взаимодействия природных соединений с биологическими мишенями», ВА-ФА-Ф-6-010 «Гетероатомы в природных

соединениях: межмолекулярное взаимодействие, рецепторное распознавание, фармакофоры» (справка с номером №04/1255-3376 от Академии наук Республики Узбекистан от 28 декабря 2019 года);

Данные о физико-химических свойствах индольных алкалоидов были использованы в прикладном проекте КА-5-006 «Создание информационной системы дата-центра по физико-химическим свойствам органических соединений» Полученные результаты послужили для обогащения данных о физико-химических свойствах индольных алкалоидов (справка с номером №04/1255-3376 от Академии наук Республики Узбекистан от 28 декабря 2019 года);

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 4 научно-практических конференциях и 1 конгрессе IUCr2017, в том числе на 5 международных и 2 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ. Из них 7 научные статьи опубликованы в международных и зарубежных журналах с импакт фактором, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 101 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, приведены объекты и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты научная и практическая значимость результатов диссертации, сделаны выводы о перспективах внедрения в практику результатов исследований и даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

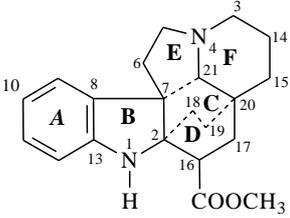
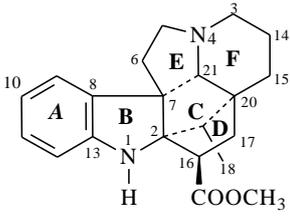
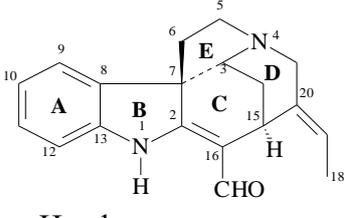
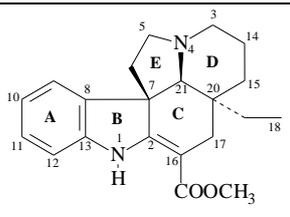
**Первая глава** диссертации под названием «**Строение индольных алкалоидов *Vinca erecta***» приводится обзор местных и зарубежных литературных данных по теме работы, анализ данных по кристаллической структуре изученных индольных алкалоидов. Литературные данные обобщены и сделаны выводы и на их основе обоснованы цели, актуальность и значимость диссертационной работы.

**Во второй главе** «**Кристаллическая структура индольных алкалоидов *Vinca erecta* и их производных**» приводятся данные о структуре молекулы, т.е. знание пространственного расположения функциональных групп, смещения электронов, характеристик внутри- и межмолекулярных взаимодействий.

*Изученные индолные алкалоиды Vinca erecta и их производные*

Алкалоиды копсинин (1), копсилаам (6), псевдокопсинин (7), норфлуорокуарин (16), 12-гидроксиноर्फлуорокуарин (17), винкадифформин (25), 5-оксовинкадифформин (27), эрвинцинин (28), майдин (29), изомайдин (30), винерин (31) выделены автором из растения *V. erecta*. Производные этих алкалоидов (2-5, 8-10, 11-15, 18-24, 26) получены по известной методике. РСА и спектральные исследования проведены диссертантом в лаборатории Физических методов исследования.

**Химические формулы и тривиальные названия (синонимы) исследованных соединений методом РСА**

<b>Ряд индолина</b>	
 <p>Копсинин</p>	<p>(1) Копсинин моногидрат                      (2) Копсинин монохлорид                      (3) Копсинин дихлорид дигидрат                      (4) Копсинин дибромид                      (5) Копсинин динитрат                      (6) Копсилаам                      (11) N4-йодметилат копсинин                      (12) N1-ацетил копсинин                      (13) N1-ацетил-N4-йодметилат копсинин</p>
 <p>Псевдокопсинин</p>	<p>(7) Псевдокопсинин                      (8) Псевдокопсинин монобромид моногидрат                      (9) Псевдокопсинин монохлорид моногидрат                      (10) Псевдокопсинин дихлорид                      (14) N4-йодметилат псевдокопсинин                      (15) N4-йодэтилат псевдокопсинин</p>
<b>Ряд α-метилениндолина</b>	
 <p>Норфлуорокуарин</p>	<p>(16) Норфлуорокуарин (винканин) этанол сольват                      (17) 12-гидроксиноर्फлуорокуарин (винканидин)                      (18) 12-гидрокси норфлуорокуарин гидрохлорид моногидрат                      (19) 12-гидроксиноर्फлуорокуарин N4-хлорметилат                      (20) 12-гидроксиноर्फлуорокуарин N4-йодметилат                      (21) 12-гидроксиноर्फлуорокуарин N4-метилат • 2.5H<sub>2</sub>O                      (22) 12-метоксиноर्फлуорокуарин (винканицин) хлорметилат                      (23) 12-метоксиноर्फлуорокуарин йодметилат                      (24) 12-метоксиноर्फлуорокуарин N4-метилат</p>
 <p>(-)-Винкадифформин</p>	<p>(25) (±)-Винкадифформин (Эрвамин)                      (26) (-)-Винкадифформин йод метилат                      (27) 5-Оксовинкадифформин (Эрвинидинин)                      (28) 11-Метокси-5-оксо-винкадифформин (Эрвинцинин)</p>
<b>Ряд 2-оксиндолина</b>	



