

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

ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАМОЛОВ ЛУҚМОН СИРОЖИДДИНОВИЧ

STACHYBOTRYS, TRICHODERMA ВА *POLYPORUS*
ҚЎЗИҚОРИНЛАРИНИНГ ИККИЛАМЧИ МЕТАБОЛИТЛАРИ
СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА МОДИФИКАЦИЯСИ

02.00.03 – Органик кимё
02.00.10 – Биоорганик кимё

КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2022

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

Камолов Лукмон Сирожиддинович

Stachybotrys, Trichoderma va Polyporus қўзиқоринларининг
иккиламчи метаболитлари синтези, тузилиши ва
модификацияси..... 3

Камалов Лукман Сирожиддинович

Синтез, структура и модификация вторичных метаболитов
грибов Stachybotrys, Trichoderma и Polyporus..... 29

Kamolov Lukhmon Sirojiddinovich

Synthesis, structure and modification of secondary metabolites
of fungi Stachybotrys, Trichoderma and Polyporus..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

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

ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАМОЛОВ ЛУҚМОН СИРОЖИДДИНОВИЧ

***STACHYBOTRYS, TRICHODERMA* ВА *POLYPORUS*
ҚЎЗИҚОРИНЛАРИНИНГ ИККИЛАМЧИ МЕТАБОЛИТЛАРИ
СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА МОДИФИКАЦИЯСИ**

02.00.03 – Органик кимё

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент-2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.4.DSc/K106 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Қарши давлат университетидега бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.ik-kimyo.niuz.uz) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Нурманов Сувоикул Эрханович
техника фанлари доктори, профессор

Арипова Салимаҳон Ғозиловна
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдуллаев Шовкат Воҳидович
кимё фанлари доктори, профессор.

Матчанов Алимжан Давлатбоевич
кимё фанлари доктори, профессор.

Раҳмонбердиева Раъно Каримовна
кимё фанлари доктори, профессор.

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат университети

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «26» 02 ссат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871) 227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 14 - рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871)227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертация автореферати 2022 йил « » кунини тарқатилди.
(2022 йил «4» 02 даги 6- рақамли реестр байномаси).



З.А. Сманова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

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

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда кўзқоринларнинг алкалоидлари ва терпеноидлари ҳамда уларнинг ҳосилалари фармацевтикада, кимё саноатида, ветеринарияда, қишлоқ хўжалигининг турли соҳаларида қўлланилмоқда. Алкалоидлар ҳамда терпеноидларнинг физиологик фаолликларидан келиб чиқиб антибиотиклар, фунгицидлар, гербицидлар, доривор препаратлар, ингибиторлар ва экологик тоза препаратлар олишда қўлланилмоқда. Шу сабабли кўзқориндан биологик фаол моддаларни ажратиш олиш ва уларнинг муҳим кимёвий бирикмаларини синтез қилиш ҳамда биологик фаолликларини атрофлича ўрганиш ва уларни тиббиёт, қишлоқ хўжалик амалиётига тез фурсатда етказиб бериш муҳим ҳисобланади.

Жаҳонда кенг тарқалган вирус ва саратон касалликларининг кимётерапияси учун экологик тоза доривор препаратлар олиш усулларини излаш, кўзқорин синтез қиладиган физиологик фаол моддаларни индивидуал ҳолда ажратиш усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг кимёвий тузилишини ва биологик фаоллигини аниқлашнинг замонавий усулларини яратиш, ажратиш олинган моддалардан турли хил кимёвий препаратлар, вирусларга қарши антибиотиклар, саратонга қарши ингибиторлар ва цитотоксик препаратлар, қишлоқ хўжалиги экинлари ҳосилдорлигини оширувчи биологик препаратлар олиш бўйича илмий изланишлар олиб боришни тақозо қилади.

Республикамизда сўнгги йилларда кимё саноати корхоналарини қайта реконструкция қилиш ва қўшимча цехлар ташкил этиш, кўзқорин алкалоидлари ва терпеноидлари асосида экологик тоза доривор препаратлар олишнинг янги услубларини яратишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқаришни янада жадаллаштириш, сифат жиҳатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзгартиришга» қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада маҳаллий хом ашёлар асосида доривор препаратларни ишлаб чиқариш учун замонавий органик синтезнинг иқтисодий жиҳатдан самарали ва экологик тоза усулларини яратиш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони, 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ-3983-сон «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 17 январдаги ПҚ-3479-сон «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хомашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари

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

тўғрисида»ги Қарорлари, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². Алкалоид ва терпеноидларни ажратиб олиш ва уларни модификациялашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва университетлари, жумладан: Institute of Marine Science (АҚШ), Center for Environmental Biotechnology, University of Tennessee (АҚШ), University of Rostock (Германия), Institute of Chemistry (Белгия), Centre for Sustainable Resource Science (Япония), Ben-Gurion University of the Negev (Израиль), Indian Agricultural and Hindu University (Индия); РФА фундаментал муаммолар биологияси институти (Россия), МГУ (Россия), Кёльн университетининг органик кимё институти (Германия), Париж университети (Франция), Кюсю университети (Япония), Ўсимлик моддалари кимёси институтида (Ўзбекистон), Биоорганик кимё институти (Ўзбекистон) ва Микробиология институтларида (Ўзбекистон) илмий-амалий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Stachybotrys alternans, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum*, *Polyporus aphanus* кўзқоринлар алкалоидлари ва терпеноидларининг модификацияси ва тузилиши бўйича жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида бир қатор илмий натижалар олинган, жумладан: *Stachybotrys* ва *Trichoderma* замбуруғ культурасидан метаболитларни олиш усуллари ишлаб чиқилган (Лудонг университети, Хитой), *Stachybotrys* ва *Trichoderma* замбуруғ штампларининг алкалоидлари ва терпеноидларининг синтезини ҳар хил озуқа муҳитида ўстириш усуллари ишлаб чиқилган (Янтай Ҳайвонларнинг патогенетик микробиологияси ва иммунологияси асосий лабораторияси, Хитой,) *Stachybotrys* кўзқорини томонидан синтез қилинган стахиботриотоксинларнинг кимёвий тузилишини ўрганиш усуллари ишлаб чиқилган (Озиқ-овқат кимёси институти, Германия), *Polyporus aphanus* замбуруғларидан биологик фаол бирикмалар ажратиш (Фармацевтика илмий-тадқиқот институти, Миссисипи университети), *Stachybotrys* замбуруғ алкалоидлари ва терпеноидларини ажратиш ва тузилишини ўрганиш усуллари ишлаб чиқилган (Ўсимлик моддалари кимёси институти, Ўзбекистон) ва *Stachybotrys*, *Trichoderma* замбуруғларини турли озуқа

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

мухитда алкалоидлари ва терпеноидларининг синтезини қилиш усуллари ишлаб чиқилган (Микробиология институти, Ўзбекистон)

Дунёда янги алкалоидлар ва терпеноидларнинг синтези, модификацияси ва «тузилиши – реакция қобилият – биологик фаоллик» ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, улардан қишлоқ хўжалиги ва тиббиётда фойдаланиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: кўзқоринлар таркибидаги алкалоидлар ва терпеноидларни ажратиш олиш усуллари ишлаб чиқиш ҳамда тўйинмаган ва эфирли гуруҳлар билан модификацияланган терпеноидлар тузилиши ҳамда хоссаларининг боғлиқликларни аниқлаш, модификацияланган алкалоидлар ва терпеноидларнинг физиологик ва фармакологик фаолликларини аниқлаш; экологик тоза, арзон ва кам концентрацияларда юқори самарали препаратлар ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда жаҳоннинг турли мамлакатларида кўзқоринлардан алкалоидлар ва терпеноидларни ажратиш олиш, синтез қилиш ва уларнинг модификациясига доир тадқиқотлар етакчи олимлар Moss M.O., McMullin D. R, Li X. Q., Liu D., Shin-Ichi S, Nozawa Y, Yamamoto K, Kimura Y, Shibata K, Hu W, Minagawa K, Nasumi K, Hu W, Takahashi S, Kamble R.M., Hinkley S.F., Билай В.И., Пидопличко Н.М., Саркисов А.Х., Беккер З.Э., Лукнер М., Содиков А.С., Бегишева А.И., Еникеева З.К. ва бошқалар илмий тадқиқотлар олиб борган.

Республикамізда сесквитерпеноид дриман бензофуран алкалоидлари ва терпеноидлари шунингдек, алкалоидлар ва терпеноидлар кимёси, тузилиши ҳамда биологик фаоллиги соҳасида А.С. Содиков, М.К. Юсупов, Х.А. Асланов, А.И. Бегишева, Зупарова К.М., Арипова С.Ф., Исаев М.И., Хамидова Х.М. томонидан тадқиқотлар олиб борилган. Улар томонидан алкалоидлар ва терпеноидларни кўзқоринлардан ажратиш олиш, уларнинг ҳосилаларини самарали синтез усуллари яратилган, шунингдек, олинган бирикмаларнинг тузилиши ҳамда кимёвий ўзгаришлари ва замонавий физик тадқиқот усулларни қўллаш орқали янги маълумотлар билан бойитиш ва биологик фаол бирикмалар асосида доривор препаратларни олиш технологияси ишлаб чиқилган.

Алкалоид ва терпеноид бирикмаларни кўзқоринлардан ажратиш олиш орқали кимё саноати; қишлоқ хўжалиги ва тиббиётда фойдаланиш мумкин бўлган антибиотикларни олиш; ушбу жараёнларга янги авлод дори препаратларини яратиш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасаларининг илмий-тадқиқот иши режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Қарши давлат университети ва Микробиология институти амалий лойиҳалари: ФА-4И-Т16 «Янги биоўғитни синовлардан ўтказиш ва жорий қилиш учун техник ҳужжатларни ишлаб чиқиш» (2011-2012 йй.), илмий –тадқиқот ишлари режасининг ФА-И6-Т019 Биостим микроўстиргич биопрепаратини помидор ва полиз экинларига

жорий этиш бўйича синовларни амалга ошириш» (2016-2021 йй.) илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий *Stachybotrys*, *Trichoderma* микромицетлар ва *Polyporus* қўзқоринларининг алкалоидлари, терпеноидларини ажратиш, янги ҳосилаларини синтези усулларини ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг тузилиши, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

маҳаллий микромицетлар *Stachybotrys*, *Trichoderma* ва *Polyporus* қўзқоринларни турли озуқа муҳитида ўстириш орқали олинган алкалоидларни ва терпеноидларини сифат ҳамда миқдорий таркибини аниқлаш;

стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботраль моддаларини препаратив хроматографик усулда ажратиш, уларнинг тузилиши ва кимёвий хоссаларини аниқлаш;

стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботралларни ациллаш, виниллаш ҳамда оксидланиш-қайтарилиш реакцияларини амалга ошириш орқали, сесквитерпеноид дриман бензофуран халқасидаги гидроксил, иккиламчи амид гуруҳларига хос O,N-ацил ва O,N-винил бирикмаларни синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

ажратиб олинган ҳамда синтез қилинган янги алкалоидлар, терпеноидлар ва уларнинг ҳосилаларини фармако-токсикологик хоссаларини тадқиқ қилиш;

биологик хусусиятларини аниқлаш орқали оптимал таркибли алкалоид, терпеноид бирикмаларни аниқлаш ва уларни амалиётга қўллаш учун тавсия қилиш;

T.harzianum 55 замбуруғ штамми асосида олинган «Биостим» микроўстиргич биопрепаратини қишлоқ хўжалиги экинларининг ҳосилдорлигини оширишда қўллаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш;

T.harzianum 28 замбуруғ штамми асосида «Трихостим» биопрепаратини ишлаб чиқиш ва уни чорвачиликда силос озуқа миқдорини оширишда қўллаш.

Тадқиқотнинг объекти тупроқдан ва қишлоқ хўжалиги экинлари илдиз ризосферасидан ажратиб олинган маҳаллий *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* микромицет штаммлари ва *Polyporus aphanus* қўзқоринларининг алкалоидлари ва терпеноидлари ҳамда уларнинг ҳосилаларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети маҳаллий қўзқоринларнинг алкалоидлари ҳамда терпеноидлари ва улар асосида синтез қилинган биологик фаол моддалардан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида органик синтез, ИҚ, ^1H , ^{13}C ЯМР, 2М ЯМР ^1H - ^1H корреляцион ROESY усуллари, 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляцион НМҚС, НМВС усуллари, рентген тузилиш таҳлил усули, масс-спектрометрия усуллари ҳамда юқори самарали юпқа қатламли

хроматография, юқори самарали газ - суюқлик адсорбцион хроматография усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор янги тузилишли сесквитерпеноид дриман бензофуран синфига кирувчи стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботраль моддалари олинган, тузилиши исботланган ва кимёвий хоссалари аниқланган;

янги алкалоидлар ва терпеноидларни N,O-ациллаш, N,O-виниллаш ҳамда оксидланиш-қайтарилиш реакциялари амалга оширилган, улар асосида биологик фаол бирикмалар синтез қилинган;

стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботралларнинг N,O-ацилли бирикмаларини синтез қилиш орқали ароматик ва терпеноид ҳалқаларидаги гидроксил гуруҳларига хос O-ацил бирикмаларни юқори унум билан ҳосил бўлиши аниқланган;

сесквитерпеноид дриман бензофуран алкалоидлари, терпеноидларнинг тузилиши ва конформацияси кимёвий, замонавий физик тадқиқот усуллари ҳамда рентген тузилиш таҳлил усули ёрдамида аниқланган;

илк бор сесквитерпеноид дриман бензофуран тузилишли алкалоидлар, терпеноидларнинг ҳосилаларини синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган ва мақбул шароитлари топилган;

маҳаллий *T.harzianum* 55 замбуруғ штамми асосида қишлоқ хўжалиги экинлари ўсиши, ривожланиши ва ҳосилдорлигини оширувчи турли хил фитопатоген замбуруғларга қарши антифунгал хусусиятга эга «Биостим» микроўстиргич биопрепарати яратилган;

маҳаллий *T.harzianum* 28 замбуруғ штамми асосида ўсимлик массалари силосининг кимёвий, органолептик кўрсаткичларини оширувчи ва турли хил целлюлозали субстратларни бойитишда фойдаланиладиган «Трихостим» биопрепарати яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

алкалоидларни ва терпеноидларни тузилишини ўрганиш, уларнинг ҳосилаларини синтез қилиш ва модификациялаш натижасида 12 та алкалоид, 28 та терпеноидлар ва 27 та уларнинг ҳосилалари олинган;

тери, ошқозон ва қизилўнгач саратонига қарши юқори фаоллик кўрсатган стахиботрин, стахиботрин А алкалоидларнинг цитотоксик хоссалари ўрганилди ва уларнинг ацетатли, винилли кам захарли ҳосилалари олинган;

амалий аҳамияти юқори бўлган ациллаш, виниллаш ва оксидлаш реакциялари маҳсулотларини олишнинг қулай усуллари ишлаб чиқилган;

маҳаллий *T.harzianum* 55 замбуруғ штамми асосида олинган «Биостим» микроўстиргич биопрепарати қишлоқ хўжалиги экинларининг ҳосилдорлигини оширишда ушбу препаратни қўллаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

маҳаллий *T.harzianum* 28 замбуруғ штамми асосида олинган «Трихостим» биопрепарати чорвачиликда силос озуқа миқдорини оширишда қўллашда тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги ишда ИҚ, ^1H , ^{13}C ЯМР, 2М ЯМР ^1H - ^1H корреляцион ROESY, 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляцион НМҚС, НМВС, масс-спектрометрия, ЮСЮҚХ, ЮҚХ усулларини кенг қўлланилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* 55, *Trichoderma harzianum* 28 замбуруғларидан ва *Polyporus aیلanthus* кўзқоринидан янги алкалоид ва терпеноидларини ажратиб олиш, янги ҳосилаларни синтез қилиш, кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш "Тузилиш – реакцион қобилият" боғлиқлик қонуниятларини асослаш ҳамда реакция механизмларини таҳлил қилиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган экстракцион усуллар ёрдамида *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys chartarum* *Trichoderma harzianum* 55, *Trichoderma harzianum* 28 замбуруғлари ва *Polyporus aیلanthus* кўзқоринидан янги 12 та алкалоид ва 28 терпеноид тузилишли бирикмалар ажратиб олинганлиги, улар асосида 27 та янги ҳосилалари синтез қилинганлиги, олинган бирикмаларнинг саратонга қарши дори воситаларини олишда фойдаланилганлиги, яратилган «Биостим» микроўстиргич биопрепаратининг қишлоқ хўжалигида экинларини ҳосилдорлигини оширишда, турли фитопатогенлардан ҳимоялашда ва кимёвий ўғитлар сарфини камайтиришда қўлланилганлиги ҳамда яратилган «Трихостим» биопрепаратининг чорвачиликда омихта-ем озуқа миқдорини оширишда қўлланилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ажратиб олинган алкалоидлар, терпеноидлар ва уларнинг ҳосилаларининг тузилиши ҳамда биологик фаоллигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Polyporus aیلanthus кўзқоринидан тритерпеноидларини ажратиш, тузилиши, синтез усуллари, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаоллиги ҳақидаги маълумотларни қўлланилиши ва таҳлили учун хорижий юқори импакт факторли 13 га яқин журналлар ҳамда 20 та манба ва илмий мақолаларда фойдаланилган: (Natural Medicines (2006), 2, 130-134, (IF=2.3); Bioorganic Chemistry (2018), (IF=5.2), Phytochemistry (2006) 67, 202–211, (IF=4.0) ва бошқа. Натижада тритерпеноидлар ажратиш ва тузилишини аниқлашни амалга ошириш имконини берган;

циклопентанон оксимнинг рентген тузилиш таҳлили натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, ССДС № 1042802). Натижада базага киритилган янги моддаларга ўхшаш бирикмаларни синтез қилиш, тузилишини ўрганиш имконини берган;

маҳаллий *Trichoderma harzianum* 55 замбуруғ штамми культурал суюқлиги асосида яратилган “Биостим” микроўстиргич биопрепарати қишлоқ хўжалигида пахтачилик ҳамда ғаллачиликда амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Қишлоқ хўжалиги вазирлиги Қашқадарё вилоят қишлоқ хўжалиги бошқармасининг 2021 йил 25 октябрдаги 01/1783 - сон маълумотномаси). Натижада қишлоқ хўжалиги экинларининг ҳосилдорлигини 4-12% гача ошириш имконини берган;

маҳаллий *Trichoderma harzianum* 55 замбуруғ штамми культурал суюқлиги асосида яратилган “Биостим” микроўстиргич биопрепаратини “Лаванда” доривор ўсимлигига қўллаш орқали амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Ўрмон хўжалиги қўмитасининг 2021 йил 16 ноябрдаги 04/21-4574 - сон маълумотномаси). Натижада ўрмон хўжалиги ҳудуддаги “Лаванда” доривор ўсимлиги ривожланишини 15-20% гача ошириш имконини берган;

маҳаллий *Trichoderma harzianum* ва *Stachybotrys chartarum* замбуруғ штаммидан ажратиб олинган алкалоидли ва терпеноидли органик бирикмалар Муборак газни қайта ишлаш МЧЖ корхонасида амалиётга қўлланилган (“Ўзбекнефтгаз” АЖ Муборак газни қайта ишлаш заводининг 2021 йил 27 ноябрдаги 854/ГК-11-сон маълумотномаси). Натижада нефт-газ саноати металл конструкциялари ва қурулмаларининг эксплуатация муддатини ошириш имконини берган;

маҳаллий *Trichoderma harzianum* 28 замбуруғ штамми культурал суюқлиги асосида олинган “Трихостим” биопрепарати чорвачиликда амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Ветеренария ва чорвачиликни ривожлантириш қўмитасининг 2021 йил 22 ноябрдаги 02/23-2099 -сон маълумотномаси). Натижада ҳайвонлар соғлигини барқарорлаштириш, турли хил касалликларга чидамлилигини ва сигирларнинг сут маҳсулдорлигини 16-21% га ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот илмий натижалари 10 та, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика миқёсидаги илмий-амалий симпозиум, конференцияларда маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 35 та илмий иш, жумладан, 1 та монография, Ўзбекистон Республикаси ОАК томонидан докторлик диссертацияларининг асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола хорижий журналларда ва 4 та мақола республика илмий нашрларида чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва муҳимлиги асослаб берилган, тадқиқот ишининг мақсад ва вазифалари белгиланган, унинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, уларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, амалиётга жорий қилиш истиқболи борасида хулосалар чиқарилган ҳамда чоп этирилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «*Stachybotrys*, *Trichoderma* ва *Polyporus* кўзқоринларининг алкалоидлари ва терпеноидлари» деб номланган биринчи бобида мавзуга оид адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, бунда республикамизда ва хорижда чоп этилган маълумотлар асосида *Stachybotrys*, *Trichoderma* замбуруғлари ва *Polyporus* кўзқоринидан ажратиб олинган алкалоидлар ва терпеноидларнинг тузилишини замонавий физик тадқиқот усуллари ИҚ, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C ва 2М ЯМР ^1H - ^1H корреляцион ROESY усуллари, 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляцион НМҚС, НМВС усуллар, ҳамда рентген тузилиш таҳлил усули, масс-спектрометрия, элемент анализ, газ-суюқлик хроматография, юпқа қатлам хроматография тадқиқот усуллари ҳамда органик синтезнинг оксидлаш-қайтарилиш, фаол водородларга хос ациллаш ва виниллаш реакциялари асосида синтез қилинадиган биологик фаол моддалар, уларнинг кимёвий хоссалари ҳамда қўлланилиши, кашф этилиш тарихи, ацетилен молекуласи билан ишқорнинг гидроксил гуруҳи ҳосил қилган комплекслари ва ацетиленнинг водород билан алмашинган ҳосилаларини олиш, азот тутган алкалоидлар, терпеноидлар, тритерпеноид бирикмаларнинг ацетилен билан реакциялари турли катализаторлар иштирокида турли ҳароратда ўрганилганлиги ҳамда алкалоидлар ва терпеноидларнинг кимёвий таркибининг замбуруғ ўсадиган шароитлари ва озуқа манба турига қараб ўзгаришлари тўғрисидаги натижалар ва уларнинг таҳлили келтирилган. Шулар асосида азот тутган органик бирикмаларни гомоген - каталитик ациллаш, виниллаш реакциялари ва ушбу жараёнда нанотузилишли катализаторларни қўллаш, шунингдек, органик бирикмаларнинг ациллаш, виниллаш жараёнларини ўрганиш орқали биологик фаол бирикмалар олиш диссертация мавзусининг долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «*Stachybotrys*, *Trichoderma* ва *Polyporus* кўзқоринларининг алкалоид ва терпеноидларни ажратиш» деб номланган иккинчи бобида алкалоид ва терпеноидларни замбуруғ ва кўзқоринлардан ажратиб олиш, уларнинг физик кўрсаткичларини аниқлаш, алкалоидларни гомоген шароитларда оксидлаш, ациллаш, виниллаш усуллари, ажратиб олинган ва синтез қилинган моддаларнинг таркиби ҳамда тузилишини аниқлашнинг физик- кимёвий усуллари келтирилган.

