

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

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ОХУНДЕДАЕВ БАХОДИР СОТИВОЛДИЕВИЧ**

***ARTEMISIA JUNCEA, FICUS CARICA* VA *PSORALEA DRUPACEA*  
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ТЕРПЕНОИДЛАРИ ВА ФЕНОЛ  
БИРИКМАЛАРИ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2023**

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

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

**Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)**

**Охундедаев Баходир Сотиволдиевич**

*Artemisia juncea*, *Ficus carica* ва *Psoralea drupacea* ўсимликларининг  
терпеноидлари ва фенол бирикмалари ..... 3

**Охундедаев Баходир Сотиволдиевич**

Терпеноиды и фенольные соединения растений *Artemisia juncea*, *Ficus carica* и *Psoralea drupacea* ..... 21

**Okhundedaev Bakhodir Sotivoldievich**

Terpenoids and phenolic compounds of plants *Artemisia juncea*, *Ficus carica* and *Psoralea drupacea* ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 43

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

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ОХУНДЕДАЕВ БАХОДИР СОТИВОЛДИЕВИЧ**

***ARTEMISIA JUNCEA, FICUS CARICA* VA *PSORALEA DRUPACEA*  
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ТЕРПЕНОИДЛАРИ ВА ФЕНОЛ  
БИРИКМАЛАРИ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2023**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/К205 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация УЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-сাইтисини ([uzicps.uz](http://uzicps.uz)) ва «Ziyounet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Арипова Салимаҳон Фатиллоева  
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нормухаматов Нодирали Саҳобаталевич  
кимё фанлари доктори

Каримов Абдурашид Мусахоневич  
кимё фанлари доктори

Ётақчи ташкилот:

Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc 02/30.01.2020 К/Т. 104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «03» май соат 9<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: [plant-inst@icps.org.uz](mailto:plant-inst@icps.org.uz), [icrv@mail.ru](mailto:icrv@mail.ru)).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида таништириш мумкин (27 - рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru).

Диссертация автореферати 2023 йил «30» апрел кунини тарқатилди.

(2023 йил «20» апрел даги 6 рақамли реєстр баённомаси)



[Signature]  
Ш.Ш. Сағдуллаева  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

[Signature]  
Н.Қ. Хидирова  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш раиси, к.ф.н.

[Signature]  
Э.Х. Бозирова  
Илмий даражалар берувчи илмий  
кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда Ўзбекистон мақсадли фитокимёвий тадқиқотларини олиб бориш имконини берувчи доривор ўсимликларга бой дунёдаги мамлакатлардан биридир. Анъанавий тиббиётда узоқ вақт давомида юзлаб ўсимликлардан турли касалликларни даволашда фойдаланиб келинган. Шу муносабат билан, биологик фаол бирикмалар (БФБ) сақловчи доривор ўсимликларни чуқур фитокимёвий ўрганиш, улар асосида тиббиёт, ветеринария ва кишлоқ хўжалиги учун дори воситалари арсеналини тўлдириш мақсадида БФБ ларни ажратиб олиш ва уларнинг тузилиши ҳамда биологик фаоллигини аниқлаш долзарб вазифалардан бири бўлиб келмоқда.

Сўнги йилларда жаҳон миқёсида *Asteraceae*, *Moraceae*, *Fabaceae* оилалари ўсимликлари биосинтез қилувчи биологик ва фармакологик фаол терпеноидлар, флавоноидлар ва кумаринларни ажратиб олишга тобора кўпроқ эътибор қаратилмоқда. Мисол учун, *Artemisia* L. (*Asteraceae*) туркумига мансуб ўсимликларнинг сесквитерпен лактонлари асосида безгакка (артемизинин ва унинг аналоглари) ва ўсимтага қарши (артемизинин, арглабин, партенолид) таъсирга эга дори воситалари яратилган; *Ficus* L. (*Moraceae*) ҳамда *Psoralea* L. (*Fabaceae*) туркум ўсимликларидан фотосенсибилизатор фаолликка эга фуурокумаринлар (псорален, ангелицин, бергаптен) асосида витилиго касаллигини даволовчи дори воситалари яратилган. Ўсимлик флавоноидлари Р-витамин ва антиоксидант фаолликка эга ва улар асосида яратилган дори воситалари веналарнинг варикоз кенгайиши касалликларини даволаш учун қўлланилади. Бинобарин, Ўзбекистон флорасидаги ушбу оила ва туркум ўсимликларининг фитокимёвий тадқиқотлари терпеноид ва фенол табиатли БФБ ларнинг таркиби, тузилиши ҳақидаги янги маълумотларни олиш имконини беради.