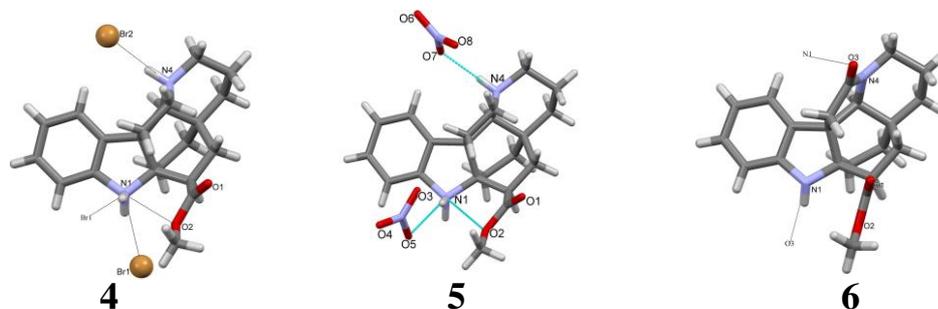


Рис. 1. Пространственное строение копсинина (**1**), копсинилама (**6**) и их солей **2-5** (приведена асимметрическая часть, Н-связь показана пунктиром)

Анализ положения Н атома N1 показывает, что координация азота в структурах **1**, **2** и **6**  $sp^3$ -гибридизации (сумма внутренних валентных в среднем  $336.6^\circ$ ). В структурах **3-5** экспериментально найдены из «разностного синтеза электронной плотности» два атома Н у атома N1 и N4, В этих солях наблюдается внутримолекулярная Н-связь между  $^+NH_2$ -группой и кислородом метоксикарбонильной группы. Такие Н-связи в структурах оснований **1**, **6** и моносоли **2** не наблюдаются.

Кристалл **3** является копсинин дихлорид дигидратом. Асимметрическая часть кристалла состоит из протонированных по азотам N1 и N4 двух катионов, двух анионов Cl<sup>-</sup> и двух кристаллизационной молекулы воды.

В кристалле **4** – дибромида копсинина кристаллизационная вода отсутствует и N1H-группа, атом N4 алкалоида также протонируются. Другой ион брома (исходный и преобразованный симметрией  $2_1$  вдоль оси *b*) образует межмолекулярные Н-связи с атомами N1H2-группы соответственно, за счет чего образуется цепь вдоль оси  $2_1$ .

Таким образом, в кристаллах дисолей индолиновых алкалоидов при отсутствии кристаллизационной молекулы воды система межмолекулярных Н-связей одинаковы. Тетраэдрическая гибридизация атомов N1 и N4 благоприятствует образованию дисолей, что невозможно в алкалоидах ряда индола и индоленина.

#### *Псевдокопсинин и его соли*

Алкалоид псевдокопсинин (**7**) за счет неподеленной пары электронов атомов N1 и N4 с галогенида водорода образует комплексные соли (**8 - 10**), строение которых изучены РСА.

На рис.2 приводится пространственное строение **7** и его комплексные соли **8 - 10** в проекции индольного ядра. Полициклический каркас, содержащий из шести циклов, имеет пять хиральных центров, конфигурация которых на основании параметров Флека:  $2R, 7R, 16R, 20R$ . В катионах солей **8 - 10** протонируется атом N4 и асимметрический центр имеет конфигурацию *R*.

В галоидных солях **8 - 10** молекулярная структура (конформация и сочленение циклов) практически не различается. В солях **8 - 10** гетероцикл *F* имеет твист-ванна конформацию, то в основании **7** принимает искаженное кресло. Кроме того, гетероцикл *E* в солях **8 - 10** имеет  $5\beta$ -конверт, а в

основании 7-4 $\alpha$ -конверт конформацию. Наблюдаемая разница в конформации *F* и *E* в молекулярной структуре возможно связано протонированием атома N4 и участием его в межмолекулярных Н-связях (рис.2).

В основании и солях атом N1 в  $sp^3$ -гибридизации, сумма валентных углов в среднем  $338(2)^{\circ}$ . Значит, Н у атома N1 может быть расположен относительно плоскости индольного ядра двояко. В молекуле основания **7** атом Н азота N1  $\beta$ -ориентирован, но изученных моносолях **8** и **9**, а также в основаниях **1** и **6** атом Н  $\alpha$ -ориентирован. В моносолях **8** и **9** атом Н азота N1  $\alpha$ -направлен и участвует в межмолекулярных взаимодействиях. В дисолях **7** протонируются N1Н-группа и азот N4 одновременно и атом Н NH<sub>2</sub>-группы связывается с кислородом метоксикарбоксильной группы.

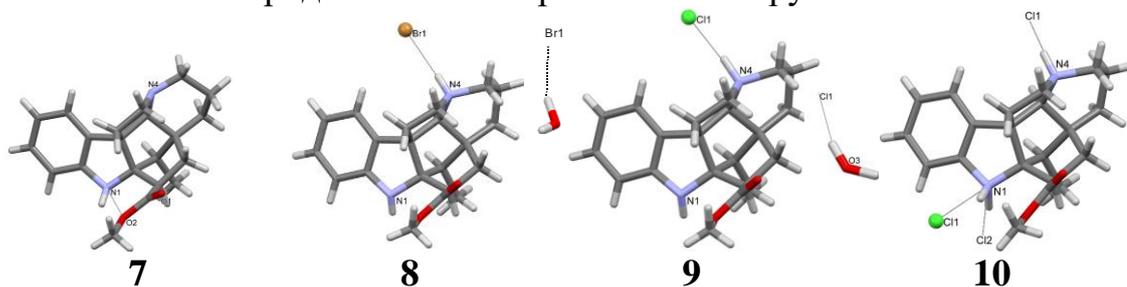


Рис. 2. Пространственное строение кристаллов **7**, **8** - **10**  
(асимметрическая часть кристалла, Н-связи показаны пунктиром)

В дисолях копсина и псевдокопсина наблюдается внутримолекулярная Н-связь между Н NH<sub>2</sub>-группы и кислородом метоксикарбоксильной группы, что отсутствует в основаниях и моносолях.