Диссертациянинг «Фенилспиродриман алкалоидлари ва терпеноидларнинг тузилиши ҳамда улар асосидаги синтезлар» деб номланган учинчи бобида эса сесквитерпеноид дриман бензофуран алкалоид ва терпеноидларининг оксидлаш, ациллаш ҳамда винилбирикмаларининг олиниши, маҳсулот унумига турли хил омиллар (органик эритувчилар ва катализаторлар табиати ҳамда миқдори, ҳарорат, реакция давомийлиги ва бошқалар) таъсирини аниқлаш натижалари, оксидлаш, ациллаш, виниллаш жараёнларида юқори асосли системаларнинг роли батафсил ёритилган.

Stachybotrys alternans, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* замбуруғ штаммларидан ва *Polyporus aphanthus* кўзқоринидан устунли хроматография ёрдамида идентификациялаганда кўйидаги алкалоид ва терпеноидлари ажратиб олинган (1-жадвал).

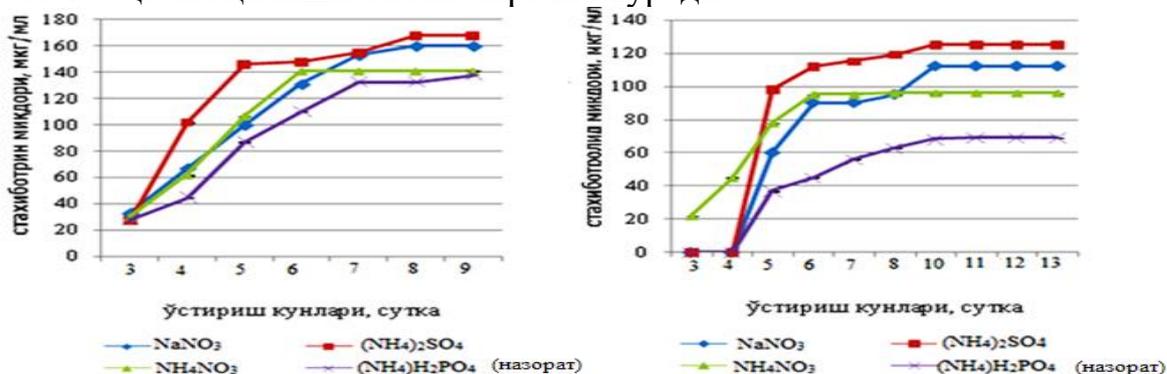
1-жадвал

Stachybotrys alternans, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* замбуруғ штаммларидан ва *Polyporus aphanthus* кўзқоринидан олинган алкалоидлар ва терпеноидлар

| № | Идентификация қилинган алкалоидлар ва терпеноидлар | Элемент таркиби | T.сюж.°C | R _f |
|---------------------|---|--|-----------|----------------|
| Алкалоидлар | | | | |
| 1. | Стахиботрин | C ₂₅ H ₃₅ NO ₅ | 202-203° | 0,48 |
| 2. | Стахиботрин А | C ₂₆ H ₃₇ NO ₅ | 192-193° | 0,56 |
| 3. | Стахиботрилактam А (I) | C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ | 220-221° | 0,52 |
| 4. | Стахиботрилактam (II) | C ₂₃ H ₃₁ NO ₄ | 200-201° | 0,43 |
| 5. | Стахиботрин В (III) | C ₂₆ H ₃₇ NO ₅ | 212-213° | 0,50 |
| 6. | 22-Метоксилстахиботрин (IV) | C ₂₆ H ₃₇ NO ₆ | 267-268° | 0,58 |
| 7. | 3-Метоксистахиботрин (V) | C ₂₆ H ₃₇ NO ₅ | 231-232° | 0,60 |
| 8. | 5-[(2-метокси-фенокс)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (VI) | C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ | 201–202° | 0,48 |
| 9. | Циклопентанон оксим(VII) | C ₅ H ₉ ON | 123-124° | 0,67 |
| 10. | 13,24-Диметоксилстахиботрин(VIII) | C ₂₇ H ₃₉ NO ₅ | 211-212° | 0,45 |
| 11. | Индолсирка кислота(XIII) | C ₁₀ H ₉ NO ₂ | 168-170° | 0,60 |
| 12. | Гарзиан кислота(XIV) | C ₁₉ H ₂₇ NO ₆ | 85-86° | 0,62 |
| Терпеноидлар | | | | |
| 13. | Стахиботролид | C ₂₃ H ₃₀ O ₅ , | 188-189° | 0,61 |
| 14. | Стахиботраль | C ₂₃ H ₃₂ O ₄ | 176-179° | 0,64 |
| 15. | Стахиботролид А (IX) | C ₂₄ H ₃₂ O ₅ , | 158-159° | 0,61 |
| 16. | Стахиботраль А (X) | C ₂₄ H ₃₄ O ₄ | 150-151° | 0,64 |
| 17. | 2,3-Дигидро-1,4-бензпиранол-4 (XI) | C ₉ H ₁₀ O ₂ | 184-186° | 0,69 |
| 18. | Гиббериллин А ₃ (XV ^a) | C ₁₉ H ₂₂ O ₆ | 233 -235° | 0,47 |
| 19. | Гиббериллин А ₄ (XV ^b) | C ₁₉ H ₂₄ O ₆ | 214–216° | 0,50 |
| 20. | Гиббериллин А ₇ (XV ^c) | C ₁₉ H ₂₃ O ₅ | 169–172° | 0,52 |
| 21. | Эргостерол (XII) | C ₂₈ H ₄₄ O | 169-170° | 0,71 |
| 22. | Эбурик кислота (XVI) | C ₃₁ H ₅₀ O ₃ | 208-209° | 0,31 |

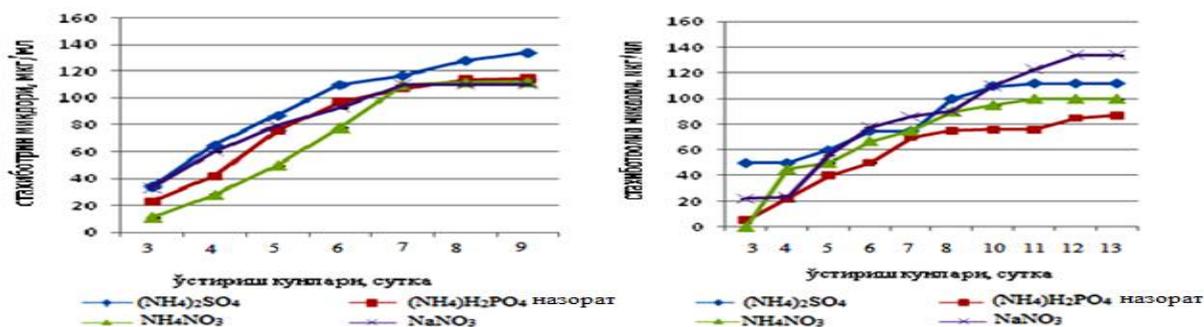
Микроорганизмларнинг ўсиши, ривожланиши ва иккиламчи метаболитлар синтезида озуқа муҳити муҳим ўрин тутди, уларнинг ривожланиши учун оптимал бўлган ҳароратларда микроб хужайрасининг ўсиши муҳитда максимал даражада иккиламчи метаболитлар ҳосил бўлишини таъминлайди. Тадқиқотлар давомида *Stachybotrys chartarum* ва *Stachybotrys alternans* штаммларининг иккиламчи метаболитлари синтезига азот ва углевод манбаларининг таъсири ўрганилди.

Азот манбаси сифатида NH_4NO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ ва NaNO_3 тузларидан фойдаланилди, тажрибалар 35 ва 45°C да олиб борилди. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ қўлланилганда *Stachybotrys alternans* штаммида стахиботрин синтези максимал даражада амалга ошири кузатилди (1-расм). NH_4NO_3 ва $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ (назорат) қўлланилганда эса нисбатан кам (138 мкг/мл) стахиботрин синтез бўлиши аниқланди. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ қўлланилган шароитларда *Stachybotrys alternans* штамми бошқа азот манбаларига қараганда кўп биомасса ҳосил қилиши билан ажралиб туради.



1-расм. *Stachybotrys alternans* штаммида стахиботрин ва стахиботролид синтезланишига турли азот манбаларининг таъсири

Stachybotrys chartarum штаммида ҳам максимал даражадаги стахиботрин синтези азот манбаси сифатида $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ қўлланилганда юқори даражада стахиботрин синтезланган бўлса, стахиботролид синтезида эса аксинча NaNO_3 қўлланилганда (134 мкг/мл) кузатилди. Ушбу штамм учун стахиботролид синтезида озуқа муҳитига азот манбаси сифатида NaNO_3 тузини қўллаш мақсадга мувофиқ бўлади (2-расм).



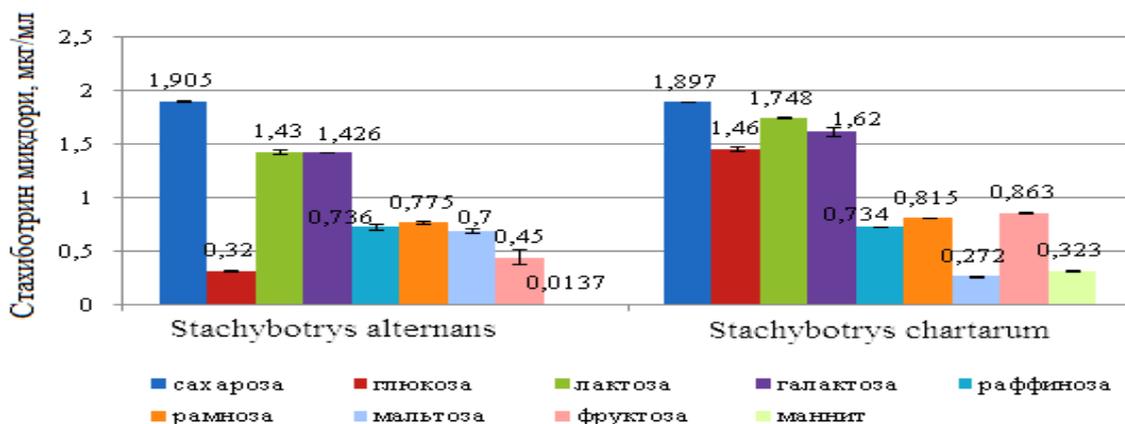
2-расм. *Stachybotrys chartarum* штаммида стахиботрин ва стахиботролид синтезланишига турли азот манбаларининг таъсири

Хулоса қилиш мумкинки, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ нафақат штаммлар биомассасига, балки озуқа муҳитида иккиламчи метаболитлар синтезига ҳам ижобий таъсир

кўрсатади. *Stachybotrys alternans* штамми ҳар икки метаболит синтези учун $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, *Stachybotrys chartarum* штамми эса стахиботролид синтези учун NaNO_3 , стахиботрин синтези учун $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ қўшилган шароитларда кўп миқдорда иккиламчи метаболитлар синтез бўлади.

Углерод манбаларининг стахиботрин ва стахиботролид синтезига таъсирини ўрганишда целлюлоза, сахароза (назорат), глюкоза, лактоза, галактоза, рамноза, раффиноза, мальтоза, фруктоза ва маннитдан фойдаланилди ва иккиламчи метаболитлар синтезига сезиларли даражада таъсир кўрсатиши кузатилди.

Stachybotrys alternans штаммида юқори даражадаги стахиботрин синтези ўстиришининг тўртинчи суткасида сахароза қўлланилган вариантда (1,90 мкг/мл) кузатилди, энг кам миқдорда эса маннит қўлланилган (0,001 мкг/мл) вариантда аниқланди. Углерод манбаси сифатида лактоза ва галактоза қўлланилган вариантларда ҳам максимал даражада стахиботрин синтезланди (мос равишда 1.43 ва 1.42 мкг/мл). *Stachybotrys chartarum* штаммида ҳам максимал даражадаги стахиботрин синтези сахароза қўлланилган вариантда (1,89 мкг/мл) кузатилган бўлса, лактоза қўлланилганда мос равишда 1,74 мкг/мл миқдорда стахиботрин синтезланди. Энг оз миқдордаги синтез мальтоза ишлатилган вариантда (0,02 мкг/мл) кузатилди (3–расм).

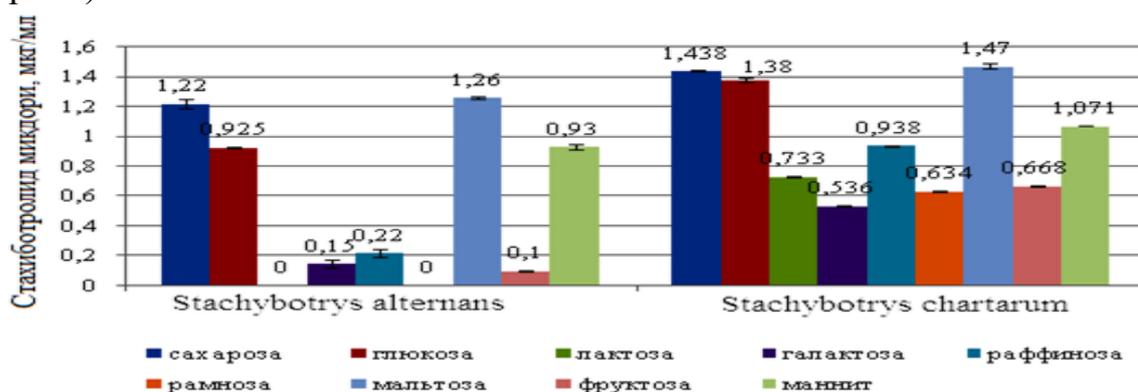


3–расм. Турли углерод манбаларининг стахиботрин синтезига таъсири

Стахиботролид синтезида эса углерод манбаларининг таъсири сезиларли таъсир кўрсатди. *Stachybotrys alternans* штаммида углерод манбаси сифатида мальтоза ишлатилганда 1,26 мкг/мл, сахарозада 1,22 мкг/мл, глюкоза 0,92 мкг/мл, маннитда 0,93 мкг/мл, фруктозада эса 0,1 мкг/мл стахиботролид ҳосил бўлгани аниқланди. Лактоза ва рамноза қўлланилганда стахиботролид ҳосил бўлиши кузатилмади.

Stachybotrys chartarum штаммида ҳам углерод манбалари стахиботролид синтезига ижобий таъсир этади. Юқори даражадаги стахиботролид синтези мальтоза ишлатилганда (1,47 мкг/мл) кузатилди. Сахароза ва глюкоза ҳам стахиботролид синтезига юқори даражада таъсир кўрсатиши тажрибаларда аниқланди (сахароза – 1.43 мкг/мл, глюкоза – 1,38 мкг/мл). Энг кам

даражадаги синтез галактозага тўғри келади (0,53 мкг/мл) кузатилди (4-расм).

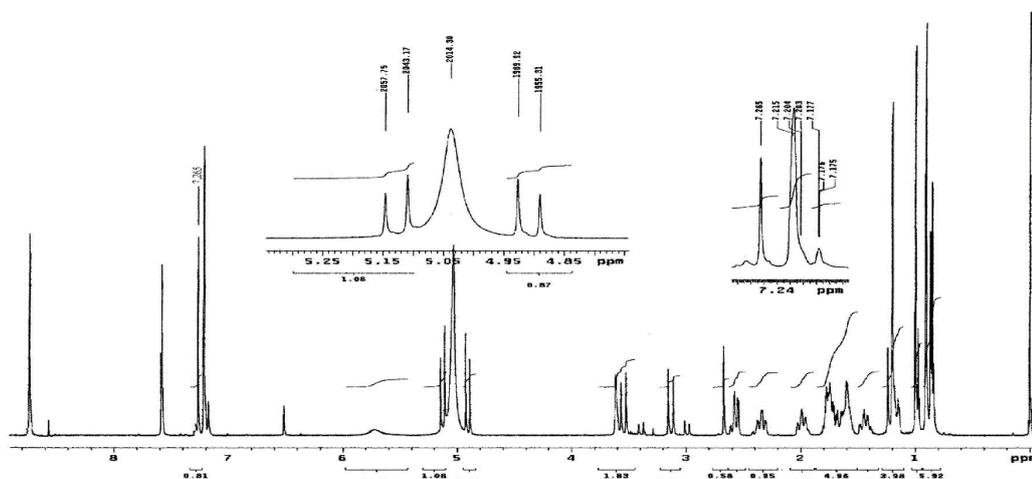


4-расм. Турли углерод манбаларининг стахиботролид синтезига таъсири

Шундай қилиб, танлаб олинган штаммларнинг потенциал миқдорда стахиботрин синтез қилиши учун углерод манбаси сифатида сахарозадан, стахиботролид синтезида эса углерод манбаси сифатида мальтоза ёки сахарозадан фойдаланиш мақсадга мувофиқлиги аниқланди.

Ажратиб олинган алкалоид ва терпеноидларнинг тузилишини ўрганиш учун ИҚ, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, 2М ^1H - ^1H ЯМР корреляцион ROESY усуллари, 2М ^1H - ^{13}C ЯМР корреляцион НМҚС, НМВС усуллари, рентген тузилиш таҳлил усули, масс-спектрометрия усуллари ҳамда юқори самарали юпқа қатламли хроматография, юқори самарали газ - суюқлик адсорбцион хроматография усуллари қўлланилган³.

Текширилаётган модданинг ЯМР ^{13}C спектрида 156,88; 155,39; 135,66; 117,60; 113,22; 101,80 м.у. соҳаларда сигналларнинг намоён бўлиши стахиботрилактам А молекуласида бешта алмашинган бензол ядроси мавжудлигидан далолат беради. Шунга кўра, стахиботрилактам А нинг ^1H ЯМР спектрида 7,35 м.у. да синглет сигналнинг мавжудлиги битта ароматик протон борлигини кўрсатади (5-расм).

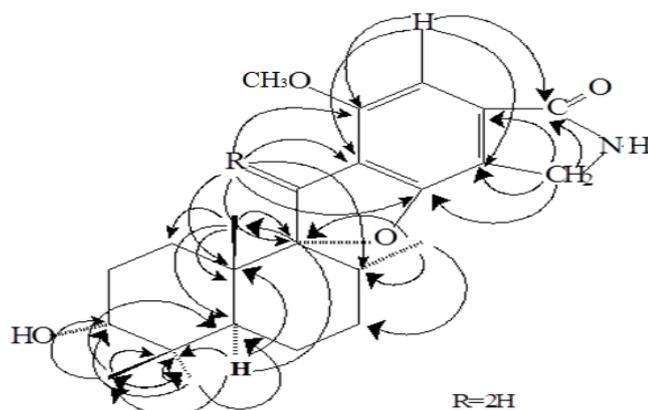


5- расм. Стахиботрилактам А ни ^1H ЯМР спектри

³Муаллиф диссертация ишини бажаришда амалий ёрдам берганлиги учун ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимё институти ходимларига самимий миннатдорчилик билдиради.

Спектрда 117,60, 113,22 ва 135,66 м.у. соҳадаги сигналлар ҳосил бўлиши ароматик ҳалқадаги 3 та углеродни ҳалқадан ташқаридаги углеродлар билан боғланган деган хулосага келишга имкон беради.

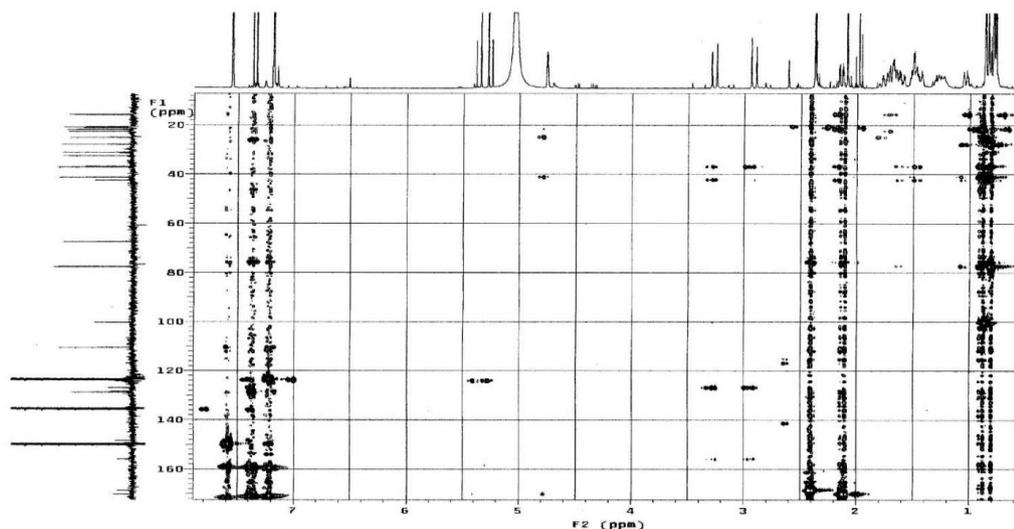
Стахиботрилактама А ^1H ЯМР спектрида 3,09 ва 3,50 м.у. соҳалардаги сигнал АВ системали иккита протонларнинг резонанслашуви ҳамда уларнинг $2\text{M}^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ЯМР спектрида 32,86 м.у. даги сигнал углерод (C-11) атомининг кимёвий силжиш корреляцияси билан протонларнинг резонанслашуви кузатилади. Ушбу изолирланган метилен протонларининг узок масофадаги $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HMBC) корреляция спектрида учта ароматик углерод атомлари C-12 (117,60 м.у), C-13 (155,39 м.у), C - 17 (156,88 м.у) билан ҳамда молекуланинг терпеноид қисмидаги учта углерод атомлари C-8 (37,34 м.у), C-9 (98,72 м.у), C-10 (40,35 м.у.) корреляциялашуви бу углерод атомларининг ўзаро боғланганлигини кўрсатади. Шунинг учун изоляцияланган метилен протонлари жойлашган C-11 углерод атоми молекуланинг сесквитерпен қисмини резонанслашган ароматик ҳалқадаги C-12 (117,60 м.у.) углерод атоми билан углерод-углерод боғи ҳосил қилади. Молекулада C-9 (98,72 м.у) ва C-17 (155,6 м.у) углерод атомларини боғлайдиган эпоксид функционал гуруҳи спиробензофуран ҳалқасини ҳосил қилади. HMBC спектрида H-14 (7,35 м.у.) ароматик протонни молекуладаги C-12 (117,69 м.у.), C-13 (155,39 м.у) углерод атомлари билан ўзаро корреляциялашуви C-14 (139,2 м.у.) углеродда ароматик протон мавжудлигини кўрсатади (7-расм).