Ўзбекистонда *Artemisia annua* ўсимлигидан артемизинин сесквитерпен лактонини ажратиб олишнинг технологияси ишлаб чиқилган, *Artemisia leucodes* ўсимлиги асосида атеросклерозга қарши «Олигвон» ҳамда *Ficus carica* баргларининг фуурокумаринлари асосида эса лейкодерма ва алопеция касалликларини даволовчи «Псоберан» дори воситалари яратилган. Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21-январдаги «2022-2026 йилларда Республиканинг фармацевтика тармогини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»<sup>1</sup> ги № ПФ-55-сонли фармонида асосан *Artemisia juncea* Kar et Kir., *Ficus carica* L., *Psoralea drupacea* Bunge ўсимликларини тадқиқ қилиш ва биологик фаол бирикмаларини олиш усулини такомиллаштириш «дори воситалари, тиббиёт буюмлари ва тиббиёт техникаларини ишлаб чиқаришга инновацион технологияларни янада тадқиқ этиш бўйича илмий тадқиқот ишланмаларни ташкил этиш ҳамда таклифлар киритиш ва ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш» вазифасига мос келади.

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 21-январдаги № ПФ-55 сонли фармони.

Диссертация иши давомида эришилган натижалар Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14-февралдаги ПҚ-3532 сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»<sup>2</sup>, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10-апрелдаги ПҚ-4670 сонли «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлар тўғрисида»<sup>3</sup> қарорларида белгиланган вазифаларни ҳал этишга маълум даражада хизмат қилади, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган мақсадларга эришишга ҳисса қўшади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ҳамда VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишларига мувофиқ олиб борилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** *Artemisia L., Ficus L.* ва *Psoralea L.* туркум ўсимликларининг кимёвий тадқиқотларини жаҳоннинг етакчи давлат мутахассислари F. Bohlmann, N.H. Fisher, E.J. Oliver, I.S. Roberts, J. Bryson, B.M. Fraga, H.F. Wong, S.H. Lee, H.M. Kang, H.C. Song, H. Lee, V.C. Lee, K.H. Son, H.K. Kim, B.M. Kwon, Jorge F.S. Ferreira, Z. Huang, M.R. Loizzo ва бошқалар, МДХ давлатларидан - К.С. Рыбалко, С.В. Серкерев, Д.А. Коновалов, С.М. Адекенов, А.Д. Кагарлицкий, А.Н. Куприянов, Е.М. Сулейменов, Н.А. Талжанов, В.А. Ралдугин, Г.А. Атажанова, Л.М. Беленовская, Е.Л. Лозовская ва бошқалар олиб боришган.

Ўзбекистонда мазкур туркум ўсимликларининг иккиламчи метаболитларини тадқиқотлари Г.П. Сидякин, Ш.З. Касымов, М.И. Юсупов, У Рахмонкулов, Н.К. Абубакиров, Б.З. Усманов, А.У Касымов, С.Х. Закиров, И.Д. Шамьянов, Р.Ф. Мухаматханова, Н.Д. Абдуллаев, В.Н. Сыров, З.А. Хушбактова, Н.В. Турсунова ва бошқалар томонидан олиб борилган. Улар Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи ўсимликларнинг терпеноид ва фенол бирикмаларини ажратиб олиш, уларнинг тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш бўйича илмий изланишлар олиб борган. Ушбу тадқиқотлар натижаси ўлароқ тиббиёт, ветеринария ва қишлоқ хўжалиги соҳаларида қўлланиладиган самарали дори воситалар яратилган.

Амалга оширилган ишлар натижаси ўлароқ, тадқиқ этилаётган ўсимликларнинг турлари таркибида биологик фаол терпеноид ва фенол бирикмалари кўп миқдорда сақлашлиги сабабли бу йўналишдаги илмий-тадқиқот ишларни долзарблигидан далолат беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг 2017-2020

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14-февралдаги ПҚ-3532 сонли қарори.

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 10-апрелдаги ПҚ-4670 сонли қарори.