#### *Производные копсина и псевдокопсина по атому азота*

В копсине и псевдокопсине N1Н-группа и атом N4 являются потенциальными реакционными центрами.

РСА определены строения следующих производных: N4-йодметилата копсина (**11**), N1-ацетила копсина (**12**), N1-ацетил-N4-йодметилата копсина (**17**), N4-йодметилата псевдокопсина (**14**), N4-йодэтилата псевдокопсина (**15**) (рис.3). В производных копсина **11** - **13** хиральные центры имеют  $2R$ ,  $7R$ ,  $16R$ ,  $20R$ ,  $21S$  конфигурацию, а в производных копсина **14** - **15**: -  $2R$ ,  $7R$ ,  $16R$ ,  $19R$ ,  $20S$ ,  $21S$  конфигурацию. В этих соединениях атом азота N4 можно рассмотреть как хиральный центр с  $4R$ -конфигурацией (**11**, **13**, **14**, **15**).

Атом N1 в полученных соединениях **12** и **13** в плоской  $sp^2$ -гибридизации, сумма внутренних валентных углов в среднем  $358.0^{\circ}$ , т.е. неподеленная пара электронов атома N1 сопряжена с  $\pi$ -электронами карбонильной группы. В соединениях **11**, **14** и **15** (атом N1 не замещен) наблюдается  $sp^3$ -гибридизация атома N1. В этих четвертичных солях атом Н азота N1  $\alpha$ -расположен, что указывает на отсутствия внутримолекулярной Н-связи кислородами карбоксильной группы. В структурах **14** и **15** этот атом Н образует Н-связь типа  $\Gamma \dots ^+H-N1$  с галоидами.

Таким образом, в индолинах тетраэдрическое гибридное состояние азота благоприятствует получению ацетильных производных, и наоборот в индолах и  $\alpha$ -метилениндолинах реализация этой реакции маловероятно.

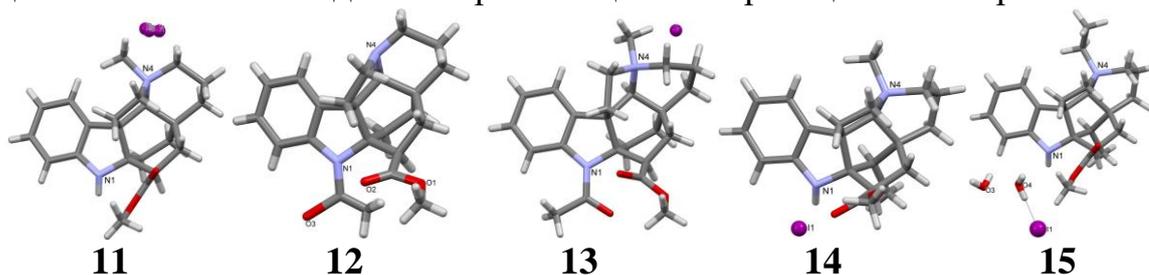


Рис. 3. Пространственное строение производных копсинина, псевдокопсинина (структуре **11** ион иода показан разупорядоченным в трех позициях).

В **11 - 13** и **14, 15** индольное ядро плоское ( $\pm 0.037 \text{ \AA}$ ), кольцо принимает  $2\alpha$ -конверт. В производных копсинина **11 - 13** циклы *C* и *D* (образуют бицикло [3.3.1] нонановую систему) принимает конформацию искаженной ванны (твист-ванны). В производных псевдокопсинина **14, 15** эти кольца *C* и *D* пятичленные и принимают  $19\alpha$ -конверт конформацию. В структурах конформационные изменения наблюдаются только в циклах *E* и *F*. В **11, 12** и **14, 15** кольцо *E* в форме  $4\alpha$ -конверта, а в **11 - E** -  $6\alpha$ -конверта. В молекулах **11, 12** кольцо *F* в конформации кресла, а в **13, 14, 15** - *F* - твист-ванны. Такое изменение конформации можно связать с упаковочным фактором, поскольку в молекулах **12, 15** химическое окружение колец *E* и *F* почти одинаково.

Таким образом, в ацил- и алкил производных копсинина и псевдокопсинина кольца *E* и *F* относительно лабильны, т.к. они связаны полициклическим каркасом тремя «точками». Метоксикарбонильная группа относительно полициклического каркаса вращается свободно.