7-расм. Стахиботрилактама А ни дейтеропиридиндаги HMBC спектри

Ароматик ҳалқадаги H-14 водород атоми билан C-23 (169,80 м.у.), C-16 (113,22 м.у.) углерод атомларини ўзаро вициналь ҳолда корреляцияланишуви кузатилади. Бу эса C-15 углерод атоми ароматик протонга нисбатан геминаль ҳолатда жойлашганлигини кўрсатади. Бу эса диацетатнинг ^1H ЯМР спектрида АВ системали иккита протонга хос кимёвий силжишлар 3,15 м.у. ва 3,58 м.у. да дублет сигналнинг намоён бўлиши ва 2M ЯМР $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ корреляцион спектрида 48,54 м.у. да углерод атомига хос сигнал билан корреляциялашганлиги метилен протонларни C-22 углеродда жойлашганлигини кўрсатади. HMBC спектрида кўриб чиқилган C-22 углеродда жойлашган АВ системали метилен протонларининг C-23 (169,80 м.у.), C-16 (113,22 м.у.), C-17 (156,88 м.у.) ва C-15 (135,66 м.у.) углерод

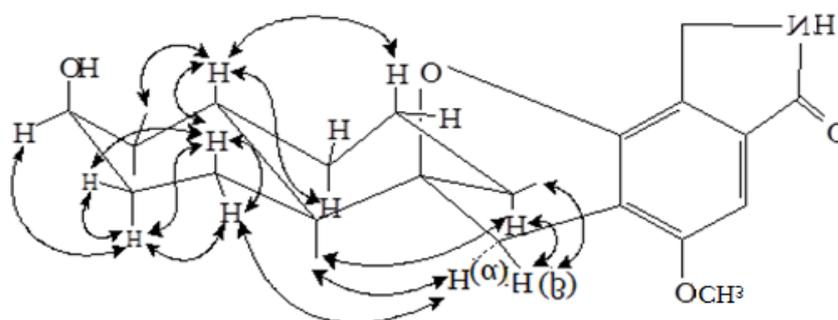
атомлари билан ўзаро таъсирлашуви, C-22 углерод атоми C-16 углерод атоми билан боғланганлигини кўрсатади (8-расм).



8-расм. N, 3O-диацетатстахиботриактам A нинг дейтеропиридиндаги НМВС спектри

N, 3O-диацетатстахиботриактам A ^1H ЯМР спектрида 2H-22 (5,15; 5,58 м.у.) водород атомлари кимёвий силжишлари намоён бўлиши ацетокси гуруҳи азот атоми билан боғланганлигини кўрсатади. Шундай қилиб, C-23 углерод атоми C-22 атоми билан учламчи N атоми орқали бирикиб E гетероҳалқани ҳосил қилади.

A/B ҳалқаларнинг қўшилиши ва молекуланинг терпеноид қисмини конформацияси қуйидагича аниқланади. Стахиботриактам A ^1H ЯМР спектрида H-5 протоннинг 2,56 м.у. даги сигнали ўзаро спин-спин таъсир константасини билдиради. Бирикманинг ^1H ЯМР спектридаги H-1 α , H-1 β , H-2 β , H-3 β , H-6 β протонларнинг фазовий ҳолати A ва B ҳалқаларнинг конформациясига мос равишда $^{10}\text{C}^3$ ва $^8\text{C}^5$ “қресло” тузилишга эга эканлигини кўрсатади (9-расм).



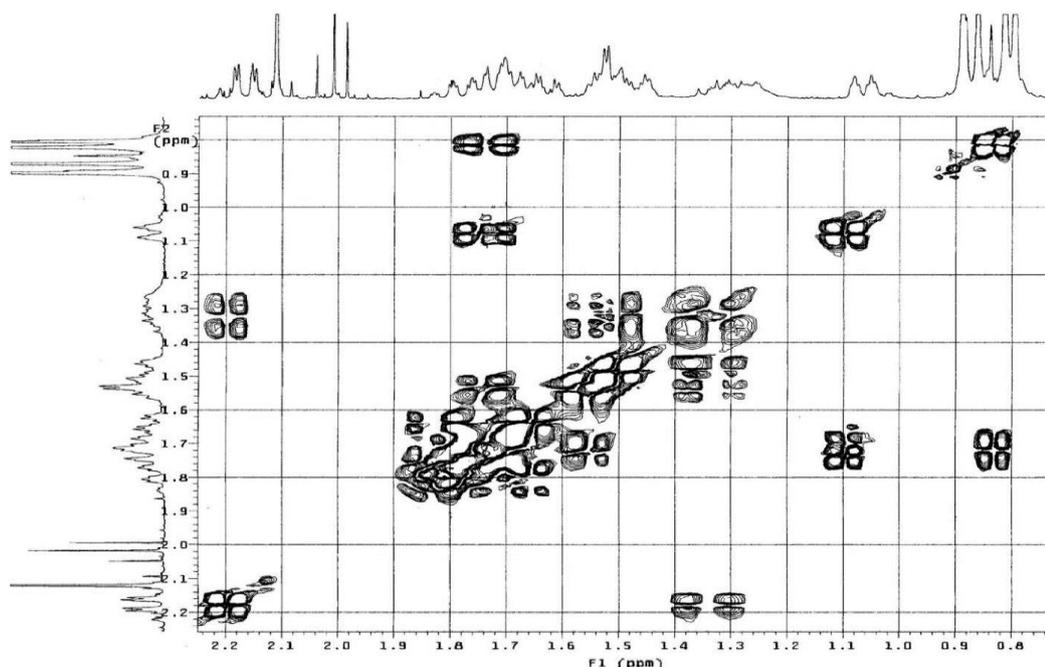
9-расм. Стахиботриактам A терпеноид қисмининг конформацион тузилиши

Стахиботриактам A ва унинг моноацетатли ҳосиласини ^1H ЯМР спектрида (CDCl_3) H-3 протоннинг 3,64 м.у. соҳада триплет сигнали намоён бўлиши спин-спинларнинг ўзаро таъсир константаси $^3\text{J} = 3\text{Гц}$ соҳадаги қийматларда доимийлигини кўрсатади. Ушбу маълумотлар H-3 протоннинг кимёвий силжиш қийматлари моноацетат таркибидаги эркин гидроксил

гурухи С-3 углероддалиги ва моноацетатли бирикма ҳосил бўлганлигини ҳамда Н-3 протонининг фазовий ҳолати β-экваториал эканлигидан далолат беради. Бу эса ўз навбатида моноацетат молекуласидаги ацетокси гурухи α-аксиаль фазовий конфигурацияга эга эканлигини билдиради.

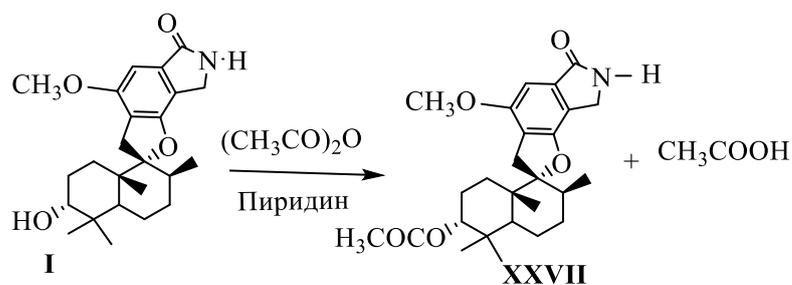
Ушбу хулосалар 6-расмда кўрсатилган стахиботрилактам А ROESY спектри маълумотлари билан ҳам тасдиқланган. Молекуладаги СН₃-19 метил радикали ва Н-8 протонлари орасидаги ОЯЭ таъсирнинг бир хил спектрда аниқланиши метил радикалининг фазода β-ориентациялашувини ҳамда СН₃-18 метил гурухига нисбатан α-ориентацион йўналишга эга эканлигини кўрсатади.

Стахиботрилактам А молекуласида Н-1α - Н-2β ва Н-5 - Н-6β антиперипланар протон жуфтликлари ўртасида ОЯЭ таъсирини кузатиш ROESY спектрининг ўзига хос хусусияти бўлиб, А ва В ҳалқаларнинг фазода жойлашишига мос келади. Шундай қилиб, тақдим этилган экспериментал маълумотлар стахиботрилактам А фазовий ҳолати 10-расмда тасвирланган тузилишга эга деган хулосага келишга имкон беради.

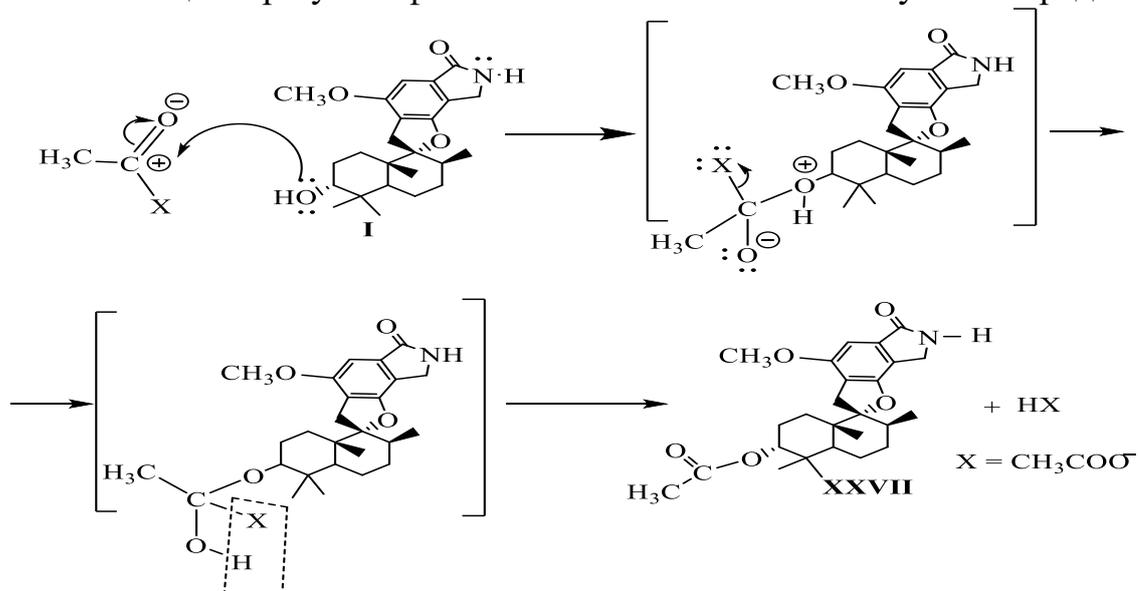


10-расм. Стахиботрилактам А терпеноид қисмининг конформацияси ва дейтеропиридинда олинган ROESY спектри

Stachybotrys alternans, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* замбуруғнинг янги маҳсулотлари: стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботраль лаборатория шароитида ўстирилган *Stachybotrys chartarum* микроқўзиқориннинг муҳим алкалоид ва терпеноидлари бўлиб, устунли хроматография ёрдамида ажратиб олинди ва уларни ациллаш реакциялари амалга оширилган. О- моноацетат ҳосил бўлиш жараёнида реагентлар 1:1 моль нисбатда олинган ва хона ҳароратида реакциялар олиб борилган.



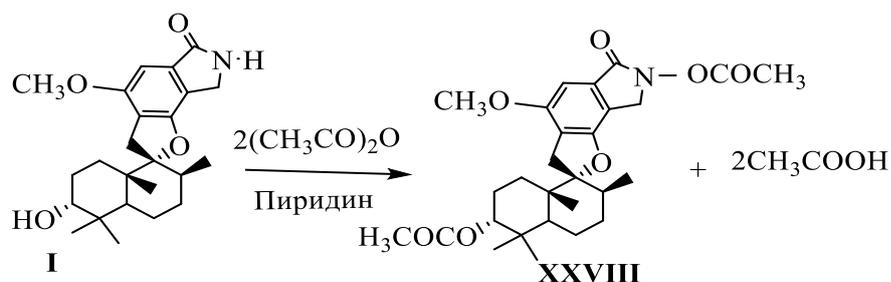
Реакциялар нуклеофиль алмашиниш механизми бўйича боради.



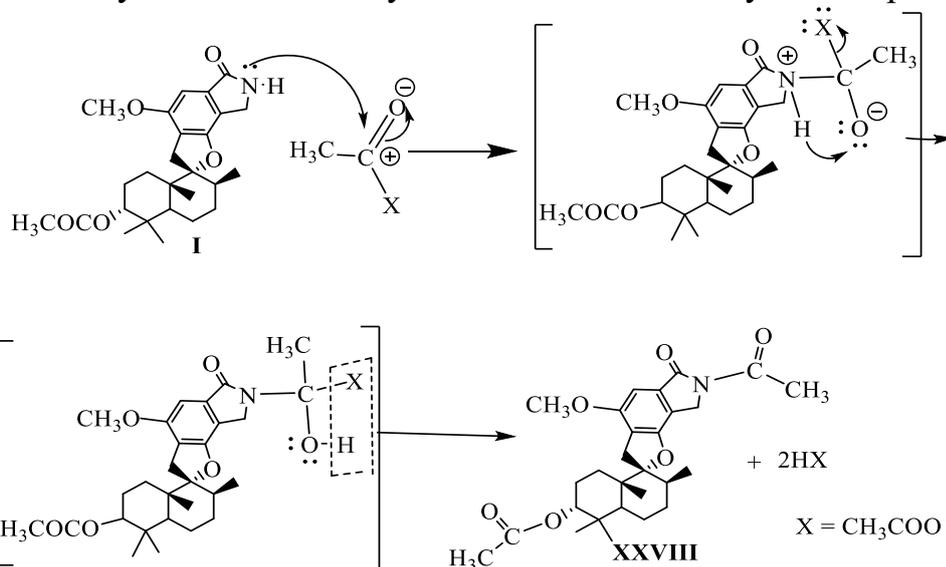
Стахиботрилактам А молекуласидаги карбонил гуруҳидаги қўш боғнинг электронлари электроманфий кислород томон силжиганлиги сабабли кислород қисман манфий зарядга эга бўлади. Электроманфий кислород атомларининг таъсири натижасида углерод атоми эса қисман мусбат зарядланади. Молекуладаги терпеноид ҳалқада жойлашган гидроксил гуруҳидаги кислород атомининг жуфт электронлари сирка ангидрид молекуласидаги углерод атоми билан таъсирлашиб, оралиқ бирикма ҳосил қилади. Реакция давомида кислород-углерод ковалент боғи ҳосил бўлиши сабабли янги оралиқ бирикма шаклланади. Гидроксил гуруҳидаги протон билан ацетат иони ҳисобига сирка кислота ажралиб чиқади ва пиридин билан туз ҳосил қилади.

Стахиботрилактам А (I) молекуласидаги иккинчи реакцион марказ - иккиламчи амин гуруҳи ҳисобига кетадиган реакцияларни ўрганиш мақсадида (I) бирикманинг сирка ангидрид билан 1:2 моль нисбатдаги реакциялари турли эритувчилар иштирокида ўрганилди.

Стахиботрилактам А нинг сирка ангидрид билан 1:2 моль нисбатда олинганда N- ва O- диацетатли бирикмалар ҳосил бўлади. Реакцияга эритувчиларнинг табиати таъсири ўрганилди ва ушбу реакциялар учун нисбатан қулай эритувчи пиридин эканлиги аниқланди. Реакциялар қуйидаги тенглама бўйича боради.

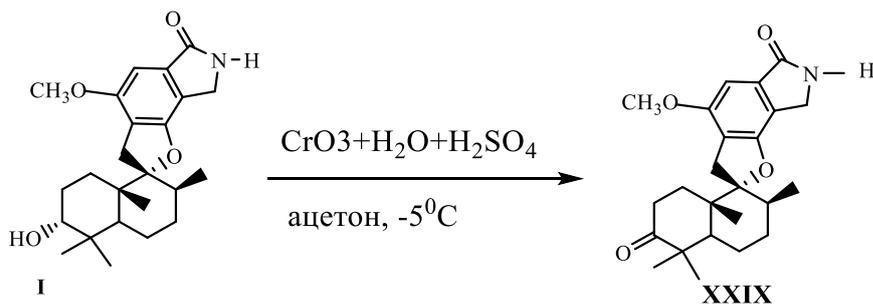


Жараёнда азот нуклеофиль агент, сирка ангидрид эса субстрат хисобланади. Реакцияда эритувчи сифатида пиридин қўлланилди. Электронларга бой бўлган азот атоми сирка ангидриддаги мусбат зарядланган углерод атомига нуклеофиль таъсир этади ва оралиқ маҳсулот ҳосил бўлади. Оралиқ маҳсулот молекуласидаги азот атомига боғланган водород атомининг кислород атомига кўчиши ҳисобига янги оралиқ бирикма вужудга келади. Ундан сирка кислота ажраб чиқиши ҳисобига диацетатли бирикма ҳосил бўлади. Реакция қуйидагича механизм бўйича боради:

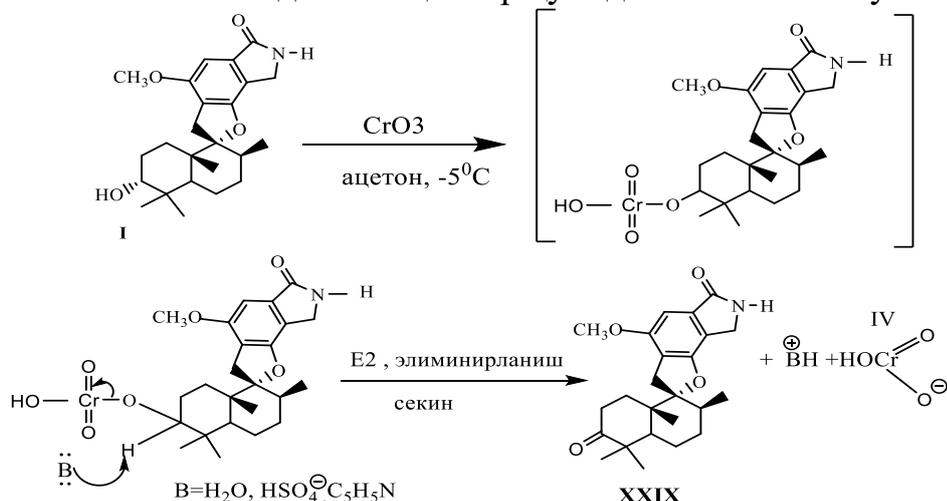


Стахиботрилактам А ва сирка ангидриднинг 1:2 моль нисбатлардаги реакцияларида N- ва O- ацетатли маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланди.

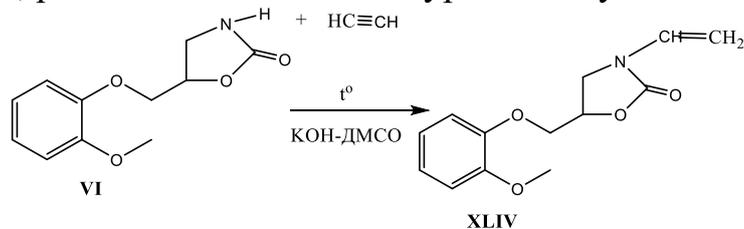
Стахиботрилактам А молекуласидаги терпеноид халқасида жойлашган иккиламчи гидроксил гуруҳини оксидлаш учун Жонс реагентидан фойдаланилди. Жонс реагентининг муҳим афзаллиги шундаки, у молекуланинг бошқа боғларига деярли таъсир қилмайди, гидроксил гуруҳини кетонгача (XXIX) оксидлайди. Реакция қуйидаги тенглама бўйича боради:



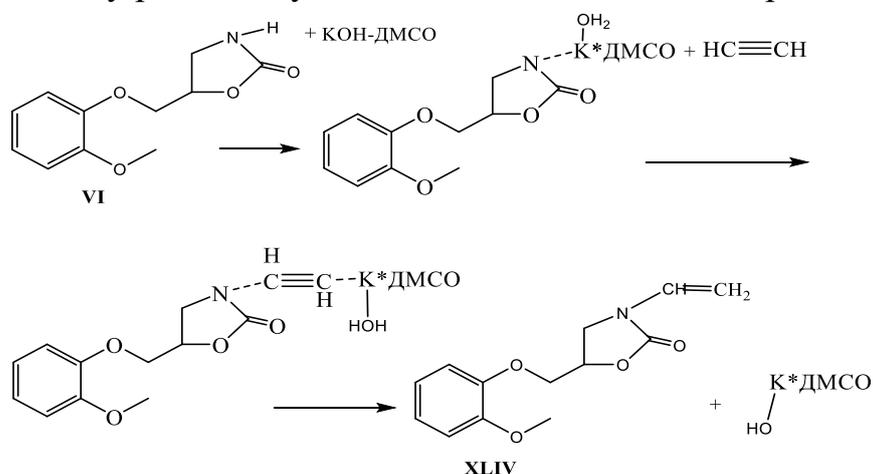
Хром ангидрид таъсирида иккиламчи спиртнинг оксидланиш жараёни механизми батафсил ўрганилди. Бу реакция бир неча босқичларни ўз ичига олади. Дастлаб оксидланиш ҳисобига спирт ва CrO_3 таъсирида хромат кислотасининг эфири ҳосил бўлади. Кейин эса элиминирланиш жараёни натижасида кетон ва Cr (IV) валентли бирикмасини ўз ичига олган бирикма ҳосил бўлишига олиб келади. Реакциялар қуйидаги механизм бўйича боради:



Ишда 5-[(2-метоксифенокс)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (VI) моддасини KOH -ДМСО ва KOH -ДМФА юқори асосли системаларидан фойдаланган ҳолда ацетилен билан виниллаш реакциялари тадқиқ қилинди. Виниллаш учун юқори асосли MOH -ДМСО ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) каталитик системасидан фойдаланилди. Бунда системанинг асослиги янада ортади ва ҳосил бўлган маҳсулот унумининг ошишига имкон беради. Реакцияда N-винил-5-[(2-метоксифенокс)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (XLIV) ҳосил бўлиши аниқланди, реакциянинг схематик кўриниши қуйидагича:



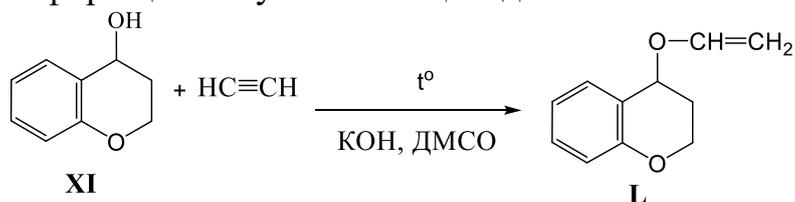
Ушбу реакция қуйидаги механизм асосида боради



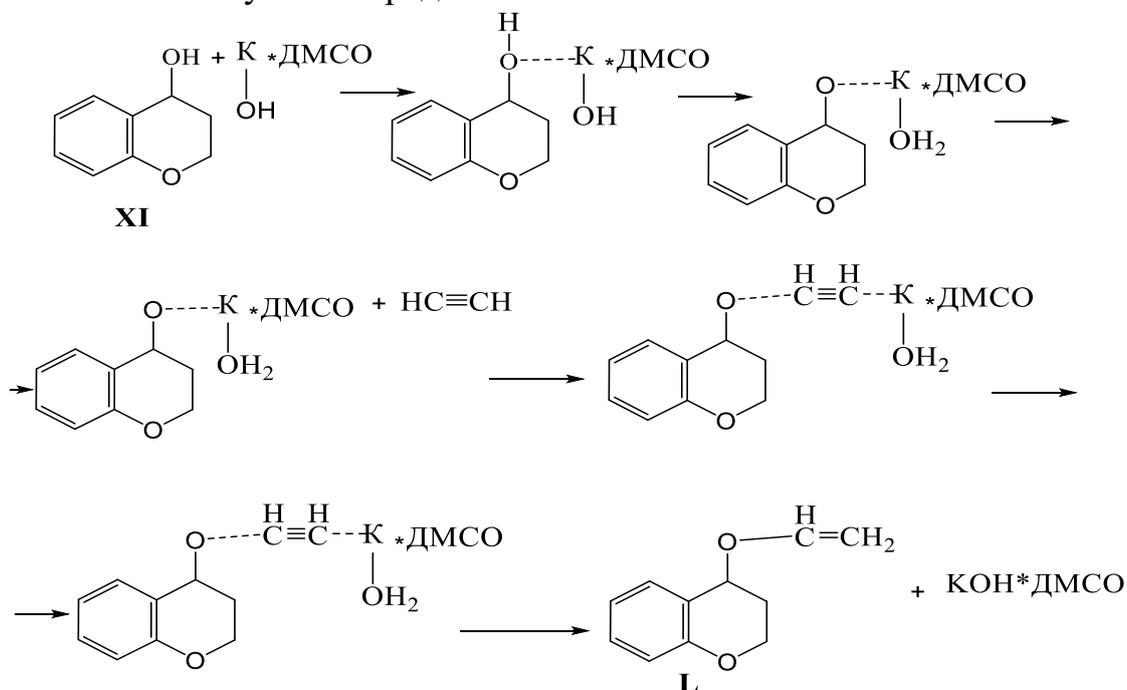
КОН-ДМСО супер-асосли муҳити билан ацетиленнинг таъсирлашиши натижасида молекула қисман қутбланиб, оралик маҳсулот ҳосил бўлади. Ўз навбатида, бу оралик бирикма энергетик жиҳатдан қулай бўлган ҳолатга ўтади ва маҳсулот ҳосил бўлади.