йиллар давомида бажарилган №ССВ-Ф6-040 «Ўсимлик фотосенсбилизаторларининг цитотоксик таъсирининг омиллари ва қонуниятлари» ва 2017-2020 йиллар давомида бажарилган №ТА-ФА-Ф7-008 «Табиий терпеноид ва фенол бирикмаларини ўрганиш ҳамда улар асосида тиббиёт, ветеринария ва қишлоқ хўжалиги учун дори воситалари яратиш») мавзуларидаги фундаментал тадқиқот лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Artemisia juncea*, *Ficus carica* ва *Psoralea drupacea* ўсимликларининг терпеноид ва фенол бирикмаларини кимёвий тадқиқ қилиш; *P. drupacea* ўсимлигидан фурукумаринларни олишнинг янги оптимал усулини ишлаб чиқиш; *F. carica* баргларида фурукумарин таркибини сифат жиҳатдан таҳлил қилишнинг янги усулини ишлаб чиқиш, шунингдек, экстрактив суммалар ва уларнинг индивидуал ҳолдаги бирикмаларининг биологик фаоллигини тадқиқ қилиш.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

*Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисмининг терпеноид ва фенол бирикмаларини кимёвий тадқиқ этиш, улар ўз навбатида турли кутбликдаги органик эритувчилардан (экстракцион бензин, хлороформ, этилацетат, этил ва *n*-бутил спиртлари) фойдаланиш, олинган экстрактларни колонкали хроматография ёрдамида фракциялаш ҳамда бирикмаларни индивидуал ҳолда ажратишдан иборат;

индивидуал ҳолда ажратиб олинган бирикмаларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш;

*Artemisia juncea* ва *Ficus carica* ўсимликлари ер устки қисимларининг паро- ва гидродистилляция усуллари ёрдамида, шунингдек гексанли ҳамда бензолли экстрактлари кутбсиз учувчан компонентларини хромато-масс-спектрал таҳлил усулида тадқиқ этиш;

*Psoralea drupacea* ўсимлигидан фурукумаринларни олишнинг янги оптимал усулини ишлаб чиқиш;

ажратиб олинган терпеноид ва фенол бирикмаларининг биологик фаоллигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисми, *Ficus carica* барглари ҳамда *Psoralea drupacea* ўсимлигининг дуккаклари танлаб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** юқорида санаб ўтилган ўсимликлардан ажратиб олинган терпеноид ва фенол бирикмалари бўлиб, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, кимёвий тузилишини аниқлаш ва экстрактив ҳамда индивидуал компонентларнинг биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Ишни бажаришда ажратиш ва тозалашнинг маълум бўлган усуллари қўлланилган: экстракция, ҳайдаш, колонкали (КХ) ва юпка қатламли хроматография (ЮКХ), қайта кристаллаш; ажратилган моддаларнинг тузилишини аниқлашнинг физикавий усуллари: УБ, ИҚ, ЯМР спектроскопия ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC ва NOESY), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), масс-спектрометрия (МС), ГХ-МС шунингдек, биологик усуллар.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон флорасидаги *Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисми биринчи мартаба тадқиқ қилинган. Мазкур ўсимлик таркибида терпеноидлар ва флавоноидлар биосинтез қилиши аниқланган. Натижада, мазкур ўсимликдан 5 та сесквитерпен лактон, 2 та тритерпеноид, 11 та флавоноид – шундан 2 таси адабиётларда маълум бўлмаган янги флавоноид, 1 та циклик полиол ажратиб олинган. Индивидуал ҳолда ажратиб олинган бирикмаларнинг тузилиши аниқланган, шунингдек, 78 та учувчан моно- ва сесквитерпеноид бирикмалари идентификация қилинган;

*A. juncea* ўсимлигидан биринчи мартаба адабиётларда маълум бўлмаган 11-эпи-дегидроизолеукомизин сесквитерпен лактони ажратиб олиниб, молекуласидаги барча хирал марказларнинг тузилиши ва абсолют конфигурацияси РТТ ёрдамида 7*R*,8*S*,11*S* эканлиги аниқланган;

*A. juncea* ўсимлиги ер устки қисмидан биологик фаол сесквитерпен лактон аустрицин олишнинг янги усули ишлаб чиқилган;

*Ficus carica* баргларида пароводородистилляция усуллари ёрдамида, шунингдек, бензолли экстрактдан олинган учувчан компонентларни биринчи мартаба ГХ-МС усулида идентификация қилинган;

*F. carica* баргларида таркибидаги фурукумаринларнинг сифат жиҳатдан аниқлаш тести ишлаб чиқилган;

*Psoralea drupacea* ўсимлиги дуккакларидан фурукумаринларнинг олишни янги усули ишлаб чиқилган ҳамда фурукумаринлар – ангелицин ва псорален индивидуал ҳолда ажратиб олиниб ва биологик тадқиқотлар учун уларни сувда эрувчан шакллари олинган.