#### *$\alpha$ -Метилениндолин норфлуорокураин этанол сольват*

Проведен РСА кристаллов  $\alpha$ -метилениндолинового алкалоида *Vinca erecta* (-)-норфлуорокураина в виде этанольного сольвата (**16**), который ранее изучен в виде оснований и солей. В асимметрической части кристалла содержится две молекулы алкалоида и две молекулы этанола (1:1 соотношение). Пространственное строение молекулы показано на рис.4, абсолютная конфигурация которого соответствует ранее найденной. Индольное ядро плоское, кольцо *C* принимает искаженную ванну, кольцо *D* - идеальную ванну и - *E* - 5-конверт форму. В кристалле 19 альдегидная группа направлена в сторону N1H. Следовательно, образуется внутримолекулярная Н-связь типа N1—H...O1=C17. Параметры этой Н-связи следующие: расстояния N1...O1 2.785(4), H...O1 2.31(3)  $\text{ \AA}$  и угол N1—H...O1 115(3) $^\circ$ . Экзометиленовая группа C18-C19 =C20-C21 фрагмент в транс-состоянии. Было показано, что гидроксильная группа этанола (сольвата) участвует в образовании межмолекулярной Н-связи с атомами N1 и N4 **16**.

#### *12-Гидроксинорфлуорокураин и его соли*

Алкалоид типа акуаммицина 12-гидроксинорфлуорокураин (**17**) является одним из главных алкалоидов *V. erecta*, строение которого

определено РСА (рис.4). Абсолютная конфигурация молекулы установлена на примерах его водорастворимых солях: гидрохлорида (**18**) и хлор- (**19**), йодметилата (**20**). Альдегидная группа направлена в сторону N1H-группы и образует внутримолекулярную Н-связь.

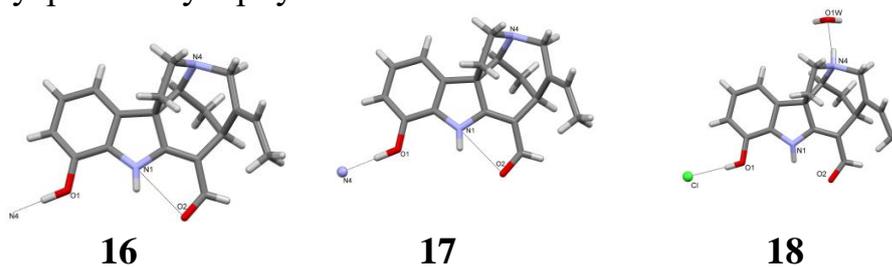


Рис. 4. Пространственное строение **16**, **17** и **18**

РСА моно соли **17** обнаружил наличие в кристалле молекулы воды, т.е. гидрохлорид является моногидратом (**18**). Асимметрические центры молекулярного катиона имеют конфигурацию *3S*, *7R*, *15S*. Атом N4 протонирован и принимает S-конфигурацию (такая конфигурация азота N4 сохраняется и в четвертичных основаниях и солях). Конформация колец и их сочленение в катионе **18** одинаковы с наблюдаемыми в кристаллах молекул **16** и **17**.

В катионе **18** наблюдается сближение карбонила к N1H-группу, что благоприятствует образованию внутримолекулярную Н-связи типа N1-H...O2. В кристалле **20** ион Cl<sup>-</sup> и 12-гидроксильная группа катиона, а также N4H-группа посредством молекулы воды участвуют в межмолекулярных Н-связях.

Пространственное строение четвертичных солей **18** и **19** основания **17** по данным РСА приведены на рис.5. В структурах **19**, **20** карбонильная группа в C17 направлена в сторону N1H-группы и благоприятствует образованию внутримолекулярную Н-связь.

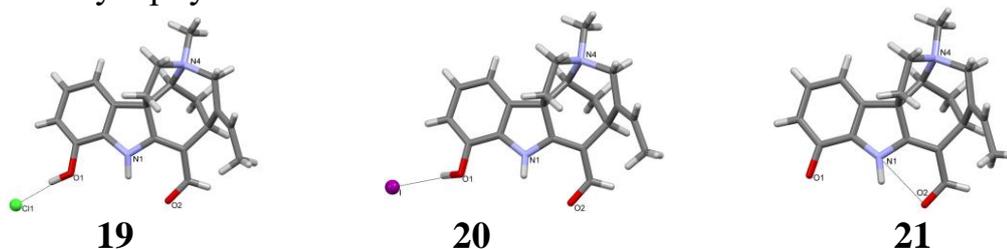


Рис. 5. Пространственное строение **19**, **20** и **21**.

Четвертичное основание **21** получено обработкой щелочью (KOH) йодметилата (**20**). Результаты РСА показали, что щелочь отбирает атом Н у 12-гидроксильной группы и образуется цвиттер ионный алкалоид. Такое явление наблюдается и в флуорокуарине, но он теряет атом Н при N1.

Разрушение кристалла **21** в течении сутки можно объяснить разупорядоченным расположением молекул (2.5 H<sub>2</sub>O) воды в гидрофорбном канале кристалла.

#### *12-Метоксинорфлуорокуарин и его соли*

Алкалоид *V. erecta* 12-метоксинорфлуорокуарин (представитель ряда α-метилениндолина, типа акуаммицина) является аморфным веществом, попытки получить монокристаллы для РСА не увенчались успехом. В

результате были исследованы водорастворимые четвертичные соли 12-метоксинорфлуорокураина с  $\text{CH}_3\text{Cl}$  (**22**),  $\text{CH}_3\text{I}$  (**23**), а также четвертичное основание (**24**), полученное обработкой четвертичных солей щелочью ( $\text{NaOH}$ ) (рис.6). Как ожидалось абсолютная конфигурация - хиральные центры одинаковы с таковыми наблюдаемыми в **22**:  $3S$ ,  $7R$ ,  $15S$ . Атом азота  $\text{N4}$  метилирован и принимает абсолютную конфигурацию  $4S$ . В исследованных катионах конформация колец не отличается от наблюдаемых в **16**: индольное ядро плоское, кольцо  $\text{C}$  искаженная ванна, цикл  $\text{D}$  идеальная ванна, пятичленное кольцо  $\text{E}$  конверт. В молекулярных катионах карбонильная группа развёрнута относительно  $\text{N1H}$ -группы, т.е. внутримолекулярная  $\text{H}$ -связь отсутствует. Такая ориентация характерна для всех четвертичных солей норфлуорокураина, где  $\text{NH}$  и  $\text{C=O}$  группы участвуют в межмолекулярных взаимодействиях.