Маълумки, кўпгина каталитик жараёнларда маҳсулот унуми ва реакция йўналишига катализатор ва эритувчи табиати ҳамда миқдори, ҳарорат, бошланғич моддалар моль нисбатлари, шунингдек, дастлабки реагентларнинг киритилиш тезликлари катта таъсир кўрсатади.

Ишда 2,3-дигидро-1,4-бензпиранол-4 (IX) ни гомоген -каталитик усулда юқори асосли система (MeOH-ДМСО) иштирокида ацетилен билан виниллаш реакцияси амалга оширилди. Бунда тегишли терпеноиднинг мос равишдаги винил эфири ҳосил бўлиши аниқланди:

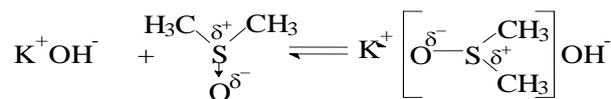


Жараёнда КОН-ДМСО юқори асосли система билан нуклеофиль агентнинг таъсирлашиши натижасида молекула қисман қутбланиб, оралик маҳсулот ҳосил қилади. Оралик маҳсулот ўз навбатида ацетилен билан таъсирлашиб барқарорлиги кам бўлган ўтиш ҳолати бирикмасини ҳосил қилади ва юқори асосли система ажраб чиқиши натижасида асосий маҳсулот-4-винилокси-2,3-дигидро-1,4-бензпиран (L) синтез қилинади. Жараён қуйидаги механизм бўйича боради.

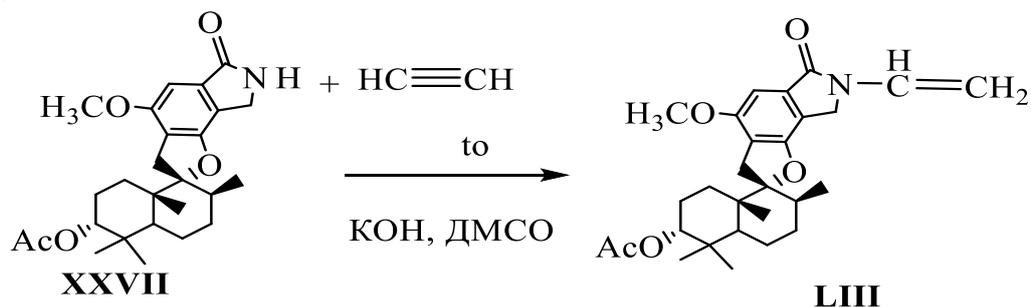


Ишда 3-моноацетатстахиботрилактам А ни ҳам КОН-ДМСО ва КОН-ДМФА юқори асосли системаларидан фойдаланган ҳолда ацетилен билан виниллаш реакциялари системали тадқиқ қилинди.

КОН-ДМСО системасидаги ДМСО таъсирида асосдаги ион жуфтнинг диссоцияланиши, юқори асосли ва кам сольватланадиган димсил аниони ҳосил бўлиши ҳисобига унинг каталитик фаоллиги ортади:



3-моноацетатстахиботрилактам А ни виниллаш учун юқори асосли МОН-ДМСО (M=Li, Na, K) каталитик системасидан фойдаланилди. Виниллаш жараёнига катализатор табиати таъсири тадқиқ қилинди. Катализаторлар сифатида литий, натрий, калий гидроксидлари ишлатилди. Барча ҳолларда N-винил-3-моноацетатстахиботрилактам А ни ҳосил бўлиши аниқланди.



Олинган натижаларга кўра, қўлланилган катализаторлар ичида нисбатан фаоли КОН бўлиб, бунда N-винил-3-моноацетатстахиботрилактам А ни унуми 32,8 % ни, LiOH ва NaOH қўлланилганда эса мос равишда 15,6 ва 24,7 % ташкил қилди. Қўлланилган катализатор табиатининг таъсирига кўра олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

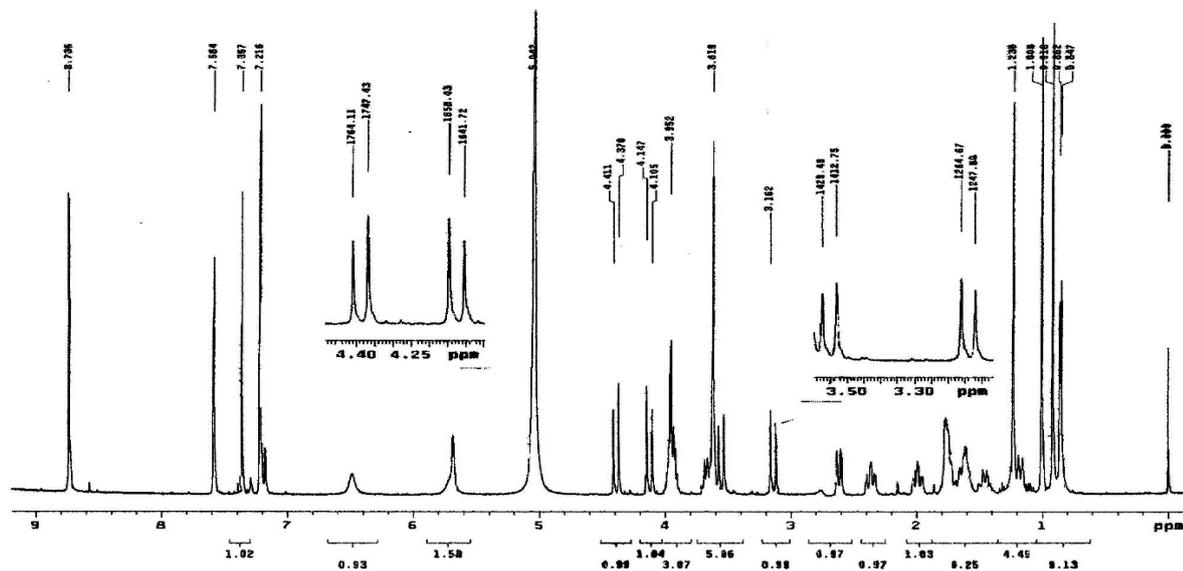
N-винил-3-моноацетатстахиботрилактам А унумига катализатор табиати таъсири (реакция давомийлиги - 3 соат, ҳарорат – 60 °С)

| Катализатор | Маҳсулот унуми, % |
|-------------|-------------------|
| LiOH | 15,6 |
| NaOH | 24,7 |
| KOH | 32,8 |

ДМСО-МОН иштирокида виниллашни амалга оширишда катализатор миқдори 3-моноацетатстахиботрилактам А массасига нисбатан 10-20 % ни ташкил қилди.

Тажриба натижаларга кўра, КОН нинг системадаги миқдори реакция боришига сезиларли таъсир кўрсатади. Катализатор миқдори 10 % бўлганда 3-моноацетатстахиботрилактам А винил бирикмасининг унуми максимал бўлишига эришилди. Қўлланилган катализаторлар ичида нисбатан фаоли КОН эканлиги аниқланди. ДМСО эритувчисида виниллаш жараёни қуйидаги механизм бўйича боради:

N-винил-3-моноацетатстахиботрилактам А (13-расм) ^1H ЯМР -спектрида куйидаги тебраниш сигналлар резонанси кузатилди: 4,04-4,40 м.у. кенг соҳада кватрет шаклда винил гуруҳининг протонлари, 3.5 м.у. соҳада эса 3 ҳалқада азотга нисбатан α -ҳолатда жойлашган метилен гуруҳининг протонлари кузатилди.



13-расм. N-винил-3-моноацетатстахиботрилактам А ^1H ЯМР - спектри

Тадқиқот ишида ўрганилган *T.harzianum* 55 штамми асосида “Биостим” биопрепарати, *T.harzianum* 28 штамми асосида эса “Трихостим” биопрепарати яратилди ва қишлоқ хўжалиги ва чорвачиликда қўлланилди⁴.

“Биостим” биопрепарати билан ишлов берилиши натижасида тупроқ унумдорлиги яхшиланганлиги, қишлоқ хўжалиги экинлари сифати ва ҳосилдорлиги 3–12 ц/га ортгани, 4–10 кун олдин етилиши кузатилди. Препарат таъсирида ҳосилдорлик назорат вариантыга нисбатан 4-12% гача ортганлиги аниқланди.

T.harzianum 28 штамми асосида олинган “Трихостим” биопрепарати иштирокида лаборатория шароитида 0,2-0,5 см катталида майдаланган буғдой сомони ва маккажўхори пояси ҳамда, уларнинг 1:1 нисбатдаги биомассаси аралашмаси силосланган ва унинг органолептик, микробиологик ва биокимёвий таҳлил ўтказилган. Ушбу биопрепаратнинг иқтисодий самарадорлиги аниқланган. «Трихостим» биопрепарати билан ишлов бериб, тайёрланган силос билан озиқлантирилган гольштейн зотли сигирларнинг сут маҳсулдорлиги 16-21 % ортганлиги аниқланди.

⁴Муаллиф диссертация ишини бажаришда амалий ёрдам берганлиги учун б.ф.н. Х.М.Хамидовага самимий миннатдорчилик билдиради.

ХУЛОСА

1. Илк бор янги тузилишли сесквитерпеноид дриман бензофуран синфига кирувчи стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботраль моддалари олинди, уларнинг тузилиши ва кимёвий хоссалари аниқланди.

2. Илк бор замбуруғлар таркибидан алкалоид ва терпеноидларни натрий гидрокарбонат эритмаси билан нейтрал муҳитда этилацетат ёрдамида ажратишнинг янги усули ишлаб чиқилди.

3. Биринчи марта *Stachyrobryas alternans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* 55, *Trichoderma harzianum* 28 штаммларининг ва *Polyporus aphanus* кўзқоринларидан сесквитерпеноид дриман бензофуран тузилишли 12 та янги алкалоид, 28 та терпеноид ажратиб олинди ва уларнинг миқдорий ва сифат таркиби, озуқа муҳитига, таркибидаги азот ва углевод манбасининг турига боғлиқлиги кўрсатилди.

4. *Stachyrobryas alternans*, *Stachybotrys chartarum* замбуруғларидан ажратилган янги алкалоидлар, терпеноидларнинг биологик фаоллигини ошириш мақсадида уларни N,O-ациллаш, N,O-виниллаш ҳамда оксидланиш-қайтарилиш реакциялари тадқиқ қилинди.

5. Олинган стахиботрилактам, стахиботрин, стахиботролид ва стахиботралларнинг N- ва O-ацилли бирикмалари синтез қилинди. Ациллаш жараёнида ароматик ва терпеноид халқаларидаги гидроксил гуруҳларига хос O-ацил бирикмаларни юқори унум билан ҳосил бўлиши кўрсатилди.

6. Сесквитерпеноид дриман бензофуран тузилишли алкалоидларни N-виниллаш реакциялари, терпеноидларни O-виниллаш реакциялари амалга оширилди ва юқори фаолликка эга бўлган бирикмалар синтез қилинди.

7. *Stachyrobryas alternans*, *Stachybotrys chartarum* замбуруғларидан ажратилган янги алкалоидлар - 13,24-диметоксилстахиботрин, стахиботрин B, 22-метоксилстахиботрин, 3-метоксистахиботрин, стахиботрилактам, стахиботрилактам A алкалоидлар физик тадқиқот усуллари ва кимёвий модификациялаш ёрдамида сесквитерпеноид дриман бензофуран тузилишли эканлиги аниқланди ва антибиотиклар олиш учун амалиётда қўллашга тавсия этилди.

8. 5-[(2-метоксифенокси)-1,3-оксазолидин-2-он, циклопентанон оксим, индол сирка кислотаси, гарзиан кислоталарининг дитерпеноид тузилишга эга эканлиги исботланди, уларни N-ациллаш ва виниллаш реакциялари амалга оширилди, жараён боришининг мақбул шароити топилди.

9. Стахиботролид A, стахиботрал A, 2,3-дигидро-1,4-бензпиранол-4, эбурик кислота, гиббериллин A₃, гиббериллин A₄, гиббериллин A₇ларнинг тузилиши ва уларни O-ацил бирикмалари синтезининг мақбул шароитлари аниқланди.

10. *Trichoderma harzianum* 55 замбуруғ штамми асосида “Биостим” биопрепарати ишлаб чиқилди ва унинг қишлоқ хўжалиги экинлари ҳосилдорлигини ўртача 5-12 % гача, олдин етилишини 4–10 кунга ошириши изоҳланди ва қишлоқ хўжалиги, ўрмон хўжаликларида амалиётга тадбиқ этилган.

11. *Trichoderma harzianum* 28 замбуруғ штамми асосида олинган “Трихостим” биопрепарати чорва молларига бериладиган силос таркибини оксил, аминокислота, фермент, углевод ва витаминлар билан бойитиши, сигирларнинг сут маҳсулдорлигини 16-21% га ошириши изоҳланди ва чорвачилиқда амалиётга тадбиқ этилган.

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

КАРШИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАМАЛОВ ЛУКМАН СИРАЖИДДИНОВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И МОДИФИКАЦИЯ ВТОРИЧНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ ГРИБОВ STACHYBOTRYS, TRICHODERMA И
POLYPORUS**

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

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

Ташкент-2022

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.4.DSc/K106

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

| | |
|------------------------|--|
| Научные консультанты: | Нурманов Сувоиккул Эрханович доктор технических наук, профессор Арипова Салимахон Фазиловна доктор химических наук, профессор |
| Официальные оппоненты: | Абдуллаев Шовкат Вохидович доктор химических наук, профессор Матчанов Алимжан Давлатбоевич доктор химических наук, профессор Рахмонбердиева Раъно Каримовна доктор химических наук, профессор |
| Ведущая организация: | Самаркандский государственный университет |

Защита диссертации состоится «26» 02 2022 г. в 10⁰⁰ часов на заседании разового научного совета по присуждению научной степени на основе научного совета DSc.03/30.12.2019.K.01.03 при национальном университете Узбекистана (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: chem0102@mail.ru)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за №40). Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: nauka@nuu.ru. Административное здание Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 4-й каб.

Автореферат диссертации разослан " " 2022 года.
(протокол рассылки № 0 от "2" 02 2022 года).


З.А. Сманова
Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор
Д.А. Гафурова
Учредитель секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н.
А.К. Абдушукуров
Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день алкалоиды и терпеноиды грибов и их производные используются в фармацевтике, химической промышленности, ветеринарии, различных сферах сельского хозяйства. Исходя из физиологической активности алкалоидов и терпеноидов, они используются в производстве антибиотиков, фунгицидов, гербицидов, лекарств, ингибиторов и экологически чистых препаратов. Поэтому особо важным является разработка методов выделения из грибов биологически активных веществ и синтез их важных производных, а также изучение их всесторонней биологической активности для скорейшего их внедрения в медицину и сельское хозяйство.

В мире проводятся научные исследования по методам получения экологически чистых препаратов для химиотерапии вирусов и рака, разработке методов индивидуального разделения физиологически активных веществ, синтезируемых грибами, разработке современных методов определению их химической структуры и биологической активности, созданию на основе изолированных соединений различных химических препаратов, научным исследованиям по производству противовирусных антибиотиков, противораковых и цитотоксических препаратов, а также повышающих урожайность сельско-хозяйственных культур биологических препаратов.

В нашей стране в последние годы особое внимание уделяется реконструкции химических предприятий и организации дополнительных цехов, созданию новых методов получения экологически чистых препаратов на основе алкалоидов и терпеноидов грибов. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи, направленные на «дальнейшее ускорение производства готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на основе глубокой переработки местного сырья, изменение качественно новых видов продукции и технологий»⁵. В связи с этим актуально создание экономичных и экологически чистых методов современного органического синтеза для производства лекарственных препаратов на основе местного сырья и внедрения их в производство.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует выполнению задач, представленных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию РУз», Постановлениях Президента РУз от 25 октября 2018 года № 3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности РУз», от 17 января 2018 г. № 3479 «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными

⁵Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан.

видами продукции и сырья», Указе № ПФ-5707 от 10 апреля 2019 г. «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁶. Научные исследования по выделению и модификации алкалоидов и терпеноидов проводят ведущие мировые исследовательские центры и университеты, в том числе: Институт морских наук (США), Центр экологической биотехнологии, Университет Теннесси (США), Университет Росток (Германия), Институт химии (Бельгия), Центр науки об устойчивых ресурсах (Япония), Университет Бен-Гуриона в Негеве (Израиль), Индийский сельскохозяйственный и индуистский университет (Индия), Институт фундаментальных проблем биологии (Россия), МГУ (Россия), Институт органической химии, Кельнский университет (Германия), Парижский университет (Франция), Университет Кюсю (Япония), а также Институт химии растительных веществ (Узбекистан), Институт биоорганической химии (Узбекистан) и Институт микробиологии (Узбекистан).

На основе проводимых во всём мире исследований по изучению строения алкалоидов и модификации терпеноидов *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum*, *Polyporus aphanus* достигнут целый ряд научных результатов, в том числе: разработаны методы получения метаболитов из культур грибов *Stachybotrys* и *Trichoderma* (Университет Лудун, Китай), разработаны методы выделения алкалоидов и терпеноидов в условиях выращивания в различных питательных средах штаммов грибов *Stachybotrys* и *Trichoderma* (Главная лаборатория микробиологии и иммунологии патогенеза животных, Янтай, Китай), разработаны методы по проблеме определения химического строения стахибиотриотоксинов (Институт пищевой химии, Германия), выделению биологически активных соединений грибка *Polyporus aphanus* (Фармацевтический исследовательский институт, Университет Миссисипи), разработаны методы выделения и установления структуры алкалоидов и терпеноидов гриба *Stachybotrys* (Институт химии растительных веществ, Узбекистан) и осуществлению синтезов алкалоидов и терпеноидов в различных условиях питательных сред гриба *Stachybotrys* и *Trichoderma* (Институт микробиологии, Узбекистан).

Проводится ряд исследований по синтезу новых алкалоидов и терпеноидов, модификации и выявлению взаимодействия «структура-реакционная способность-биологическая активность», по их использованию

⁶Обзор международных научных исследований по теме диссертации подготовлен на материалах <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> и других источниках.

в сельском хозяйстве и медицине, включая следующие приоритетные направления: разработка методов разделения алкалоидов и терпеноидов грибов, определение структуры и свойств модифицированных терпеноидов с ненасыщенными и эфирными группами для определения физиологической и фармакологической активности модифицированных алкалоидов и терпеноидов; разработка экологически чистых, недорогих и высокоэффективных препаратов, работающих в низких концентрациях.

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день научные исследования по выделению, синтезу и модификации алкалоидов и терпеноидов из грибов в различных странах мира проводятся ведущими учеными: Moss MO, McMullin D. R, Li XQ, Liu D., Shin-Ichi S., Нодзава Ю., Ямамото. К., Кимура Ю., Сибата К., Ху В., Минагава К., Хасуми К., Ху В., Такахаша С., Камбл Р. М., Хинкли С. Ф., Билай В. И., Пидопличко Н. М., Саркисов А. Х., Беккер З. Э., Лукнер М., Содиков А.С., Бегишева А.И., Еникеева З.К. и другие.

В нашей республике в области химии алкалоидов и терпеноидов сесквитерпеноида дримана-бензофурана по изучению химического строения и биологической активности алкалоидов также проводили исследования А.С. Содиков, М.К. Юсупов, Х.А. Асланов, А.И. Бегишева, Зупарова К.М., Арипова С.Ф., Исаев М.И., Хамидова Х.М. Ими разработаны методы выделения алкалоидов и терпеноидов из грибов, эффективного синтеза их производных, а также изучение структуры полученных соединений, химических превращений, современные физические методы исследования, разработаны технологии получения лекарств на основе биологически активных веществ.

В этой связи ведутся научные исследования по выделению алкалоидов и терпеноидных соединений из грибов, получению антибиотиков, которые можно использовать в химической промышленности, сельском хозяйстве и медицине для разработки лекарств нового поколения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ прикладных проектов Каршинского Гос. Университета и Института микробиологии: ФА-4И-Т16: «Разработка технической документации для испытания и внедрения новых биоудобрений» (2011-2012 гг); фундаментального проекта ФА-И6-Т019: «Проведение испытаний по внедрению биопрепарата «Биостим» для помидоров и огородных растений» (2016-2021 гг).

Цель исследования заключалась в выделении алкалоидов и терпеноидов из местных микромицетов *Stachybrobrys*, *Trichoderma* и гриба *Polyporus* разработке методов синтеза новых производных терпеноидов, изучении их структуры и определении физико-химических и биологических свойств.