### **Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

*Artemisia juncea* ўсимлиги леукомизин сесквитерпен лактони (атеросклерозга қарши таъсирга эга «Олигвон» дори воситасининг субстанцияси) ва цинарозид флавоноидининг (гипоазотемик таъсирга эга «Нефроцизин» дори воситасининг субстанцияси) янги манбаи эканлиги аниқланган ҳамда мазкур дори воситаларини субстанцияларини олишда қўшимча хом ашё сифатида фойдаланилиши мумкин;

*Psoralea drupacea* дуккакларидан фурукумаринлар олишнинг янги усули ишлаб чиқилган бўлиб, маълум усулга нисбатан фурукумаринлар унумини 16% га ошириш имконини берган, бу эса фармацевтика соҳасида ишлаб чиқаришга имкон яратади;

*A. juncea* ўсимлиги ер устки қисмидан шолининг ҳосилдорлигини оширувчи ва ўсишини рағбатлантирувчи фаолликка эга аустрицин сесквитерпен лактонининг олишни янги усули ишлаб чиқилган;

*A. juncea* ўсимлигининг терпеноид ва фенол бирикмаларини кимёвий ўрганиш натижалари, айниқса гвайан скелети типидagi сесквитерпен лактонлари ҳақидаги маълумотлардан *Juncea* секцияси, *Seriphidium* кенжа туркуми, *Artemisia* L. туркуми таксонлари хемосистематикасида фойдаланиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий физик-кимёвий анализ усуллари УБ, ИҚ, ЯМР спектроскопия, РТТ, МС, ГХ-МС, хроматографик ва биологик усуллардан фойдаланилганлиги, олинган натижаларнинг халқаро ва республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинганлиги ва тақриз қилинувчи хорижий илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти *Artemisia juncea* ўсимлигидан ажратиб олинган янги гликозид ҳолидаги флавоноидлар ва сесквитерпен лактонини ажратиб олиш ҳамда уларнинг кимёвий тузилишини исботлаш билан изоҳланади, бу эса табиий бирикмалар кимёсининг тегишли бўлимларини юқорида келтириб ўтилган ўсимлик турининг кимёвий таркиби ҳақидаги янги маълумотлари билан бойитишга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, *Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисмидан биологик фаол аустрицин сесквитерпен лактонини олишнинг янги усулини ишлаб чиқиш, *Ficus carica* баргларида фуурокумаринларининг сифат жиҳатдан аниқлашнинг кимёвий таҳлилини ишлаб чиқиш ва *Psoralea drupacea* ўсимлиги дуккакларидан фуурокумаринларининг миқдорини оширган ҳолда олишнинг янги усулини ишлаб чиқишдан иборатлиги билан изоҳланади. Олинган ушбу натижалар фармацевтика саноатида аналитик таҳлиллар ва уларнинг субстанцияларини ишлаб чиқариш учун қўлланилиши мумкин.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** *Artemisia juncea*, *Ficus carica*, *Psoralea drupacea* ўсимликларининг фитокимёвий тадқиқотлари асосида олинган натижалар қуйидагилар жорий қилинган:

ажратиб олинган 11-эпи-дегидроизолеукомизин сесквитерпен лактонининг рентген тузилиш маълумотлари Буюк Британиянинг халқаро тузилиш маълумотлар базасида (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) рўйхатга олинган ва CCDC 2216443 ҳамда CИHNEQ хос ID рақами берилган. Натижада, электрон дастурларни қўллаган ҳолда базага киритилган шу каби моддаларнинг фазовий тузилишларини ҳамда потенциал фармакологик фаоллигини аниқлаш имконини берган;