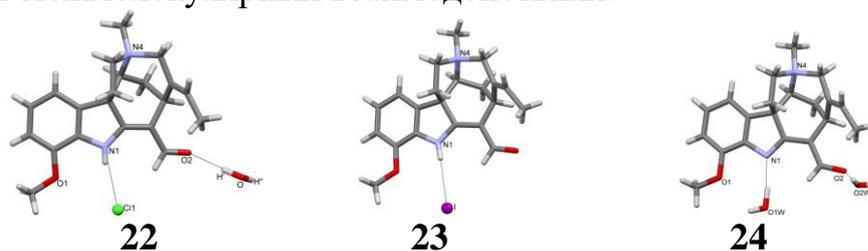


Рис. 6. Пространственное строение **22** – **24**

Кристалл **22** является моногидратом и межмолекулярные взаимодействия в кристалле осуществляются с участием аниона хлора,  $\text{N1H}$ -группы и атома  $\text{H}$  молекулы воды. В следующем четвертичном соли **23** молекула воды не участвует и взаимосвязь между  $\text{N1H}$ -группой и ионом йода имеет локальный характер.

Четвертичное основание **24** получено при обработке щелочью соли **23**. Исследование показало, что при получении основания **24** происходит депротонирование  $\text{N1H}$ -группы и молекула становится цвиттер ионом. Анализ геометрии индольного ядра показывает укорочение связи  $\text{N1-C2}$  ( $1.327(7) \text{ \AA}$ ), увеличение двойной связи  $\text{C17=O}$  ( $1.256(7) \text{ \AA}$ ) и усреднение двойной  $\text{C2=C16}$  ( $1.403(8) \text{ \AA}$ ) и одинарной  $\text{C16-C17}$  ( $1.399(9) \text{ \AA}$ ) валентных связей разного типа. Такие существенные изменения длин связей указывает на перераспределения валентных электронов в данном фрагменте, т.е. обработке соли **23** и получении четвертичного основания **24** происходит переход в альдегидной группе из кето формы в «условную» енольную форму.

Таким образом, четвертичные основания норфлуорокураина и его 12-гидрокси, 12-метокси производные принимают разные цвиттер ионные формы. В четвертичных основаниях норфлуорокураина и его 12-метокси производном наблюдается «условная» енольная форма альдегидной группы. В этих соединениях карбонильная- и  $\text{N1H}$ -группа взаимно развернутом положении и не участвуют в внутримолекулярной  $\text{H}$ -связях.

### Алкалоиды винкадифформин, эрвинидинин и эрвинцинин

Исследован ( $\pm$ )-винкадифформин (**25**), выделенный из *V. minor*, в виде рацемата, но энантиомер (-)-винкадифформин и его 5-оксо производные эрвинидинин (5-оксо-11-метоксивинкадифформин) (**27**) и эрвинцинин (5-оксо-11-метоксивинкадифформин) (**28**) выделены из *V. erecta*. В основании **25** неподеленная пара электронов тетраэдрического атома N4  $\beta$ -направлена, т.е. атом N4 условно *S* конфигурации. Однако в индолинах копсинине и псевдокопсинине эта пара  $\alpha$ -направлена и протонирование (или метилирование) идет по  $\alpha$ -направлению. В винкадифформине протонирование (или метилирование) азота N4 по  $\beta$ -направлению стерически затруднена. По этой причине изучен метил йодид винкадифформина (**26**) методом РСА. Также изучены 5-оксо-винкадифформин (**27**) и 5-оксо-11-метоксивинкадифформин (**28**), которые не образуют соли в обычных условиях. В соединениях **27**, **28** азот N4 соседствует с карбонильной группой и имеет планарную конфигурацию азота.