Задачи исследования:

изучение качественного и количественного состава алкалоидов и терпеноидов, полученных при выращивании местных микромицетов *Stachybotrys*, *Trichoderma* и гриба *Polyporus* на различных питательных средах;

получение стахиботрилактама, стахиботрина, стаксиботролида и стахиботрала препаративным хроматографическим методом, определение их структуры и химических свойств;

синтез специфичных для гидроксильных, вторичных амидных групп О, N-ацильных и О,N-винильных соединений в сесквитерпеноидном дриманбензофурановом кольце ацилированием, винильных и окислительно-восстановительными реакциями стахиботрилактама, стахиботрина, стаксиботролида и стахиботрала;

изучение фармако-токсикологических свойств выделенных и синтезированных алкалоидов, терпеноидов и их производных;

определение оптимального содержания алкалоидов и терпеноидных соединений исследованием их биологических свойств и рекомендация их для практического применения;

разработка рекомендаций по применению биопрепарата «Биостим», полученного на основе местного штамма гриба *T. Harzianum* 55 для повышения урожайности сельскохозяйственных культур;

разработка биопрепарата «Трихостим» на основе местного штамма гриба *T. Harzianum* 28 и его использование в животноводстве для повышения содержания питательных веществ в силосе.

Объектом исследования являются местные штаммы микромицетов *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys shartarum*, *Trichoderma harzianum*, выделенных из почвы и корневой ризосферы сельскохозяйственных культур, а также алкалоиды и терпеноиды гриба *Polyporus aphanizanthus* и их производные.

Предмет исследования – алкалоиды и терпеноиды местных грибов и биологически активные вещества, полученные на их основе.

Методы исследования. В процессе выполнения диссертации в качестве методов исследования использованы органический синтез, методы ИК, ЯМР¹H, ЯМР ¹³C, 2М ЯМР ¹H-¹H корреляции ROESY, 2М ЯМР ¹H-¹³C корреляционные методы НМРС, НМВС, метод рентгеноструктурного анализа, методы масс-спектрометрии, высокоэффективной тонкослойной хроматографии, высокоэффективной газожидкостной адсорбционной хроматографии.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые были получены новые соединения стахиботрилактама, стахиботрина, стахиботролида и стахиботрала из класса структурированных сесквитерпеноидов дриманбензофурана, доказана их структура и изучены их химические свойства;

проведены реакции N,O-ацилирования, N,O-винилирования и окислительно-восстановительные реакции новых алкалоидов и терпеноидов, на основе которых синтезированы биологически активные соединения;

определены и установлены в синтезе N,O-ацетильных соединений стахиботрилактама, стахиботрина, стахиботролида и стахиботраля высокие выходы O-ацильных соединений, специфичных к гидроксильным группам ароматического и терпеноидного колец;

определена структура и конфигурация сесквитерпеноидов дриман-бензофурановых алкалоидов и терпеноидов с использованием химических и современных физических методов исследования и метода рентгеноструктурного анализа;

впервые разработаны методы синтеза алкалоидов и терпеноидов со структурой сесквитерпеноида дримана и найдены оптимальные условия их синтеза;

разработан микроростовой биопрепарат «Биостим» на основе штамма *T. harzianum* 55, стимулирующий рост, развитие сельскохозяйственных культур, повышающий их урожайность и обладающий фунгицидными свойствами в отношении различных фитопатогенных грибов;

разработан биопрепарат «Трихостим» на основе штамма *T. harzianum* 28, улучшающий химические и органолептические характеристики силоса и используемый для обогащения различных целлюлозных субстратов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

получено 12 алкалоидов, 28 терпеноидов и 27 их производных в результате выделения алкалоидов и терпеноидов, изучения их строения, синтеза и модификации их производных;

изучены цитотоксические свойства алкалоидов стахиботрина, стахиботрина А, обладающих высокой активностью в отношении клеток рака кожи, желудка и пищевода, получены их ацетатные и виниловые малотоксичные производные;

разработаны удобные методы синтеза соединений имеющих большое практическое значение, реакциями ацилирования, винилирования и окисления;

разработаны рекомендации для биопрепарата «Биостим», полученного на основе штамма *T. harzianum* 55, по его применению для повышения урожайности сельскохозяйственных культур;

разработаны рекомендации для биопрепарата «Трихостим», полученного на основе штамма грибов *T. harzianum* 28, повышающего пищевую ценность силоса, для использования его в животноводстве.

Достоверность результатов исследования основана на широком использовании методов ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C ЯМР, 2М ^1H - ^1H корреляции ROESY, ЯМР 2М ^1H - ^{13}C корреляции HMQC, HMBC, масс-спектрометрии и ВЭТСХ, ТСХ.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выделении

новых алкалоидов и терпеноидов из микромицетов *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys shartarum*, *Trichoderma harzianum* 55, *Trichoderma harzianum* 28 и гриба *Polyporus aیلanthus*, синтезе новых продуктов, осуществлении химических превращений, обосновании зависимости «Структура-реакционная способность» веществ и анализом механизмов реакций.

Практическая значимость результатов исследования подтверждается выделением разработанными методами экстракции из грибов *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys shartarum* и *Polyporus aیلanthus* 12 новых алкалоидов и 28 терпеноидных соединений, синтезом 27 новых производных, использованием полученных соединений в производстве противораковых препаратов, в повышении урожайности сельскохозяйственных культур при использовании биопрепарата «Биостим», защитой от различных фитопатогенов и снижением расхода химических удобрений, применением биопрепарата «Трихостим» для увеличения количества комбикормов в животноводстве.

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

данные по выделению, модификации, синтезу, определению структуры тритерпеноидов гриба *Polyporus aیلanthus*, химическим превращениям и биологической активности для применения и обобщения использованы в 13 зарубежных журналах с высоким импакт-фактором (IF) (*Natural Medicines* 2006 (2), 130-134, Scopus, JCR. IF = 2.3; *Bioorganic Chemistry*, 2018, Scopus, JCR IF = 5.2, *Phytochemistry* 2006 (67) 202–211. Scopus, JCR IF = 4.0). В результате получена возможность выделения тритерпеноидов и установления их структуры;

данные, полученные на основе PCA оксима циклопентанона, включены в банк данных Кембриджского центра структурных исследований (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, CCDC № 1042802). В результате получена возможность синтеза и изучения структур подобных новых соединений;

биопрепарат «Биостим», созданный на основе культуральной жидкости штамма *Trichoderma harzianum* 55, внедрен в сельское хозяйство в хлопководстве и зерноводстве (Справка номер 01/1783 Минсельхоза Республики Узбекистан от 25 октября, 2021 г.). В результате это позволило увеличить урожайность сельскохозяйственных культур на 4-12%;

биопрепарат «Биостим», созданный на основе культуральной жидкости штамма *Trichoderma harzianum* 55, внедрен для применения лекарственного растения «Лаванда» (справка Комитета лесного хозяйства Республики Узбекистан от 16 ноября 2021 г. № 04 / 21-4574). В результате это позволило увеличить рост лекарственного растения «Лаванда» в лесном хозяйстве на 15-20%;

алкалоидные и терпеноидные органические соединения, выделенные из штаммов *Trichoderma harzianum* и *Stachybotrys chartarum*, использованы в

ООО «Мубарек Газопереработка» (справка Мубарекского газоперерабатывающего завода АК «Узбекнефтегаз» № 854/ГК-11 от 27 ноября 2021 г.). В результате в нефтегазовой отрасли увеличен срок службы металлоконструкций и установок;

биопрепарат «Трихостим», полученный на основе культуральной жидкости штамма *Trichoderma harzianum* 28, внедрен в животноводство (справка Комитета ветеринарии и развития животноводства Республики Узбекистан от 22 ноября 2021 г. № 02/23-2099). В результате удалось стабилизировать здоровье животных, повысить сопротивляемость к различным заболеваниям и увеличить удой коров на 16-21%.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящих исследований докладывались и обсуждались на 10 научно-практических конференциях, в том числе 5 международных и 5 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 34 научные работы, в том числе 1 монография, 16 статей в международных и 17 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских (DSc) диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Первая глава диссертации, озаглавленная «**Алкалоиды и терпеноиды грибов *Stachybotrys, Trichoderma* и *Polyporus***» представляет собой обзор литературы на основании опубликованных отечественными и зарубежными учёными данных, приведены результаты по изучению структуры алкалоидов и терпеноидов, выделенных из грибов *Stachybotrys, Trichoderma* и *Polyporus*, современными физическими методами исследования: ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , 2М ЯМР ^1H - ^1H корреляции ROESY, 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляционные методы НМРС, НМВС, рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии, высокоэффективная тонкослойная хроматография, высокоэффективной газожидкостной адсорбционной хроматографии, исследования и синтез

биологически активных веществ на основе окислительно-восстановительных процессов органического синтеза, на основе реакций ацилирования и винильных реакций по активному водороду получение биологически активных соединений, их химические свойства и применение, история открытия, получение веществ, образованных гидроксильными группами щелочей и водородообменных производных ацетиленов, реакции азотсодержащих алкалоидов, терпеноидов, тритерпеноидных соединений с ацетиленом при разных температурах в присутствии различных катализаторов, представлены результаты изучения химического состава алкалоидов и терпеноидов в зависимости от изменения условий прорастания грибов и влияние на тип источника питания. Приведён анализ зарубежной и отечественной литературы по синтезу алкалоидов и терпеноидов в гомогенных условиях, образованию алкалоидов, сесквитерпеноидных соединений бензофурана дримана с уксусной кислотой и ацетиленом. Исходя из этого, актуальность и важность темы диссертации определялась гомогенно-каталитическим ацилированием азотсодержащих органических соединений, виниловыми реакциями и использованием в этом процессе наноструктурированных катализаторов, а также изучением процессов ацилирования и винилирования органических соединений и получение биологически активных веществ.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Выделение алкалоидов и терпеноидов грибов *Stachybotrys*, *Trichoderma* и *Polyporus***», приведено выделение алкалоидов и терпеноидов, методы определения их физических свойств, методы окисления, ацилирование, винилирования в гомогенных условиях, физико-химические методы определения структуры выделенных и синтезированных соединений.

В третьей главе диссертации «**Строение и модификация фенилспиродримановых сесквитерпеноидных алкалоидов и терпеноидов**» досконально освещены результаты влияния роли высоко основных систем на процессы окисления, ацилирования сесквитерпеноидных алкалоидов и терпеноидов фенилспиродримана, получения виниловых соединений, определение влияния различных факторов (природа и количество органических растворителей и катализаторов, температура, продолжительность реакции и т.д.) на выход продуктов реакций.

С использованием колоночной хроматографии из штаммов грибов *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* и гриба *Polyporus aphanizanthus* выделены следующие алкалоиды и терпеноиды (табл. 1).

Таблица 1

Алкалоиды и терпеноиды, полученные из штаммов *S.alternans*,
S.chartarum, *T.harzianum* и гриба *Polyporus aphanus*

| № | Идентифицированные алкалоиды и терпеноиды | Элементный состав | Т.пл.°С | R _f |
|-------------------|---|---|-----------|----------------|
| Алкалоиды | | | | |
| 1. | Стахиботрин | C ₂₅ H ₃₅ NO ₅ | 202-203° | 0,48 |
| 2. | Стахиботрин А | C ₂₆ H ₃₇ NO ₅ | 192-193° | 0,56 |
| 3. | Стахиботрилактam А (I) | C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ | 220-221° | 0,52 |
| 4. | Стахиботрилактam (II) | C ₂₃ H ₃₁ NO ₄ | 200-201° | 0,43 |
| 5. | Стахиботрин В (III) | C ₂₆ H ₃₇ NO ₅ | 212-213° | 0,50 |
| 6. | 22-Метоксилстахиботрин (IV) | C ₂₆ H ₃₇ NO ₆ | 267-268° | 0,58 |
| 7. | 3-Метоксистахиботрин (V) | C ₂₆ H ₃₇ NO ₅ | 231-232° | 0,60 |
| 8. | 5-[(2-метокси-фенокс)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (VI) | C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ | 201–202° | 0,48 |
| 9. | Циклопентанон оксим(VII) | C ₅ H ₉ ON | 123-124° | 0,67 |
| 10. | 13,24-Диметоксилстахиботрин(VIII) | C ₂₇ H ₃₉ NO ₅ | 211-212° | 0,45 |
| 11. | Индолсирка кислота(XIII) | C ₁₀ H ₉ NO ₂ | 168-170° | 0,60 |
| 12. | Гарзиан кислота(XIV) | C ₁₉ H ₂₇ NO ₆ | 85-86° | 0,62 |
| Терпеноиды | | | | |
| 13. | Стахиботролид | C ₂₃ H ₃₀ O ₅ | 188-189° | 0,61 |
| 14. | Стахиботраль | C ₂₃ H ₃₂ O ₄ | 176-179° | 0,64 |
| 15. | Стахиботролид А (IX) | C ₂₄ H ₃₂ O ₅ | 158-159° | 0,61 |
| 16. | Стахиботраль А (X) | C ₂₄ H ₃₄ O ₄ | 150-151° | 0,64 |
| 17. | 2,3-Дигидро-1,4-бензпиранол-4 (XI) | C ₉ H ₁₀ O ₂ | 184-186° | 0,69 |
| 18. | Гиббериллин А ₃ (XV ^a) | C ₁₉ H ₂₂ O ₆ | 233 -235° | 0,47 |
| 19. | Гиббериллин А ₄ (XV ^b) | C ₁₉ H ₂₄ O ₆ | 214–216° | 0,50 |
| 20. | Гиббериллин А ₇ (XV ^c) | C ₁₉ H ₂₃ O ₅ | 169–172° | 0,52 |
| 21. | Эргостерол (XII) | C ₂₈ H ₄₄ O | 169-170° | 0,71 |
| 22. | Эбурик кислота (XVI) | C ₃₁ H ₅₀ O ₃ | 208-209° | 0,31 |

Питательная среда играет важную роль в росте, развитии и синтезе вторичных метаболитов микроорганизмов, рост микробных клеток при оптимальных для их развития температурах обеспечивает максимальное образование вторичных метаболитов в окружающей среде. В ходе исследования изучалось влияние источников азота и углерода на синтез вторичных метаболитов штаммов *Stachybotrys chartarum* и *Stachybotrys alternans*.

В качестве источника азота использовали соли NH₄NO₃, (NH₄)₂SO₄, (NH₄)H₂PO₄ и NaNO₃, опыты проводили при 35 и 45°С. Было показано, что (NH₄)₂SO₄ максимизирует синтез стахиботрина в штамме *Stachybotrys alternans* (рис. 1). При использовании NH₄NO₃ и (NH₄)H₂PO₄ (контроль) обнаружен относительно низкий (138 мкг/мл) синтез стахиботрина. В

условиях использования $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ штамм *Stachybotrys alternans* характеризуется образованием большего количества биомассы, по сравнению с другими источниками азота.

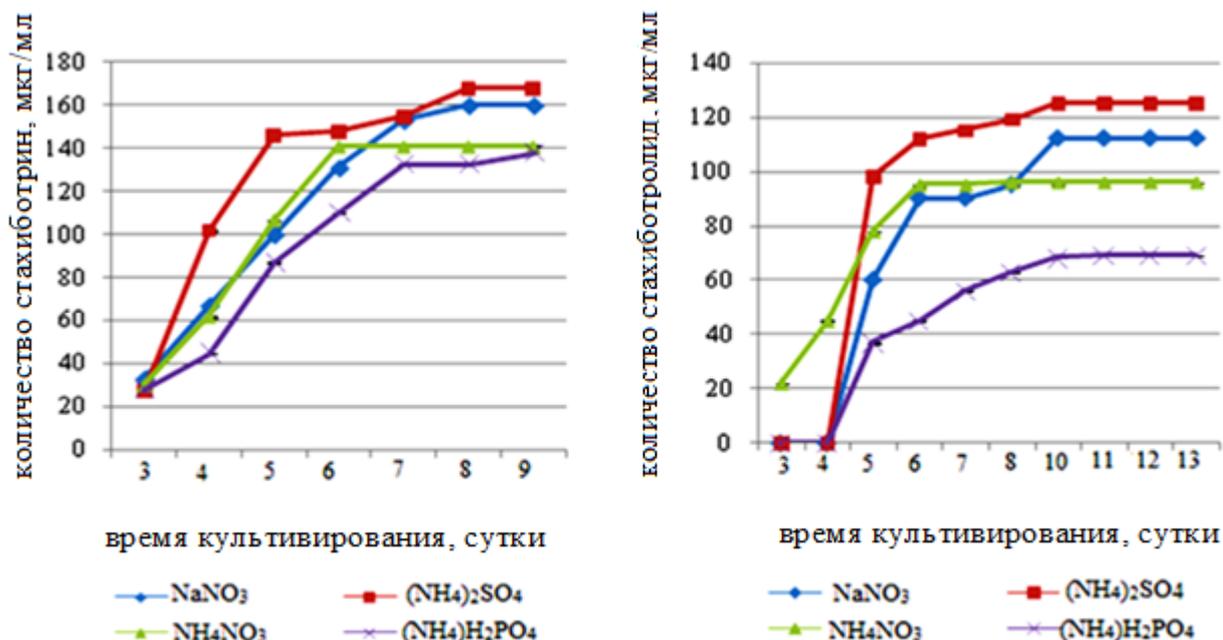


Рис.1. Влияние различных источников азота на синтез стахиботрина и стахиботролида у штамма *Stachybotrys alternans*

У штамма *Stachybotrys chartarum* максимальные уровни синтеза стахиботрина наблюдался при использовании $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в качестве источника азота, тогда как при синтезе стахиботролида при использовании NaNO_3 (134 мкг/мл) (рис. 2).

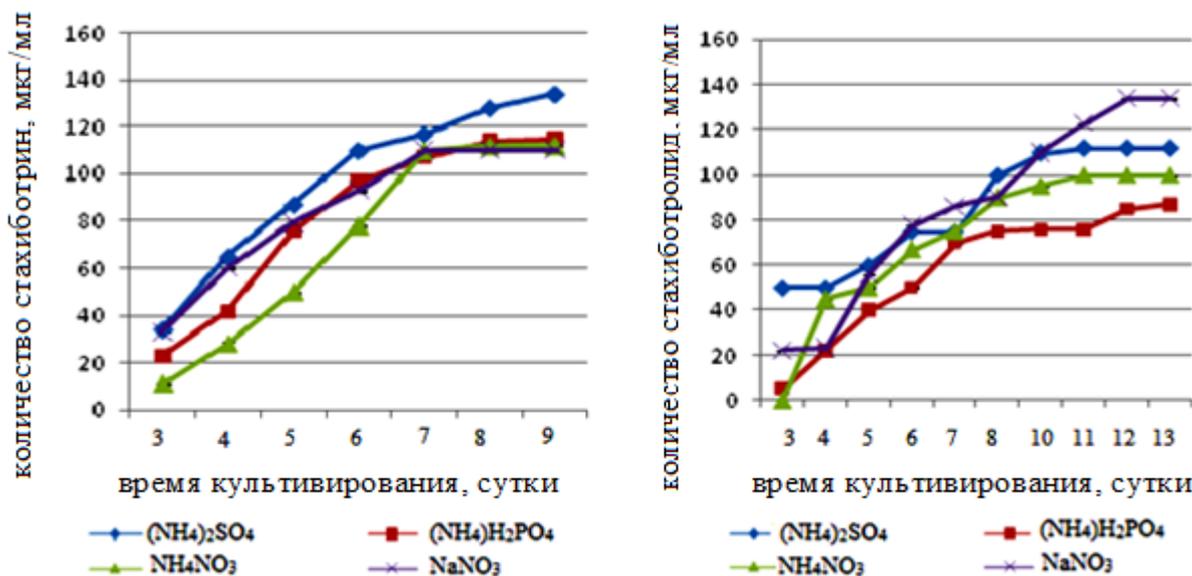


Рис.2. Влияние различных источников азота на синтез стахиботрина и стахиботролида у штамма *Stachybotrys chartarum*

Можно сделать вывод, что $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ положительно влияет не только на биомассу штаммов, но и на синтез вторичных метаболитов в питательной среде. Штамму *Stachybotrys alternans* для синтеза обоих метаболитов - $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, штамму *Stachybotrys chartarum* для синтеза стахиботролида -

NaNO₃, для синтеза стахиботрина (NH₄)₂SO₄ приводит к синтезу большого количества вторичных метаболитов.

При изучении влияния источников углерода на синтез стахиботрина и стахиботролида использовали целлюлозу, сахарозу (контроль), глюкозу, лактозу, галактозу, рамнозу, раффинозу, мальтозу, фруктозу и маннит и наблюдалось их значительное влияние на синтез вторичных метаболитов.

У штамма *Stachybotrys alternans* высокие уровни синтеза стахиботрина наблюдались на четвертые сутки роста в варианте с использованием сахарозы (1,90 мкг/мл), а наименьшее количество выявлялось в варианте с использованием маннита (0,001 мкг/мл). Стахиботрин также максимально синтезировался в вариантах с использованием лактозы и галактозы в качестве источника углерода (1,43 и 1,42 мкг/мл соответственно). У штамма *Stachybotrys chartarum* максимальный уровень синтеза стахиботрина также наблюдался в варианте с использованием сахарозы (1,89 мкг/мл), тогда как стахиботрин синтезировался на уровне 1,74 мкг/мл, при использовании лактозы. Наименьший объем синтеза наблюдался в варианте с использованием мальтозы (0,02 мкг/мл) (рис. 3).

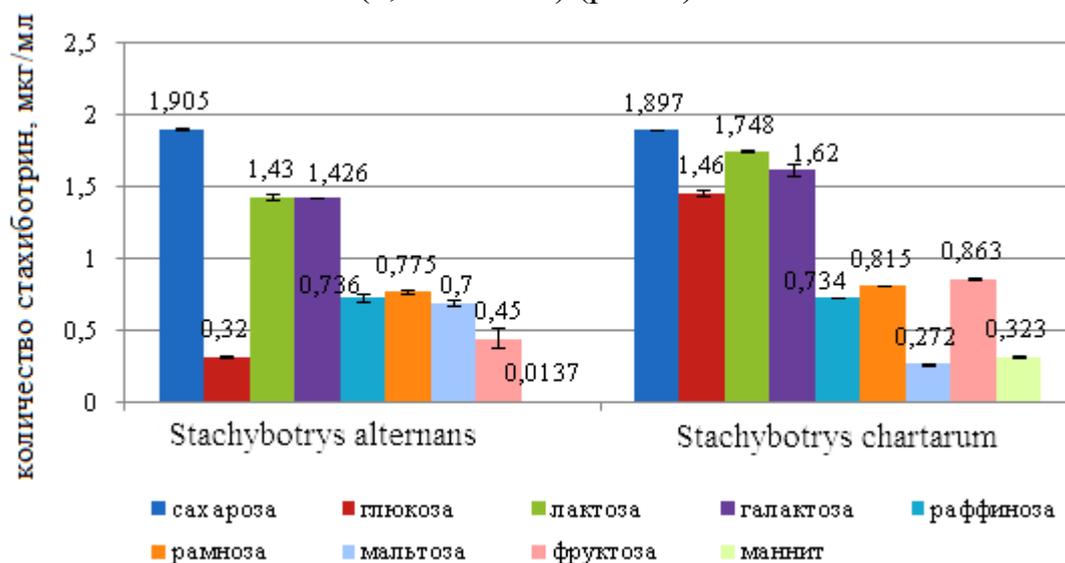


Рис.3. Влияние различных источников углерода на синтез стахиботрина

Однако при синтезе стахиботролидов влияние источников углерода было значительным. *Stachybotrys alternans* продуцировал стахиботролид при использовании источника углерода 1,26 мкг/мл мальтозы 1,22 мкг/мл сахарозы, 0,92 мкг/мл глюкозы, 0,93 мкг/мл маннита и 0,1 мкг/мл фруктозы. При использовании лактозы и рамнозы образование стахиботролида не наблюдалось.

У штамма *Stachybotrys chartarum* источники углерода также оказывают положительное влияние на синтез стахиботролида. Высокие уровни синтеза стахиботролида наблюдались при использовании мальтозы (1,47 мкг/мл), сахарозы и глюкозы (сахароза — 1,43 мкг/мл, глюкоза — 1,38 мкг/мл). Наименьший уровень синтеза соответствует галактозе (0,53 мкг/мл) (рис. 4).

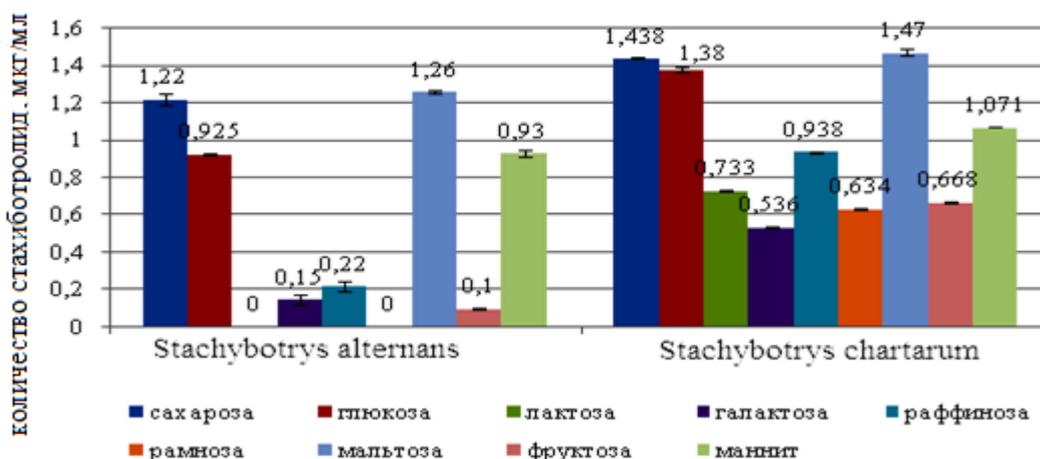


Рис.4. Влияние различных источников углерода на синтез стахиботролида

Таким образом, было установлено, что выбранные штаммы должны использовать сахарозу в качестве источника углерода для синтеза потенциальных количеств стахиботрина и мальтозу или сахарозу в качестве источника углерода для синтеза стахиботролида.

Для изучения структуры изолированных алкалоидов и терпеноидов использованы органический синтез, методы ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , 2М ЯМР ^1H - ^1H корреляции ROESY, 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляционный методы НМРС, НМВС, методы рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии, высокоэффективной тонкослойной хроматографии, высокоэффективной газожидкостной адсорбционной хроматографии⁷.

Спектр ЯМР ^{13}C исследуемого вещества: появление сигналов в области 156,88; 155,39; 135,66; 117,60; 113,22; 101,80 м.д. свидетельствует о наличии в молекуле стахиботрилактама А пяти замещённых бензольных ядер. Соответственно этому в ЯМР ^1H спектре стахиботрилактама А составляет 7,35 м.д. в спектре. Соответственно этому наличие синглетного сигнала при 7,35 м.д. свидетельствует о наличии одного ароматического протона (рис. 5).

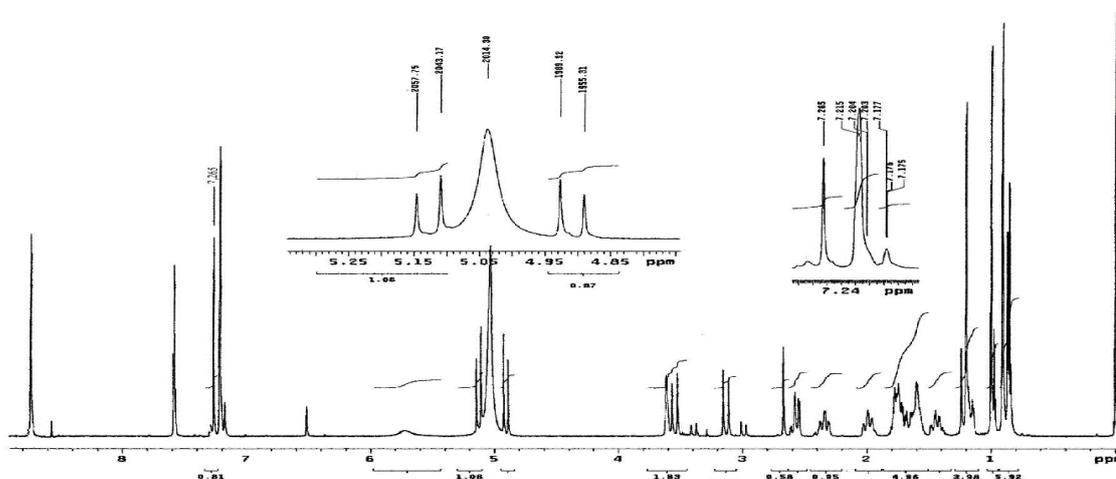


Рис.5. Спектры ЯМР ^1H стахиботрилактама А

⁷Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам Института химии растительных веществ АН РУз за практическую помощь в выполнении диссертационной работы.

Алициклическая часть молекулы состоит из 15 атомов углерода и соответствует сесквитерпеноидной кольцевой структуре дримана. Стахиботрилактам А образует диацетатное соединение при ацилировании уксусным ангидридом в присутствии пиридина. Его образование свидетельствует о наличии единственной гидроксильной группы в молекуле стахиботрилактама А. В спектре ЯМР ^1H синглетный сигнал при 5,01 м.д. относится к метокси-группе, присоединенной к бензольному кольцу. В спектре ЯМР ^{13}C наличие сигнала при 155,39 м.д., принадлежащего атому углерода, присоединенному к метоксигруппе в бензольном кольце, еще раз подтверждает, что стахиботрилактам А имеет метокси-группу, присоединенную к бензольному кольцу.

Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H стахиботрилактама А и диацетата показывает, что в спектре ЯМР ^1H диацетата появление триплетного сигнала при 3,75 м.д. свидетельствует о том, что протон в ацетоксигруппе находится в геминальном положении. Это свидетельствует о том, что гидроксильная группа находится при вторичном углероде, тогда как в спектре ^{13}C ЯМР стахиботрилактама А присутствие сигнала при 76,86 м.д. подтверждает наличие вторичного карбонильного атома углерода.

Наблюдение пика иона с m/z 207 в масс-спектре стахиботрилактама А показывает, что связи С-9-С-11 и С-9-О разрываются с потерей одного атома водорода. Также присутствующие в спектре пики ионов с m/z 189 и 135 обусловлены осколочными ионами алициклической части молекулы.

Карбонильная группа исключается ИК спектром обсуждаемого соединения **I**, содержащим интенсивную полосу поглощения при 1775 см^{-1} , а также тем фактом, что стахиботрилактам А, как показано ниже, содержит ещё одну кислородную функцию. Химические сдвиги двух ароматических углеродных атомов при 155,39 и 156,88 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C стахиботрилактама А указывают на то, что наряду с фенольной гидроксильной группой, с бензольным ядром связана ещё одна кислородная функция. Присутствие в том же спектре сигнала при 98,72 м.д., характерного для связанного с кислородом четвертичного атома углерода, свидетельствует о том, что рассматриваемый кислородный атом в виде эпоксидной функции связывает алициклическую и ароматическую части молекулы, а именно, углеродные атомы, резонирующие при 156,88 и 98,72 м.д.

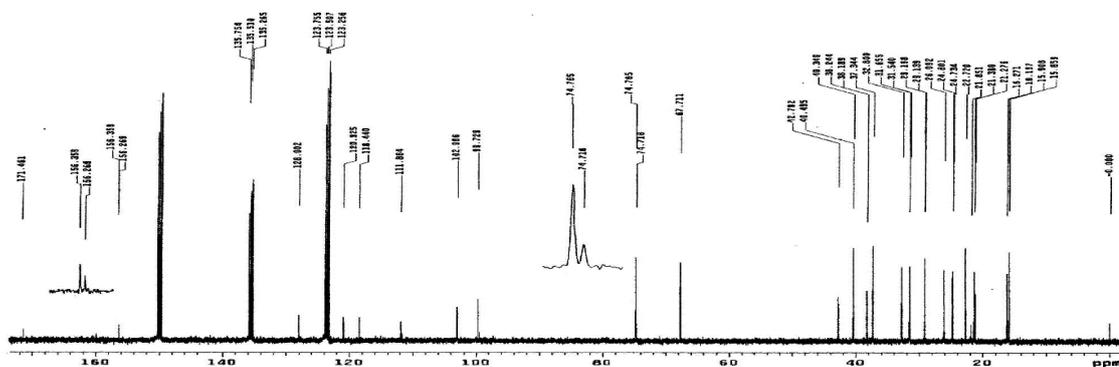


Рис.6. Спектры ЯМР ^{13}C стахиботрилактама А

Образование сигналов в спектре в области 117,60, 113,22 и 135,66 м.д. позволяет сделать вывод, что 3 атома углерода в ароматическом кольце связаны с атомами углерода вне кольца (рис.6).

В спектре ЯМР ^1H стахиботрилактима А при 3,09 и 3,50 м.д. резонируют два протона системы АВ, которые в спектре 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляций химических сдвигов коррелируют с углеродным атомом, резонирующим при 32,86 м.д. (С-11). Эти протоны изолированного метилена в спектре корреляций дальних ^1H - ^{13}C взаимодействий (НМВС) коррелируют с тремя ароматическими углеродными атомами С-12 (117,60 м.д.), С-13 (155,39 м.д.), С-17 (156,88 м.д.) и тремя углеродными атомами терпеноидной части молекулы С-8 (37,34 м.д.), С-9 (98,72 м.д.), С-10 (42,75 м.д.). Химические сдвиги атомов углерода при С-22 (48,54 м.д.) и 2Н-22 (3,15; 3,58 м.д.) в спектрах ЯМР ^{13}C и ЯМР ^1H стахиботрилактима А указывают на связь с гетероатомом, а именно атомом азота. Таким образом, атом углерода С-23 соединяется с атомом С-22 через третичный атом N с образованием гетероциклического кольца Е. Корреляция сигналов атомов водорода N-H в спектре НМВС моноацетата с сигналами атомов углерода С-22 и С-23 ещё раз подтверждает этот вывод.

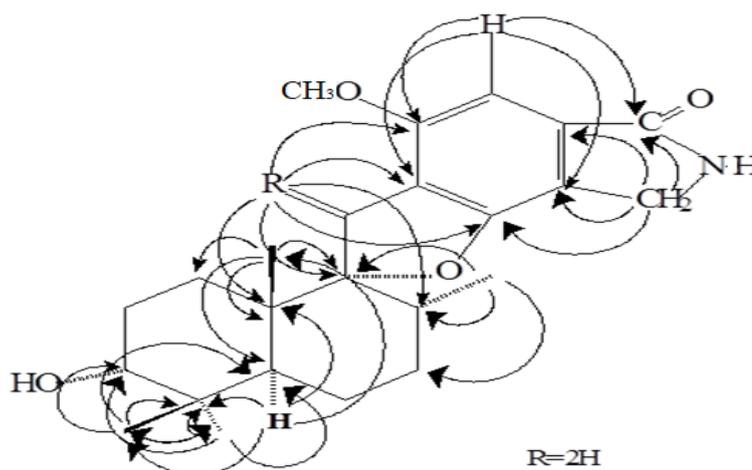


Рис.7. Спектральная структура НМВС стахиботрилактима А в дейтеропиридине

Ароматический атом водорода Н-14 коррелирует также с углеродным атомом С-23 (169,09 м.д.). Значит, последний находится при С-5. В спектре ЯМР ^1H соединения мы наблюдаем однопротонные дублеты системы АВ при 3,15 и 3,58 м.д., которые коррелируют с сигналом углеродного атома при 48,54 м.д. в спектре 2М ЯМР ^1H - ^{13}C корреляций химических сдвигов. Корреляция метиленовых протонов АВ-системы, локализованных при атоме углерода С-22, рассмотренном из спектра НМВС этих соединений, указывает на взаимодействие их с атомами углеродов при С-23 (169,80 м.д.), С-16 (113,22 м.д.), С-17 (156,88 м.д.) и С-15(135,6 м.д.). Рассматриваемые протоны в спектре НМВС этого же соединения коррелируют с С-23. Следовательно, С-22-метиленовая группа присоединена к атому С-16.

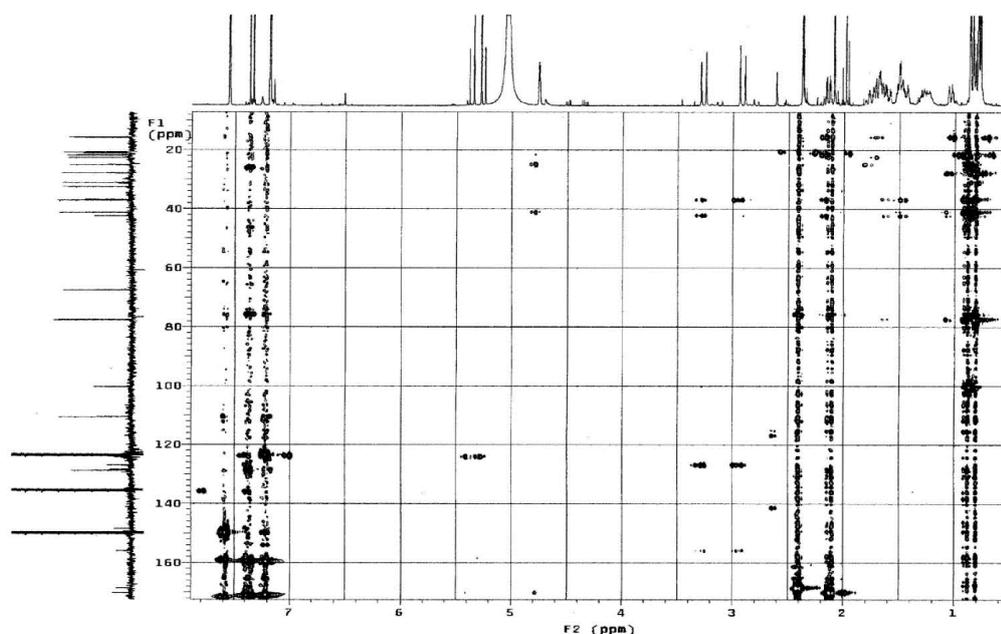


Рис. 8. Спектр НМВС диацетатстахиботрилактима А в дейтеропиридине

Наличие химических сдвигов атомов водорода 2H-22 (5,15; 5,58 м.д.) в спектре ЯМР ^1H N,3O-диацетата стахиботрилактима А свидетельствует о том, что ацетоксигруппа связана с атомом азота. Таким образом, атом углерода С-23 соединяется с атомом С-22 через третичный атом N с образованием гетероциклического кольца E.

Сочленение колец A/B и конформации терпеноидной части молекулы нового соединения выяснено следующим образом. Сигнал H-5 наблюдается в спектре ЯМР ^1H стахиботрилактима А при 2.56 м.д. в виде дублета дублетов с КССВ $^3J_1=13$ и $^3J_2=2,4$ Гц. Эти константы указывают на аксиальную ориентацию H-5 по крайней мере по отношению к кольцу В, что возможно при транс-сочленении колец А и В. Вместе с этим КССВ H-1 α , H-1 β , H-2 β , H-3 β , H-6 β в спектрах ЯМР ^1H соединений определяют конформации колец А и В как кресла $^{10}\text{C}_3$ и $^8\text{C}_5$ соответственно (рис. 9).

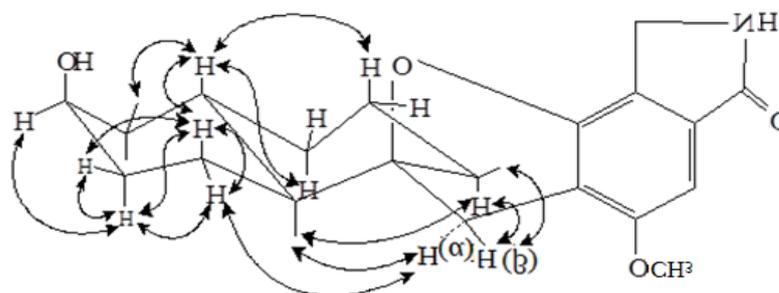


Рис.9. Конформационная структура терпеноидной части стахиботрилактима А

Показано, что в спектре ЯМР ^1H (CDCl_3) стахиботрилактима А и его моноацетатного производного появление триплетного сигнала в области 3,64 м.д. протона H-3 свидетельствует о том, что константа спин-спинового взаимодействия при значении $^3J = 3$ Гц постоянна. Эти данные показывают, что значения химического сдвига протона H-3 такие же, как у свободной

гидроксильной группы С-3 в моноацетате, и что образуется моноацетатное соединение, и что пространственное состояние протона Н-3 является β-экваториальным. Это, в свою очередь, означает, что ацетокси группа в молекуле моноацетата имеет α-аксиальную пространственную конфигурацию.

Эти выводы подтверждаются и данными спектра ROESY стахиботрилактима А, приведенного на рис. 10. Более того, обнаружение в том же спектре ЯЭО между протонами CH₃-19 и Н-8 позволяет приписать последнему β-, а метильной группе при С-8 (CH₃-18) α-ориентацию.

Наблюдение ЯЭО между антиперипланарными парами протонов Н-1α – Н-2β и Н-5 – Н-6β является особенностью спектра ROESY стахиботрилактима А и находится в согласии с установленными конформациями колец А и В. Итак, приведенные экспериментальные данные позволяют заключить, что стахиботрилактим А имеет строение, приведенное на рис.9.

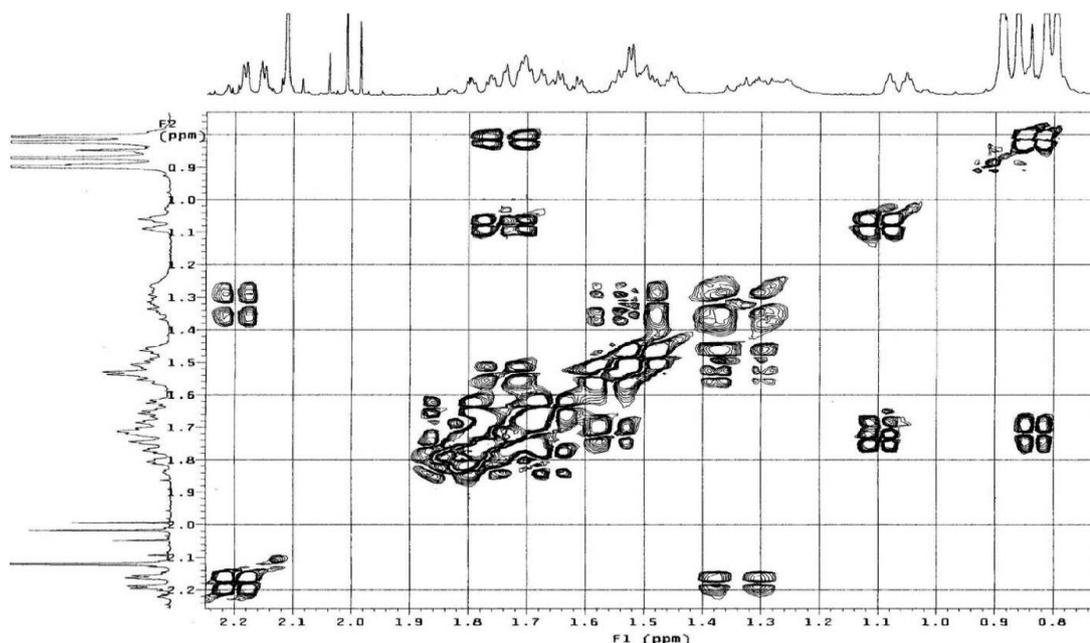
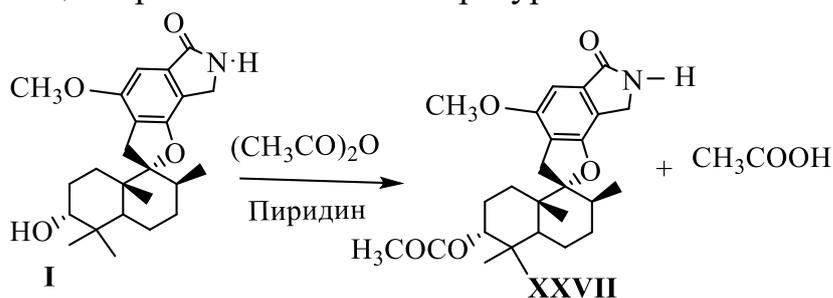
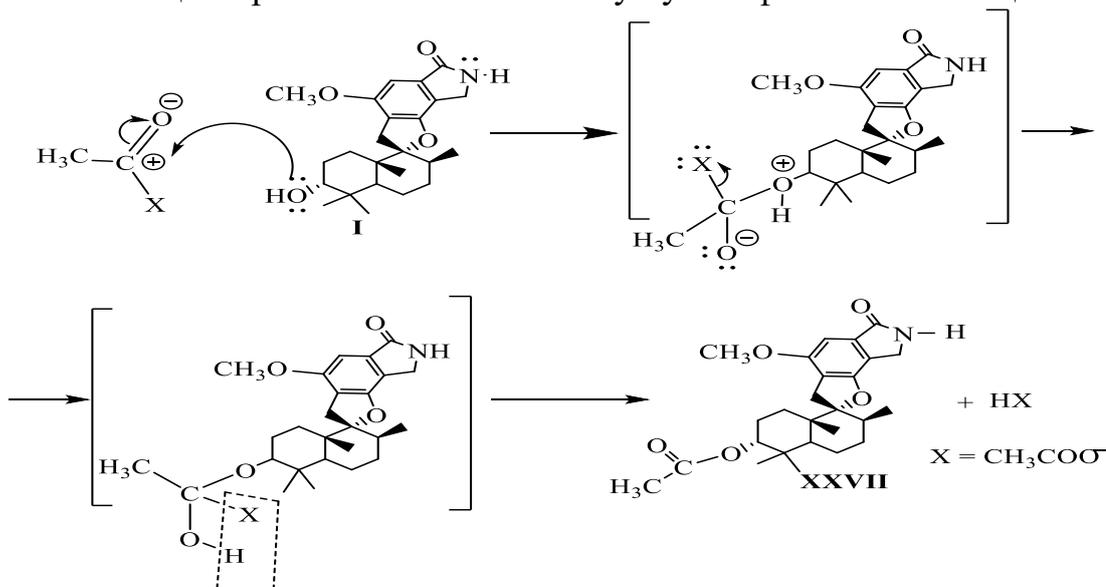


Рис. 10. Конформация терпеноидной части Стахиботрилактима А и спектр ROESY, полученный в дейтеропиридине

Новые продукты грибов - *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys chartarum*: стахиботрилактим, стахиботрин, стахиботролид и гриба *Stachybotrys chartarum*, выращенного в лабораторных условиях. При образовании О-моноацетата реагенты использовали в мольном соотношении 1:1 и проводили реакции при комнатной температуре.