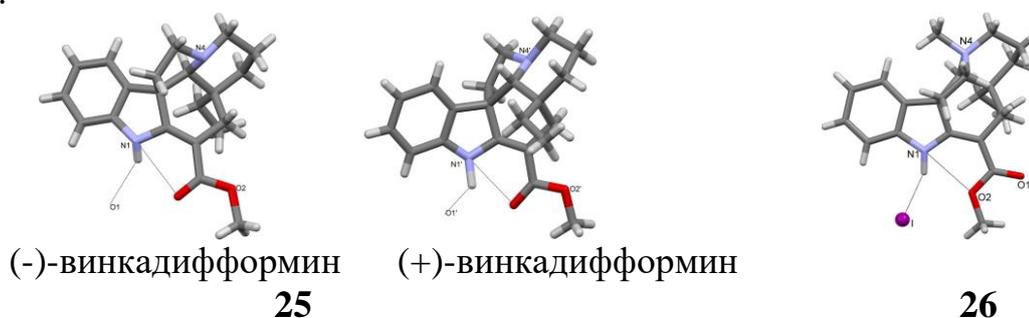


Рис. 7. Структура ( $\pm$ )-винкадифформина (асимметрическая часть) и **26**

Полициклический каркас алкалоида **26** состоит из пяти колец и имеет три хиральных центров, совпадающие с хиральными центрами винкадифформина: *7S*, *20S* и *21S*. Тетраэдрический азот N4 имеет *4R*-конфигурацию. В молекулярных структурах **25** и **27** индолиновое ядро плоское, кольца *C* и *E* принимают искаженную ванны и кресла соответственно. Однако, в получении метилйодида пятичленный цикл *D* от формы *4\beta*-конверт (**25**) переходит на *4\alpha*-конверт (**26**). Наблюдается разница в расположении карбонильной группы у атома C22 относительно индольного ядра. В (-)-винкадифформине и ( $\pm$ )-винкадифформине *син*-, а метил йодиде **26** *анти*-расположена. В структурах **25** и **26** наблюдается внутримолекулярная Н-связь между кислородом карбонильной группы и водородом атома N1 (рис. 7).

Визуальное сравнение молекулярных структур **25** и **26** показывает, что в процессе солеобразования (метилировании) тетраэдрический атом N4 инвертируется. Для оценки энергетике этих стабильных состояний и их взаимного перехода проведены квантово-химические расчеты по программе МОРАС2012 в параметризации РМ7 молекулы винкадифформина в двух условных состояниях *S*-, *R*-конфигурации N4. Расчеты показывают, что барьер инверсии азота N4 составляет около 6 ккал/моль. Учитывая

незначительную разницу в энергии, барьер перехода, можно предположить, что кристаллическое поле принуждает атом азота N4 принимать энергетически менее выгодную *S*-конфигурацию в молекуле винкадифформина. Однако, в растворе при переходе из формы основания в солевую форму в молекулярной структуре (-)-винкадифформина происходит инверсия атома азота N4, что определяется стерическим фактором.

Молекулы **27** и **28** отличаются от **25** наличием –ОМе- и карбонильных групп в положениях C11 и C5 соответственно. Сопряжение  $\pi$ -электронов карбонильной группы с неподеленной парой электронов N4 приводит плоской координации атома азота N4 и соответственно плоской конформации цикла *D*. Конформация циклов *A*, *B*, *C* и *E* в соединениях **27** и **28** одинаковы с наблюдаемыми в **25** (рис. 8).

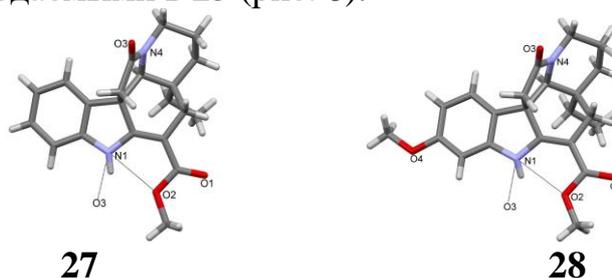


Рис. 8. Пространственное строение **27** и **28**.

Таким образом, в (-)-винкадифформине происходит инверсия атома N4 и изменение конформаций колец *D* и *E* при переходе в солевую форму. Его 5-оксо производных (эрвинидин ва эрвинцинин) неподеленная пара электронов атомов азота N1 ва N4 сопрягаются с  $\pi$ -электронами соседствующих двойных связей, что является причиной не образования солей в обычных условиях.

#### *Ряд 2-оксиндолина: майдин, изомайдин и винерин*

2-Оксиндолиновые алкалоиды обычно встречаются в виде спироизомера по атому C7. Установлены РСА строения 2-Оксиндолинов майдина (**29**), изомайдина (**30**) и винерина (**31**), которые различаются наличием в положении 11 и 12 метоксильной группы. Экзо наличие (или отсутствие) метоксильных в этих соединениях не влияет на стереохимию полициклического каркаса. Результаты РСА подтверждают, что алкалоиды **29**, **30** и **31** являются диастереоизомерами, различающимися в пяти асимметрических центрах.

Алкалоиды **29** (в асимметрической части ячейки содержит две молекулы), **30** и **31** имеют пять колец, в них 2-Оксиндолиновое ядро плоское. В кристалле **29** в обеих молекулах цикл *C* принимает 4 $\alpha$ -конверт, а в **30**, **31** – твист-конформацию. Кольцо *D* во всех случаях принимает конформацию кресло. Кольцо *E* в кристаллах **29**, **30** искаженное 20 $\alpha$ -софа, а в кристалле **31** 20 $\beta$ -софа конформации. Сочленение трех колец *C/D/E* в соединениях транс- и цис соответственно (рис.9).

Расположение 2-Оксиндолинового ядра относительно конденсированного трицикла характеризует торсионный угол атомов C8-C7-

C6-C5, который для майдина  $-109.6^{\circ}$  и  $-119.6^{\circ}$ , для изомайдина  $113.5^{\circ}$ , для винерина  $-109.9^{\circ}$ .

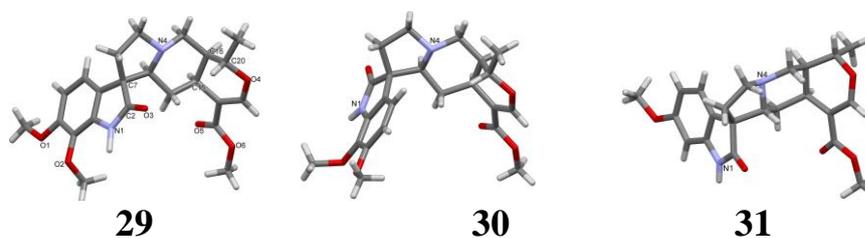


Рис. 9. Пространственное строение 2-Оксиндолинов **29-31**.