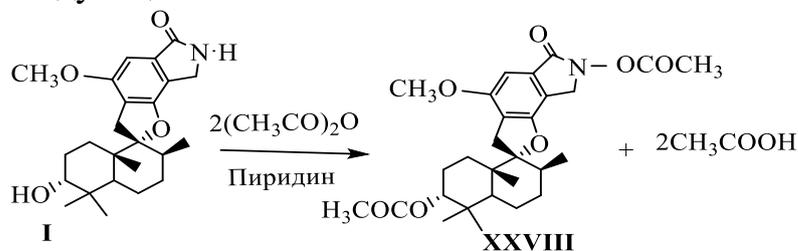
Реакции протекают по механизму нуклеофильного замещения.



Кислород частично заряжен отрицательно, поскольку электроны двойной связи в карбонильной группе в молекуле стахиботрилактима А смещены в сторону электроотрицательного кислорода, в результате чего атом углерода частично заряжен положительно. Двойные электроны атома кислорода в гидроксильной группе, расположенной в терпеноидном кольце молекулы, взаимодействуют с атомом углерода в молекуле уксусного ангидрида с образованием промежуточного соединения по мере образования ковалентной связи кислород-углерод. За счет ацетат-иона с протоном в гидроксильной группе выделяется уксусная кислота и образует соль с пиридином.

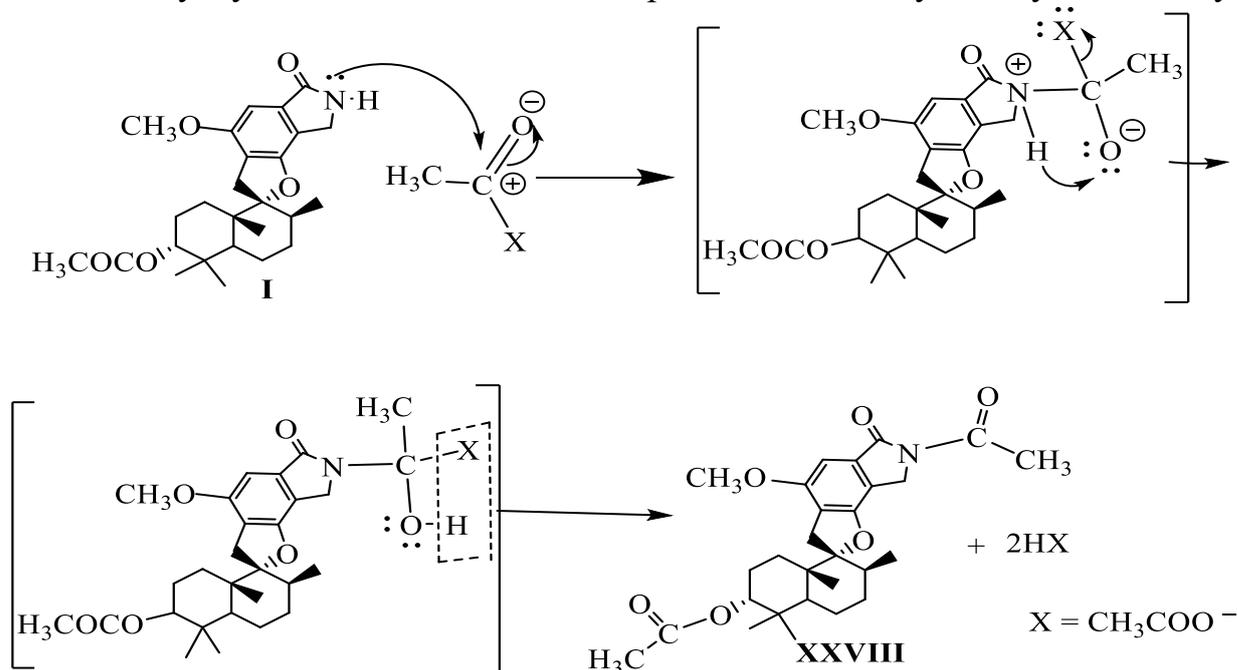
С целью изучения реакций, протекающих за счет второго реакционного центра - вторичной аминогруппы в молекуле стахиботрилактима А (I), проведены реакции соединения (I) с уксусным ангидридом в соотношении 1:2 моль в присутствии различных растворителей.

При получении стахиботрилактима А в мольном соотношении 1:2 с уксусным ангидридом образуются N- и O-диацетилные соединения. Изучено влияние природы растворителей на реакцию и было обнаружено, что пиридин является оптимальным растворителем для этих реакций. Реакции протекают по следующей схеме:



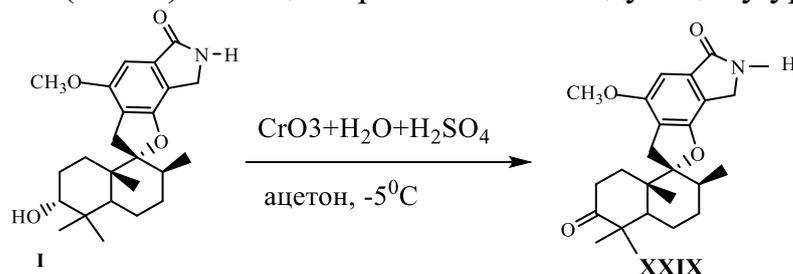
В этом процессе азот является нуклеофильным агентом, а уксусный ангидрид - субстратом. В качестве растворителя в реакции использовали пиридин. Богатый электронами атом азота реагирует с нуклеофильным положительно заряженным атомом углерода в уксусном ангидриде с

образованием промежуточного продукта, которое образуется путем переноса атома водорода, присоединенного к атому азота в молекуле промежуточного продукта, на атом кислорода. Он образует диацетатное соединение из-за выделения уксусной кислоты. Реакция протекает по следующему механизму:

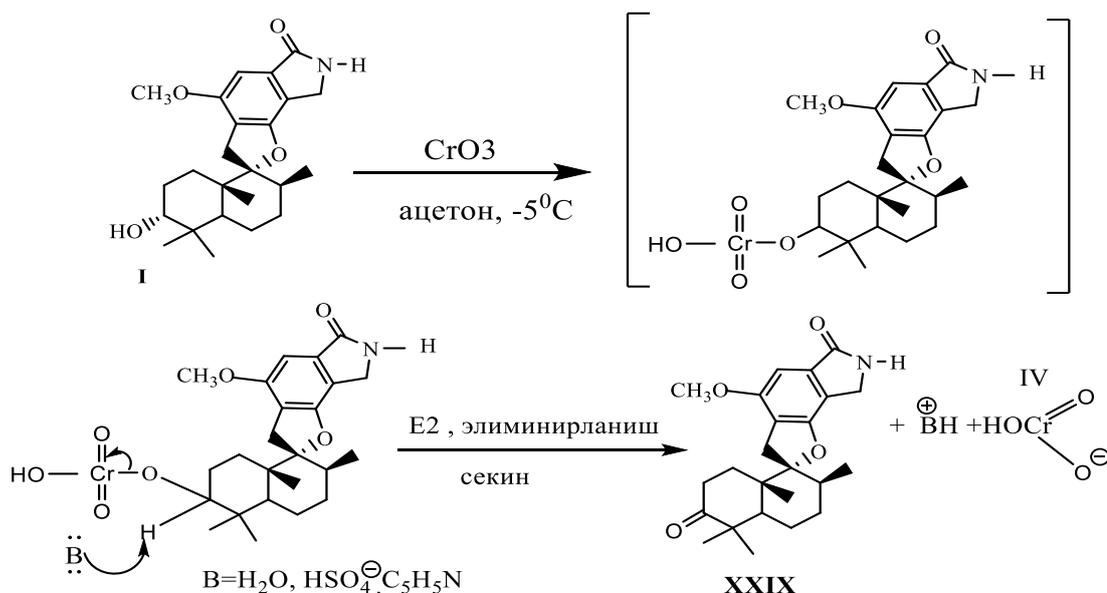


Реакция стахиботриактама А и уксусного ангидрида в мольном соотношении 1:2 выявила образование N- и O-ацильных продуктов.

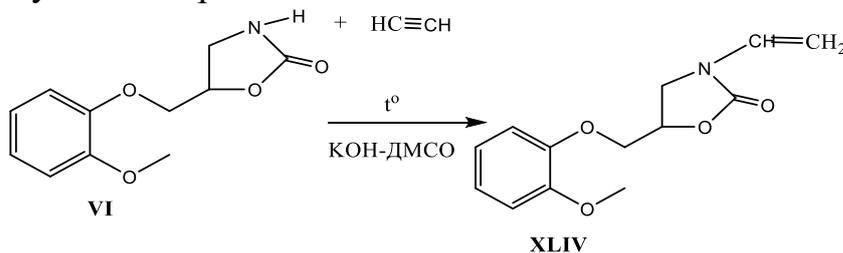
Реактив Джонса использовали для окисления вторичной гидроксильной группы, расположенной в терпеноидном кольце в молекуле стахиботриактама А. Важным преимуществом реактива Джонса является то, что он почти не действует на другие связи молекулы, окисляя гидроксильную группу до кетона (XXIX). Реакция протекает по следующему уравнению:



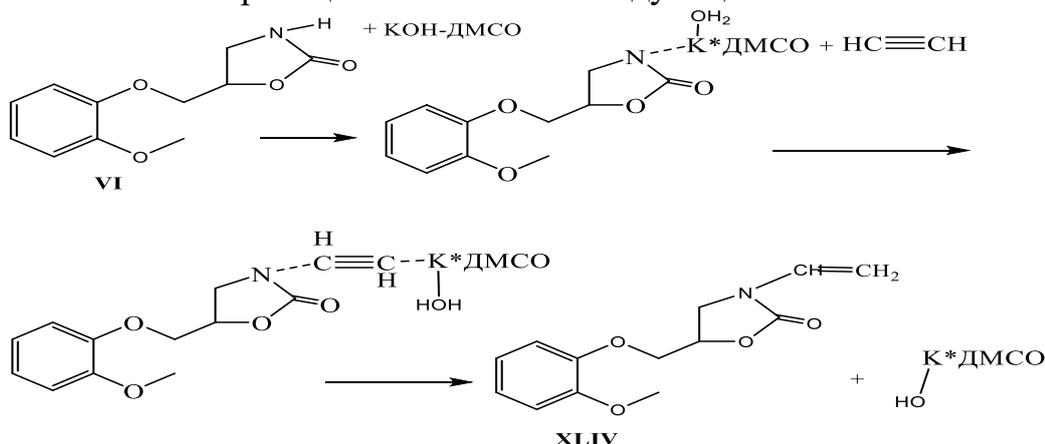
Детально изучен механизм окисления вторичного спирта под действием хромового ангидрида. Эта реакция включает несколько стадий. Первоначально за счет окисления под действием спирта и CrO_3 образуются эфиры хромовой кислоты. Затем процесс отщепления приводит к образованию соединения, содержащего валентное соединение кетона и Cr (IV). Реакции протекают по следующему механизму:



Изучены реакции винилирования с ацетиленом с использованием 5-[(2-метоксифенокси)метил]-1,3-оксазолидин-2-она (VI) и высокоосновных систем КОН-ДМСО и КОН-ДМФА. Для винилирования использовали высокощелочную каталитическую систему MOH-DMSO ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$). При этом основность системы повышается, что позволяет увеличить выход получаемого продукта. Реакция выявила образование N-винил-5-[(2-метоксифенокси)метил]-1,3-оксазолидин-2-она (XLIV), схема реакции выглядит следующим образом:



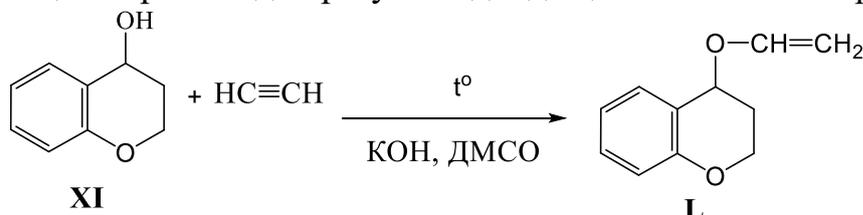
Эта реакция основана на следующем механизме:



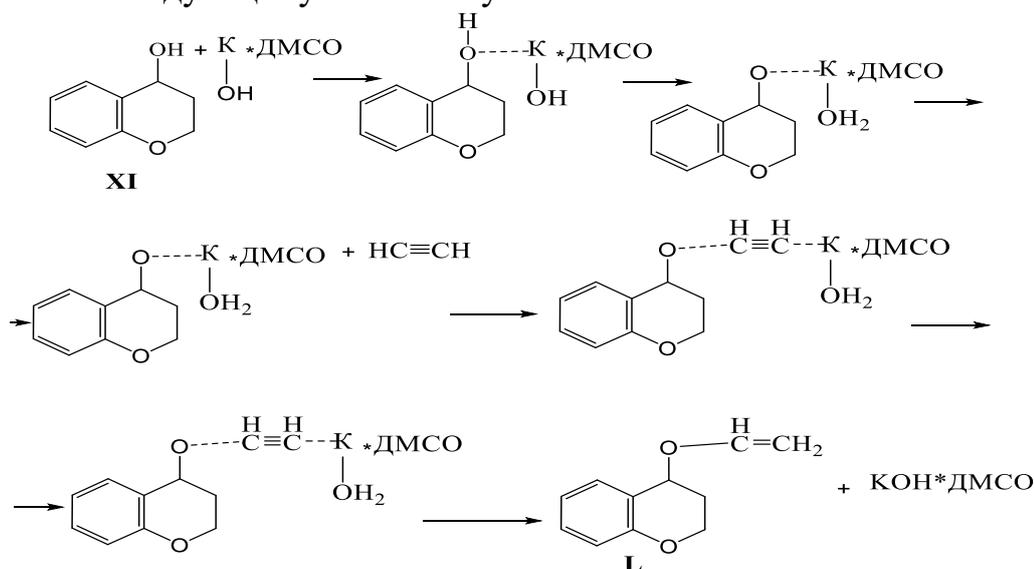
В результате взаимодействия ацетилена со средой на основе суперосновы КОН-ДМСО молекула частично поляризуется с образованием промежуточного продукта. В свою очередь, это промежуточное соединение становится энергосберегающим и образуется продукт.

Известно, что во многих каталитических процессах на выход продукта и направление реакции большое влияние оказывают природа и количество катализатора и растворителя, температура, соотношение молекул исходных веществ, а также скорость введения исходных реагентов.

В работе проведена винилирования реакция 2,3-дигидро-1,4-бензпиранола-4 (IX) ацетиленом в присутствии гомогенно-каталитической высокоосновной системы (MeOH-DMCO). Было обнаружено, что соответствующий терпеноид образует подходящий виниловый эфир:

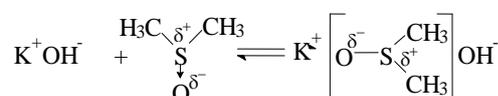


При этом в результате взаимодействия нуклеофильного агента с высокоосновной системой KOH-DMCO молекула частично поляризуется с образованием промежуточного продукта, который в свою очередь, реагирует с ацетиленом с образованием менее стабильного соединения переходного состояния, а высвобождение высокоосновной системы приводит к синтезу основного продукта 4-винилоксид-2,3-дигидро-1, 4-бензпиран (L). Процесс протекает по следующему механизму:

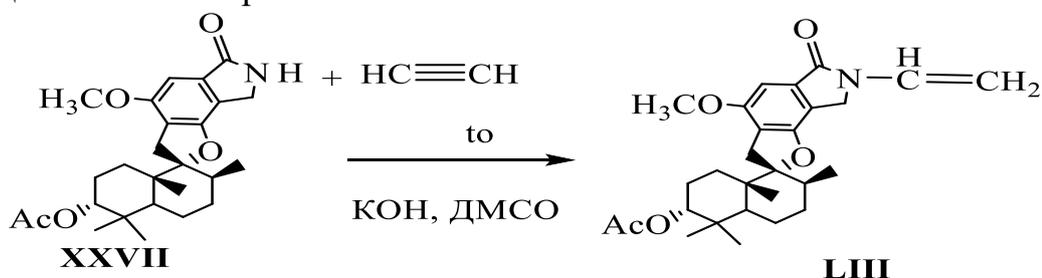


Систематически исследованы реакции винилирования с ацетиленом с использованием 3-моноацетата стахиботрилактима А с использованием высокоосновных систем KOH-DMCO и KOH-DMFA.

Обсуждены синтезы 3-моноацетатастахиботрилактима А в гомогенных условиях. Приведены закономерности его синтеза при атмосферном давлении с использованием высокоосновных систем KOH-DMCO и KOH-DMFA.



Каталитическая система с высоким содержанием оснований CsF-МОН-DMSO (M = Li, Na, K) была использована для винил-3-моноацетата стахиботрилактима А. В данном случае было изучено влияние природы катализатора на получение винил-3-моноацетата стахиботрилактима А. В качестве катализаторов использовали гидроксиды лития, натрия, калия. Во всех случаях было обнаружено образование N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А.



Согласно полученным результатам, среди использованных катализаторов относительно активным был KOH, где выход N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А составил 32,8%, при использовании LiOH и NaOH - 15,6 и 24,7% соответственно. Результаты, по влиянию природы использованных катализаторов, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние природы катализатора на выход N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А

(продолжительность реакции - 3 часа, температура - 60°C)

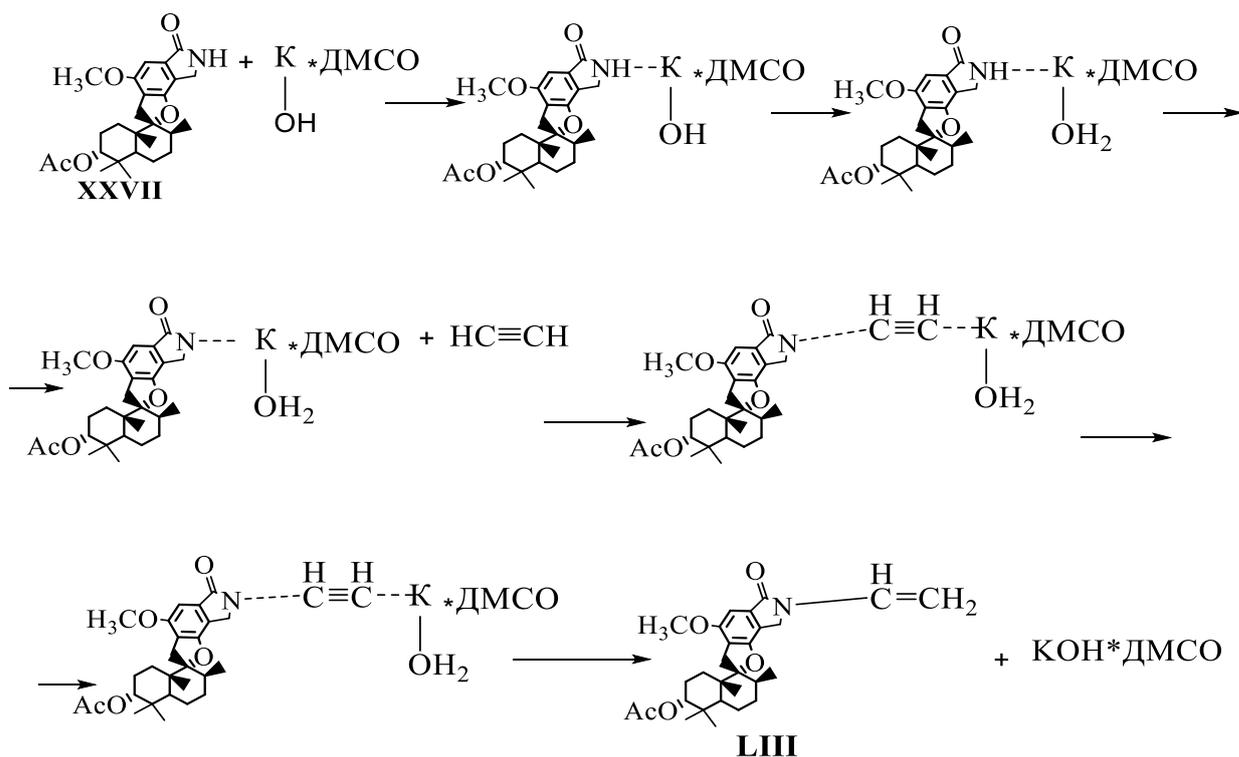
| Катализатор | Выход, % |
|-------------|----------|
| LiOH | 15,6 |
| NaOH | 24,7 |
| KOH | 32,8 |

Согласно результатам экспериментов количество KOH в системе оказывает существенное влияние на протекание реакции и его оптимальное количество составляло 10% от массы 3-моноацетата стахиботрилактима А. Последующие эксперименты проводили с тем же количеством катализатора.

В случае проведения эксперимента без растворителя процесс получения винил-3-моноацетата стахиботрилактима А затруднен, так как его выход очень низкий, невозможно было выделить его и определить его состав. Катализатор в количестве 10–20% по массе 3-моноацетата стахиботрилактима А был испытан на синтез винильного продукта в присутствии DMSO.

Изучено влияние растворителей на реакцию винилирования 3-моноацетата стахиботрилактима А при продолжительности реакции 2 часа. Данные показывают, что природа растворителя оказывает значительное влияние на эту реакцию. В отсутствие растворителя N-винил-3-моноацетат стахиботрилактима А образуется с выходом 4,1%, при тех же условиях в присутствии DMSO выход составляет 32,8%, в присутствии

ДМФА при 60°C с содержанием катализатора 10% (по отношению к массе 3-моноацетата стахиботрилактима А) продуктивность составила 14,2%.



Чистота N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А была проверена ТСХ и ГЖХ, а его структура подтверждена методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Характерные области поглощения в ИК спектре N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А (рис. 11) следующие: 1500-1530 cm^{-1} - валентные колебания винильной группы $\text{C}=\text{C}$, 1420 cm^{-1} - деформационные колебания метиленовой группы, 2850-2900, 2980 cm^{-1} соответствуют симметричным и асимметричным колебаниям метиленовых групп.

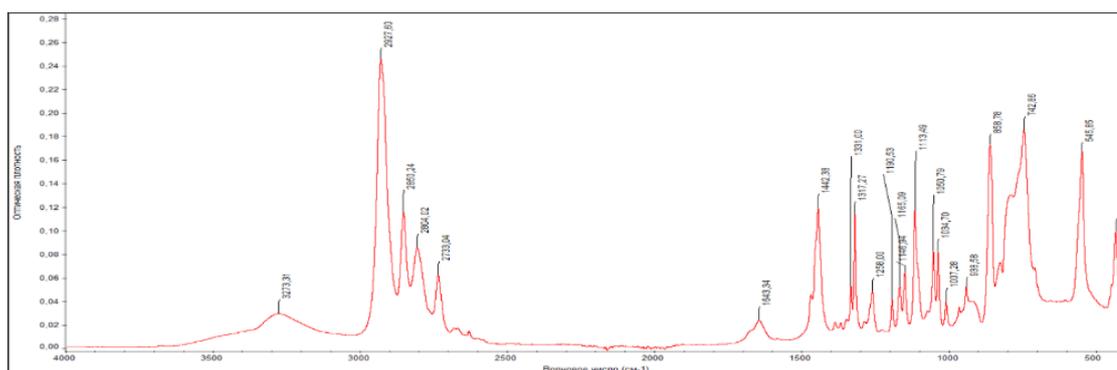


Рис.11. ИК спектр N-винил-3-моноацетат стахиботрилактима А

В спектре ЯМР ^1H N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А (рис. 6) наблюдались следующие резонансные сигналы: протоны винильной группы проявляются в широкой области при 4,04–4,40 м.д. в виде квартета, в области при 3,5 м.д. наблюдались протоны метиленовой группы, расположенные в α -положении относительно азота в кольце N-винил-3-моноацетата стахиботрилактима А.

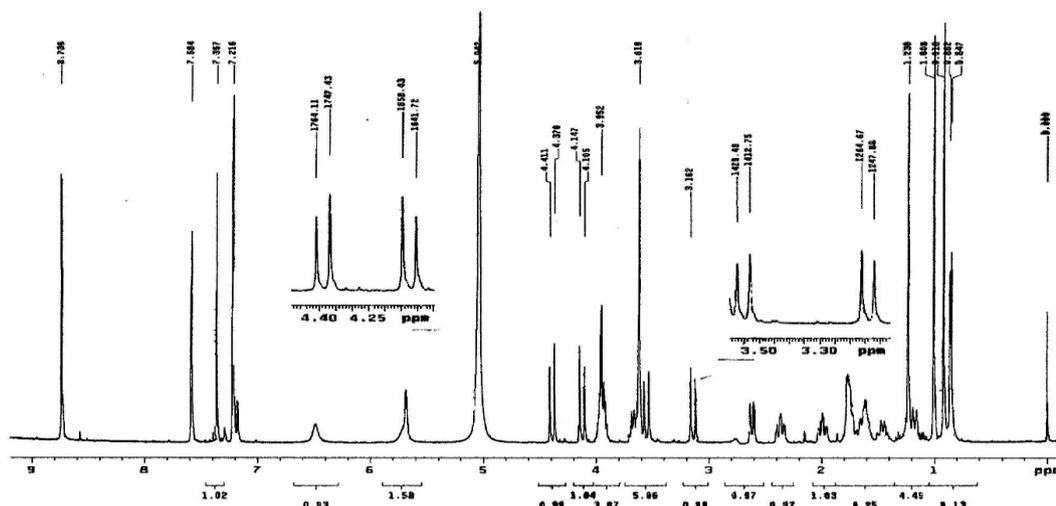


Рис. 6. ЯМР ^1H спектр N-винил-3-моноацетата стахиботриактама А

На основе изученного в исследовательской работе штамма *T. harzianum* 28 создан и используется в сельском хозяйстве и животноводстве биопрепарат «Биостим» и на основе штамма *T. harzianum* 55 биопрепарат «Трихостим»⁸.

В результате обработки биопрепаратом «Биостим» улучшилось плодородие почвы, повысилось качество и урожайность сельскохозяйственных культур до 3-12 ц/га, а созревание достигалось на 4-10 дней раньше. Выявлено, что под влиянием биопрепарата «Биостим» урожайность увеличилась на 4-12% по сравнению с контролем.

С участием биопрепарата «Трихостим», полученного на основе штамма *T. harzianum* 28 в лабораторном силосе из 0,2-0,5 см измельченной соломы пшеницы и стеблей кукурузы, а также смеси их биомассы в соотношении 1:1 и его органолептическим, микробиологическим и биохимическим анализом. Определена экономическая эффективность данного биопрепарата. Установлено, что удои коров голштинской породы, получавших силос, приготовленный с использованием биопрепарата «Трихостим», увеличились на 16-21%.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены соединения стахиботриактам, стахиботрин, стахиботролид и стахиботраль, относящиеся к классу новых структурных сесквитерпеноидов дриманбензофурана, определена их структура и химические свойства.

2. Впервые разработан и предложен оптимальный метод выделения алкалоидов и терпеноидов из биомассы и культуральной жидкости грибов *Stachybotrys*, *Trichoderma* и *Polyporus* 0,1%-ным раствором бикарбоната натрия при pH 7 среды с использованием растворителя этилацетата.

3. Впервые из штаммов микромицетов *Stachybrobrys alternans*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma harzianum* 55, *Trichoderma harzianum* 28 и гриба *Polyporus aیلanthus* выделены 12 алкалоидов и 28 терпеноидов

⁸Автор выражает искреннюю благодарность к.б.н. Х.М.Хамидову за научные советы при выполнении диссертации.

сесквитерпеноидной дриман-бензофурановой структуры, установлена зависимость их количественного и качественного состава от питательной среды, типа содержащегося в них источника азота и углерода, а также подтверждены их таксономические характеристики.

4. С целью повышения биологической активности терпеноидов, алкалоидов, выделенных из грибов *Stachyrobrys alternans*, *Stachybotrys shartarum*, предложены реакции N,O-ацилирования, N,O-винилирования и окислительно-восстановительные реакции.

5. Синтезированы N- и O-ацетильные соединения стахиботрилактима, стахиботрина, стахиботролида и стахиботраля. Показан высокий выход в процессе ацилирования высокопродуктивных O-ацильных соединений, специфичных для гидроксильных групп ароматических и терпеноидных колец.

6. Проведены N-виниловые реакции бензофурановых структурных алкалоидов, O-виниловые реакции терпеноидов и получены соединения с высокой активностью.

7. Структура новых оснований - 13,24-диметоксистахиботрина, стахиботрина В, 22-метоксистахиботрина, 3-метоксистахиботрина, стахиботрилактима, стахиботрилактима А как производных сесквитерпеноида дримана с бензофураном установлена с помощью физическими методами исследования и химической модификацией.

8. Доказаны структуры 5-[(2-метоксифеноксид)-1,3-оксазолидин-2-он], циклопентанон оксима, идентифицированы индолилуксусная, гарзиановая кислоты, а также проведены реакции N-ацилирования и винилирования и найдены оптимальные условия их проведения.

9. Из грибов *Trichoderma harzianum* 55, *Trichoderma harzianum* 28 и *Polyporus aphananthus* выделены и подтверждены структуры терпеноидов стахиботролида А, стахиботраля А, гиббериллина А₃ и идентифицированы 2,3-дигидро-1,4-бензпираниол-4 и эбуриковая кислота.

10. На основе штамма гриба *Trichoderma harzianum* 55 разработан биопрепарат "Биостим", повышающий урожайность сельскохозяйственных культур на 5-12%, и ускоряющий их созревание на 4-10 дней, который предложен для внедрения в сельское и лесное хозяйство.

11. Биопрепарат "Трихостим" на основе штамма гриба *Trichoderma harzianum* 28, обогащающий силос пастбищных животных белком, аминокислотами, ферментами, углеводами и витаминами, увеличивающий удой молока коров на 16-21%, рекомендован для внедрения в животноводство.

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

KARSHI STATE UNIVERSITY

KAMOLOV LUKMON

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND MODIFICATION OF SECONDARY
METABOLITES OF FUNGUS STACHYBOTRYS, TRICHODERMA AND
POLYPORUS**

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

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

Tashkent – 2022

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2021.4.DSc/K106.

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

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

Scientific consultants: **Nurmanov Suvonkul**
doctor of technical sciences, professor
Aripova Salimaxon
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: **Abdullaev Shovkat**
doctor of chemical sciences, professor
Matchanov Alimjan
doctor of chemical sciences, professor
Rahmonberdieva Rano
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization: **Samarkand State University**

The defense of the dissertation will take place on «26» 02 2022 at 10⁰⁰ o'clock at a meeting of once-only Scientific council on the based of Scientific council DSc.27.06.2017.K.01.03 at the National university Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, 4 University str. Ph.: (99871)227-12-24; fax: (99871)246-53-21, (99871)246-02-24; e-mail: chem0102@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan (registration number 14) (Address: 100174, Tashkent, 4 University str. Ph.: (99871)-227-12-24; fax: (99871)246-53-21, (99871)246-02-24)

The abstract of the dissertation has been distributed on « » _____ 2022 year
Protocol at the register № 6 dated «7» 02 2022 year



Z.Smanova
Chairman of once-only Scientific Council for awarding of Scientific degrees, doctor of chemical sciences, professor

D.Gafurova
Scientific Secretary of once-only Scientific Council for awarding of Scientific degrees, doctor of chemical sciences

A.Abdushukurov
Chairman of Scientific Seminar at the once-only Scientific Council for awarding of Scientific degrees, doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research work was extracting of alkaloids, terpenoids from the local fungi *Stachyrobrys*, *Trichoderma* micromycetes and *Polyporus*, development of the ways in synthesis of their novel derivatives, study of their structures and determination of their physical-chemical and biological properties.

The object of the research work is local strains of micromycetes *Stachybotrys alternans*, *Stachybotrys shartarum*, *Trichoderma harzianum*, isolated from the soil and root rhizosphere of agricultural crops, as well as alkaloids and terpenoids of the fungus *Polyporus aیلanthus* and their derivatives.

The scientific novelty of the research work is as follows:

staxibotrilactam, stachibotrin, staxibotrolide, and stachibotral, new structured sesquiterpenoid driman benzofuran class were first synthesised, their structures were proven, and their chemical properties were studied;

N, O-acylation, N, O-vinyl and oxidation-reduction reactions of new alkaloids and terpenoids were carried out, and their biologically active compounds were synthesized;

it was found the high yields of O-acid compounds specific to hydroxyl groups in aromatic and terpenoid rings by synthesizing N, O-acetyl compounds of staxibotrilactam, staxibotrin, staxibotrolide, and stachibotrals;

sesquiterpenoid driman benzofuran alkaloids, the structure and conformation of terpenoids were determined using chemical, modern physical research methods and X-ray structure analysis method;

the methods for the synthesis of alkaloids and derivatives of terpenoids with the structure of sesquiterpenoid dryman have been developed and optimal conditions of the process have been found;

it was developed microscope slides for the cultivation of biologicals "Biostim" with a complex action on the basis of *T. harzianum* 55 strain and the effect on the growth, developing and harvest of agricultural crops, antifungal properties against various phytopathogenic fungi was revealed;

a biological product "Trichostim" was developed on the basis of the *T. harzianum* 28 strain, which is used for silage of plant masses and the enrichment of various cellulose substrates. The addition of a biological product revealed an increase in the chemical and organoleptic characteristics of the silage.

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

the results of isolation, modification, determination of the structure of triterpenoids of the fungus *Rolyporus aیلanthus* were used in 3 foreign journals

with high impact factor (IF) to collect and application of their chemical transformation and biological activity (Natural Medicines 2006, (2). 130-134, Scopus, JCR. IF = 2.3; Bioorganic Chemistry 2018, Scopus, JCR IF = 5.2, Phytochemistry 2006 (67) 202-211. Scopus, JCR IF = 4.0). The results give possibility to isolate triterpenoids and establish their structure;

X-ray analysis of oxime of cyclopentanone was included in the Cambridge Crystallographic Data Center (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, CCDC № 1042802). As a result, it became possible to synthesize and study the structures of such new compounds;

biopreparation "Biostim" was prepared on the basis of the culture fluid of the *Trichoderma harzianum* 55 strain, it was implemented into agriculture in cotton and grain growing (Certificate number 01/1783 of the Ministry of Agriculture of the Republic of Uzbekistan dated on October 25, 2021). As a result, it showed the possibility to increase the yield of agricultural crops by 4-12%;

biopreparation "Biostim" was prepared on the basis of the culture fluid of the *Trichoderma harzianum* 55 strain, it was implemented to apply for the medical plant "Lavender" (Certificate of the Forestry Committee of the Republic of Uzbekistan No. 04 / 21-4574 dated on November 16, 2021). As a result, this made it possible to increase the growth of the medical plant "Lavender" in the forest zone by 15-20%;

alkaloid and terpenoid organic compounds were isolated from the strains of *Trichoderma harzianum* and *Stachybotrys chartarum*, which were used in practice at the Mubarek Gas Processing LLC (Certificate from the Mubarek Gas Processing Plant of JSC "Uzbekneftegaz" No. 854 / GK-11 dated on November 27, 2021). As a result, the oil and gas industry has made it possible to increase the service life of metal constructions and devices;

the biological product "Trichostim" was obtained on the basis of the culture fluid of the *Trichoderma harzianum* 28 strain, it has been implemented into animal husbandry (Certificate of the Committee of Veterinary Medicine and Development of Animal Industry of the Republic of Uzbekistan No. 02 / 23-2099 dated on November 22, 2021). As a result, it was possible to stabilize the health of animals, to increase resistance to various diseases and milk yield of cows by 16-21%.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendix. The volume of the thesis is 199 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Камолов Л.С. Алкалоиды и другие низкомолекулярные метаболиты токсического гриба *Stachybotrys alternans*. Изд-во «Каршинский государственный университет». Карши-2014 (Монография).
2. Kamalov L.S., Turgunov K.K., Aripova S.F. Gibberillin A-3 from the Microscopic Fungus *Trichoderma harzianum*. *Chem. Nat. Compd.* 54, 421–422 (2018). (IF=0.809, Scopus).
3. Kamalov L.S., Tashkhodzhaev B., Aripova S.F. Crystal Structure of a Cyclopentanone Oxime from the Toxic Fungus *Stachybotrys chartarum*. *Chem. Nat. Compd.* 51, 597-598 (2015). (IF=0.809; Scopus).
4. Kadirova D.B., Kamalov L.S., Bobakulov K.M. Chemical constituents of the toxic mold *Stachybotrys chartarum*. *Chem. Nat. Compd.* 49, 583–584 (2013). (IF=0.809, Scopus).
5. Kamalov L.S., Agzamova M.A., Aripova S.F. et al. Low-molecular-weight mushroom metabolites V. Eburicoic acid from *Polyporus aیلanthus*. *Chem. Nat. Compd.* 36, 72–75 (2000). (IF=0.809, Scopus).
6. Kamalov L.S., Agzamova M.A., Aripova S.F. et al. Low-molecular-weight mushroom metabolites. IV. Slightly polar components of *Stachybotrys alternans*. *Chem. Nat. Compd.* 36, 170–172 (2000). (IF=0.809, Scopus).
7. Kamolov L, Tojiyeva S, Xasanov Sh, Axmedov O, Berdimurodov E. *Stachybotrys* toxic microscopic fungus low molecular metabolites// *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology.* -2021. -№ 22.-p. 50-61, (IF=0,45, Scopus).
8. Turaeva B, Soliev A, Eshboev F, Kamolov L, Azimova N, Karimov H, Zukhritdinova N and Khamidova Kh. The use of three fungal strains in producing of indole-3-acetic acid and gibberellic acid.//*Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology.* -2020. -№ 21.-С. 32-43, (IF=0,45, Scopus).
9. Jurakulova N.X., Kamolov L.S. *Stachybotrys chartarum* secondary metabolites of poisonous microzoology//*International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science.* -2021. -v.01.-p.151-158, (IF=5,374, Scopus).
10. Камолов Л.С., Арипова С.Ф. Алкалоидоносность ядовитых и условно ядовитых грибов //Химия природ. соедин., -2002, -№ 1.-С. 50-51, (02.00.00, №1).
11. Камолов Л.С. Низкомолекулярные метаболиты грибов. VII. Уточнение структуры стахиботрина В // Ўзбекистон Миллий университети хабарлари. -2017. -№ 3.-Б. 421-424. (02.00.00, №12).
12. Kamolov L.S., Nurmanov S. E., Abduraxmonov A.A. Low molecular metabolites of fungi, 13,24-dimethoxystachibotrin from *Stachybotrys chartarum*. *International Engineering Journal for Research & Development* - 2021. -v.6. –p.1-12, (IF=7,169, Index Copernicus).
13. Kamolov L.S., Nurmanov S. E., Tojiyeva S.N. Low molecular metabolites of fungi, 3-methoxystachybotrin from *Stachybotrys chartarum*. *International*

Engineering Journal for Research & Development. - 2021.-v.6. –p.12-24, (IF=7,169, Index Copernicus).

14. Камолов Л.С., Закирова Р.П., Арипова С.Ф. Рост-стимулирующая активность экстракта микроскопического гриба *Trichoderma harzianum*//Узбекский биологический журнал. -2019, -№ 3. -С. 13-16, (03.00.00, №5).

15. Камолов Л.С. Stachybotrys chartarum захарли микроқўзқориннинг иккиламчи метаболоти стахиботрилактам А нинг тузилиши. ҚарДУ хабарлари. -2021. -№ 3. 15-22 б. (03.00.00, №11)

II бўлим (II часть; II part)

16. Камолов Л.С., Арипова С.Ф. Алкалоидоносность ядовитых и условно ядовитых грибов. //Химия природ. соедин. Спец. выпуск. -2002. -С. 50-51.

17. Kamolov L.S., B. Toshxadjayev, D.Sh. Aripova, S.F. Aripova. Components of toxic mushroom *Stachybotrys chartarum*. //Achievements and prospects for the development of phytochemistry of the international research end practice conference. Karaganda. -2015. -P. 75.

18. Kamolov L.S., Levkovich M.G., Aripova S.F. 2,3-Dihydro-1,4-benzopyranol-4 from toxic mushroom *Stachybotrys chartarum*. //Achievements and prospects for the development of phytochemistry of the international research end practice conference. Karaganda. -2015. -P. 76.

19. Kamolov L.S., Toshkhodjaev B., Boboqulov Kh.M., Qodirova D.B., Aripova S.F., Chemical components of toxic fungus *Stachybotrys chartarum*. // XI th Inter. Symp. on the Chem. of Natur. Compounds. -2015.- Turkey. - Antalya. -P. 139.

20. Kamolov L.S., Turgunov K. K., Aripova S. F. Gibberelline A3 from the microscopic fungi *Trichodesma chartarum*. //XIIth Inter. Symp. on the Chem. of Natur. Compounds. -2017. – Uzbekiston. Tashkent. -p. 286.

21. Камолов Л.С., Курбанов М.Ж., Нахатов И. Компоненты токсического гриба *Stachybotrys chartarum*. //Ўзбекистонда полимерли композицион материаллар фани ва ишлаб чиқаришнинг истиқболлари мавзусидаги Республика илмий анжуман материаллари: –Наманган. -2015. – Б. 55-56.

22. Kamolov L.S., Turgunov K. K., Aripova S. F. Gibberelline A3 from the microscopic fungi *Trichodesma chartarum*. //XIIth Inter. Symp. on the Chem. of Natur. Compounds. -2017. – Uzbekiston. Tashkent. -p. 286.

23. Камолов Л.С., Жабборова Д.Б., Сирожиддинов И.Л. Низкомолекулярные метаболиты грибов. 22-метоксистахиботриниз *Stachybotrys chartarum* //ҚарДУ хабарлари. -2021. -№ 2. 25-31 б.

24. Камолов Л.С., Тожиева С.Н., Сирожиддинов И.Л. Низкомолекулярные метаболиты грибов, 13,24-диметоксистахиботрин из *Stachybotrys alternans* //ҚарДУ хабарлари. -2021. -№ 2. 31-36 б.

25. Камолов Л.С., Набиева А.Ш., Тоҳиров А.З. Низкомолекулярные метаболиты гриба *Stachybotrys chartarum*// ҚарДУ хабарлари. -2015. -№ 1.-Б. 55-58.

26. Камолов Л.С., Абдурахмонов А.А., Ахмедов О.Ж. *Stachybotrus* захарли замбуруғининг куйимолекуляр метоболитлари. //ҚарДУ хабарлари. - 2021. -№ 1. -Б.16-25.

27. Ахмедов О.Ж., Турасуннат Ш.К., Камалов Л.С. Низкомолекулярные метаболиты грибов. II. Гарциановая кислота из *Trichoderma harzianum*Uzcf-55. //ҚарДУ хабарлари. -2020. -№ 1. -Б. 28-34.

28. Ахмедов О.Ж., Тожиева С., Камалов Л.С. *Trichoderma harzianum*T22 ва T39 микроқўзқорин маҳаллий штамларининг метаболитлари. //ҚарДУ хабарлари. -2020. -№ 4. -Б. 19-25.

29. Тураева Б.И., Хамидова Х.М., Эшдавлатова Г., Камолов Л.С. Низкомолекулярны метаболиты грибов *Trichoderma chartarum* Uz.Cf-55// ҚарДУ хабарлари. -2019. -№ 1. -Б. 28-31.

30. Эшдавлатова Г.Э., Турасуннат Ш.К., Курбонова Ф.Ж., Камолов Л.С. Бензодиоксан-1,4 ни β-бромэтилфталимид иштирокида амидоалкиллаш реакциясини ўрганиш. // ҚарДУ хабарлари. -2019. -№ 4. -Б. 12-16.

31. Камолов Л.С. Количественное определение гиббереллинов методом высокопроизводительной жидкостной хроматографии в экстрактах, продуцируемых различными штаммами *Trichoderma*. //ҚарДУ хабарлари. - 2019. -№ 4. -Б. 37-42.

32. Тураева Б.И., Камолов Л.С. Способ выделения гиббереллина из культуральной жидкости гриба *Trichoderma harzianum*uzcf-55. // Ўзбекистоннинг таниқли биокимё ва биотехнолог олими, академик А.Ғ. Халмуродовнинг 80 йиллигига бағишланган Республика илмий-амалий анжумани материаллари: Тошкент. -2019. –Б. 72-73.

33. Камолов Л.С., Жўраева Ч. Спектр корреляции ЯМР ^1H , ^{13}C , 2 М ЯМР ^1H - ^1H , ^1H - ^{13}C (НМВС) дальних взаимодействий стахиботрина. Жанубий Ўзбекистон табиий ресурсларидан оқилона фойдаланиш номли илмий мақолалар тўплами. Қарши 2001 йил. 109-117 б.

34. Камолов Л.С. Низкомолекулярные метоболиты грибов. «Истиклол йилларида илм-фан» Қарши-2004 йил. 218-219 б.

35. Камолов Л.С., Арипова С.Ф., Каримов О.Т., Холлиев Ш.Х., Носирова М.Ф. Низкомолекулярные метоболиты грибов, строение стахиботрина и стахиботраля “Табиий бирикмалар ва полимерларнинг спектроскопик тадқиқотларни ташкил қилиш масалалари” Республика илмий ва илмий–техник анжумани мақолалар тўплами. Қарши - 2013. 127 - 130.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