Ядро 2-Оксиндолина гетероциклами *C*, *D* и *E* соединено через спироцентр *C7*. Спироцентр *C7* в майдине, изомайдине ва винерине принимает *R*-, *S*-, *R*-конфигурацию.

**Третья глава** диссертации под названием «**Экстракция индольных алкалоидов, выращивания монокристаллов, получение и анализ дифракционных данных**» посвящена: выделению индольных алкалоидов из растений, методам экстракции, модификацию алкалоидов, получении монокристаллов, методам сбора рентгеновской дифракции, анализа структур в компьютерных программах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Кристаллическая структура 31 вещества была изучена впервые, сингонии оказались триклинными, моноклинными, тригональными, орторомбическими, гексагональными, и их кристаллографические данные были зарегистрированы в базе данных CCDC.
2. Впервые изучены условия получения кристаллов индольных алкалоидов, выделенных из растений, и их производных, образованных по атому азота.
3. Определено, что в ряду индолина атомы N1 и N4 имеют тетраэдрическую гибридизацию, что благоприятствует образованию двойных солей и их кватернизацию с различными алкилгалогенидами. Напротив, в ряду  $\alpha$ -метилениндолина, индола, индоленина, 2-оксиндолина такое не наблюдается.
4. Впервые было показано существование N4-метилатные основания 12-гидрокси-, 12-метоксинорфторокурарина в форме твиттер-иона в кристалле, формирование полости канального типа вдоль оси c в результате упаковки молекул димера основания N4-метилата 12-гидроксифторфураарина вдоль оси вращательной симметрии шестого порядка  $b_5$ .
5. Обосновано, что молекулярная структура ( $\pm$ ) -винкадифформина и (-) -винкадифформина йодметилата отличается из-за инверсии атома N4 и изменение конформации гетероциклических колец, связанных с атомом азота при переходе от алкалоидного основания к производному.
6. Определено, что в оксиндолах сконденсированные в индольное ядро три гетероцикла *C/D/E* транс- и цис-сочленены, соответственно.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.03/30.12.2019.K.01.03 AT NATIONAL UNIVERSITY UZBEKISTAN**

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**ADIZOV SHAHOIDDIN MUHAMMADOVICH**

**THE CRYSTAL STRUCTURE OF INDOLE ALKALOIDS FROM *VINCA  
ERECTA* AND THEIR DERIVATIVES**

**02.00.04 – Physical chemistry**

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

**Tashkent-2020**



## INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy (PhD) thesis)

**The aim of research work** is the isolation of the major indole alkaloids from *V. erecta* and the synthesis of derivatives, the growth of their single crystals, the determination of their physicochemical properties, the refinement of the crystal structures and stereochemical parameters of the molecules studied.

**The objects of the research work** are the main indole alkaloids *V. erecta* and their bases, solvates and salt complexes.

**The scientific novelty of the research work** is in follows:

the results of x ray diffraction analysis for the first time revealed crystal syngonies of 31 substances: triclinic, monoclinic, trigonal, orthorhombic, hexagonal;

the analysis of the geometry of molecules in crystalline structures is carried out, intra- and intermolecular interactions of the molecules studied are determined;

It was shown that in the indoline series, the N1 and N4 atoms have tetrahedral hybridization, which favors the formation of double salts and their quaternization with various alkyl halides. On the contrary, in the series of  $\alpha$ -methyleneindoline, indole, indolenine, 2-oxindoline, this is not observed;

studied the crystal structure of the N4-methylate bases of 12-hydroxy-, 12-methoxynorfluorocararine in the form of a twitter ion in the crystal, the formation of a channel-type emptiness  $1277 \text{ \AA}^3$  in size along the c axis as a result of packing of dimer molecules of the 12-hydroxyfluorofurarin N4-methylate base along the axis of rotational symmetry of the sixth about  $6_5$ ;

determined ( $\pm$ ) -vincadiformine base and iodine methylate (-) - vincadiformine, that the molecular structure changes due to the inversion of the nitrogen atom;

torsion angles (C8-C7-C6-C5 atoms), characterizing the orientation of the oxindole nucleus with respect to the three rings in the majdine, isomajdine and vinerine, the three C/D/E heterocycles are trans- and cis-linked, respectively;

### **Implementation of the research results.**

Based on the obtained scientific results on the crystal structure of indole alkaloids and their derivatives contained in the plant *Vinca erecta*:

the results of x-ray diffraction analysis of 31 indole alkaloids were registered in the database (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 1960952, 1897936, 1897669, 1897666, 1897662, 1897661, 1575996, 1575989, 1575984, 1575983, 1575400, 1501274, 1501273, 1501272, 1501271, 1454633, 1453209, 1447824, 1438788, 1438781, 1438706, 1438703, 1041541, 1038564, 978766, 978764, 978760, 978579, 978578, 978577, 978576, 978575, 928723, 928724, 961853, 928725, 1454636 and 1454645). As a result, access to the physicochemical and geometric parameters of the studied indole alkaloids appeared;

crystal structure according to x-ray diffraction analysis of alkaloids: indoline,  $\alpha$ -methyleneindoline and oxindole were used in the analysis of the stereochemistry and molecular structure of compounds in fundamental state projects on the topic:  $\Phi$ A- $\Phi$ 7-T185 "Stereochemistry, metabolism, molecular design and mechanisms of interaction of natural compounds with biological targets", BA- $\Phi$ A- $\Phi$ -6-010 "Heteroatoms in natural compounds: intermolecular interaction, receptor recognition, pharmacophores" (certificate No.04/1255-3376 from the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan December 28, 2019).

Data on the physicochemical properties of indole alkaloids were used in the application project KA-5-006 "Creation of a data center information system on the physicochemical properties of organic compounds". The results obtained served to enrich

data on the physical and chemical properties of indole alkaloids (certificate No.04/1255-3376 from the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan December 28, 2019);

**Approbation of research results.** The results of these studies were reported and discussed in 4 scientific and practical conferences and 24<sup>th</sup> Congress IUCr2017, including 5 international and 2 republican.

**The structure and volume of the thesis.** The dissertation consists from introduction, four chapters, conclusion, list of references and applications. The volume of the dissertation is 101 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

### I бўлим (часть I; part I)

1. Sh. M.Adizov, B. Tashkhodjaev, M.M. Mirzaeva, P. Kh. Yuldashev. The structure of 12-methoxyfluorocurarine // *Chemistry of Natural Compounds*. 2013, -Vol.49. -P. 316-319. 2013. (02.00.00) (№11.Springer IF-0.517), (№40. Researchgate -RG, IF - 0.88).
2. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodjaev, M.M. Mirzaeva, P.Kh. Yuldashev. Structure of 12-hydroxynorfluorocurarine, its hydrochloride, quaternary base and salts // *Journal of Structural Chemistry*. 2014. -Vol. 55, -Issue 2. -P.337-343.(№11. Springer IF. 0.541; №40. Researchgate. IF-0.38).
3. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodzhaev, R. Zh. Kunafiev, Pratik P Upadhyay, M.M. Mirzaeva, P Kh Yuldashev,. Crystal structure of indoline alkaloids kopsinilam, kopsinine, and the salts of the latter // *Journal of Structural Chemistry*. 2016. -V.57.-№ 8. -P.1619-1626. (№11. Springer IF.-0.472; №40. Researchgate. IF-0.75).
4. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodzhaev, R. Zh. Kunafiev, M. M. Mirzaeva, P. Kh. Yuldashev. Crystal structure of pseudokopsinine and its salts // *Journal of Structural Chemistry*. 2017. - V.58. -P.328-333. (№11. Springer IF.-0.52; №40. Researchgate. IF-0.521).
5. Sh.M. Adizov, B.Tashkhodjaev, S. Talipov, V.P. Bruskov, P. Kh.Yuldashev, V.M. Malikov. On nitrogen coordination in vincadiformine-type alkaloids // *Chemistry of Natural Compounds*. 2017. -Vol.53. -No.3. -P.512-516. (№11. Springer IF. 0.47; №40. Researchgate. IF-0.84).
6. Sh.M. Adizov and B. Tashkhodjaev. Coordination of nitrogen in indole alkaloids by vincadiformine type // *Journal Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances*. 2017. A73, pp.425-425. (№5. Journal Citation Reports IF. 7.930)
7. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodzhaev, Pratik P. Upadhyay, P.Kh. Yuldashev, M.M. Mirzaeva. Alkyl-and acyl-derivatives of kopsinine and pseudokopsinine and their crystal structures // *Chemistry of Natural Compounds*. 2018. -V.54. -No.1. -P.147-152. (№11.Springer IF. 0.567; №40. Researchgate. IF-0.24).

### II бўлим (часть II; part II)

1. Sh.M. Adizov and D. Kadirova.The structure of majdine and isomajdine // 10<sup>th</sup> International Symposium Chemistry of Natural Compounds. Nov. 21-23, Tashkent. 2013 y. -P. 52.
2. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodjaev, P.Kh. Yuldashev // 10<sup>th</sup> International Symposium Chemistry of Natural Compounds. Nov. 21-23, Tashkent. 2013 y. -P. 102.

3. Sh.M. Adizov. The crystal structure pseudokopsinine and vindolinin picrate // Conference of Young Scientists, dedicated to the memory of Academician. Sobir Y. Yunusov March 12, Tashkent. 2015 y. –P. 56.
4. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodjaev, P. Kh.Yuldashev. Comparison of the crystal structure of vinerine with majdine and isomajdine // 11<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Antalya, Turkey. October 1-4, 2015 y. –P. 122.
5. Sh.M. Adizov, B. Tashkhodjaev, M. Mirzaeva, P.Kh. Yuldashev. Hybrid state of nitrogen in indoline alkaloids and their salt formation // 11<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Antalya, Turkey. October 1-4, 2015 y. –P. 64.
6. Sh.M. Adizov, D. Zokirova, U. Zaynutdinov, P. Kh.Yuldashev. Kopsinin modifikasiyasi // Respublika yosh olimlar konferensiyasi, O'zMU. 18-19-may. 2016 й. Б. 112.
7. Ш.М. Адизов, М.М. Мирзаева, Б.Ташходжаев, П.Х. Юлдашев. Модификация копсинина и псевдокопсинина с функциональными галоидалкилами // Республиканский научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» ИХРВ АН РУз. 18-19 март, Ташкент. 2019 й. -С. 13.

Автореферат “\_\_\_\_\_” тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 05.06.2020 йил.

Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 100 нусха.

Буюртма №\_\_\_\_.

“\_\_\_\_\_” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.

Тошкент ш., \_\_\_\_\_ кўчаси, \_\_\_\_\_