тадқиқот илмий натижалари 2017-2020 йиллар давомида бажарилган №ТА-ФА-Ф7-008 «Табиий терпеноид ва фенол бирикмаларини ўрганиш ҳамда улар асосида тиббиёт, ветеринария ва қишлоқ хўжалиги учун дори воситалари яратиш») фундаментал тадқиқот лойиҳасида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 22-ноябрдаги № 4/1255-3263-сон маълумотномаси). Натижада, *Artemisia L.* туркумидаги ўсимликларнинг терпеноидлари ва флавоноидларини тузилиши ҳамда биологик фаолликларини ўрганиш имконини берган;

*A. juncea* ўсимлигининг ер устки қисмидан ажратиб олинган бирикмаларни спектр маълумотлари ва кимёвий тузилиши хорижий илмий нашрларда сесквитерпен лактонлар ва флавоноидларнинг тузилишини аниқлашда фойдаланилган (Biochemical Systematics and Ecology, 2020, V. 92, 104124, Sci

Journal, IF 1.502; Current Pharmaceutical Biotechnology, 2020, V. 21, 1711-1721, Sci Journal, IF 2.564; Cell Biochem. Funct., 2020;1–8, Sci Journal, IF 3.957; Natural Product Research, 2020/2021, Bioxbo, IF 2.861). Тадқиқот натижалари ажратилган бирикмаларнинг тузилишини аниқлаш учун асос бўла олади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация тадқиқоти натижалари 12 та илмий-амалий конференция ва симпозиумларда, жумладан, 6 та халқаро, 6 та республика миқёсида ўтказилган анжуманларда маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий ишлар чоп этирилган бўлиб, Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги ОАК нинг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола, жумладан 5 таси хорижий ва 1 таси республика журналларида нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 110 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида олиб борилган фитокимёвий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурийлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавфифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этиш, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **биринчи бобида** *Artemisia L.*, *Ficus L.* ва *Psoralea L.* туркум ўсимликларининг иккиламчи метаболитларини тадқиқ қилиш бўйича адабиёт маълумотлари умумлаштирилиб, мазкур авлод ўсимликлари тиббиёт, ветеринария ва кишлок хўжалигида фойдаланиш учун табиий бирикмаларнинг истиқболли синфлари терпеноид ва фенол бирикмаларининг бой манбалари эканлиги кўрсатилган. *Artemisia L.* туркум ўсимликлари асосан терпеноидлар, яъни сесквитерпен лактонларни биосинтез қилади. Ушбу турнинг жаҳон флорасидаги флавоноидларини ўрганиш даражаси ва кимёвий хилма-хиллиги бўйича адабиётлар таҳлили келтирилган. Бу маълумотлардан *Artemisia L.* туркум ўсимликларининг хемосистематикаси муаммоларини хал қилиш учун фойдаланилиши мумкин. *Ficus L.* ва *Psoralea L.* туркум ўсимликларининг метаболитлари тўғрисидаги адабиёт маълумотларининг таҳлили, уларнинг асосий компонентлари монотерпеноидлар, сесквитерпеноидлар ва кумаринлар эканлиги кўрсатилган.

Диссертациянинг «*Artemisia juncea*, *Ficus carica* ва *Psoralea drupacea* ўсимликларининг терпеноидлари ва фенол бирикмалари» номли иккинчи бобида тадқиқот бўйича олинган шахсий натижалар муҳокамаси келтирилган.

## **1. *Artemisia juncea* Kar et Kir. ўсимлигини фитокимёвий тадқиқ қилиш**

*Asteraceae* оиласига мансуб *Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисмини хромато-масс спектрометрия усулида таҳлил қилинди. Олинган натижаларга асосан гексанли экстрактдан биринчи марта 18 та, қутблироқ эритувчи – бензолли экстракт таркибидан эса 34 та учувчан бирикмалар идентификация қилиниб, уларда юқорида қайд этилган гексанли экстрактнинг асосий компонентларидан ташқари бензолли экстрактда кўшимча равишда куйидаги учувчан моно- ва сесквитерпеноидлар мавжуд:  $\alpha$ -фелландрен, терпинолен, *транс*-пинокарвеол, сабинакетон,  $\alpha$ -туйеналь, спатуленол, (+)- $\alpha$ -бисаболол, изоспатуленол ва бошқалар. Паро- ва гидродистилляция усуллари ёрдамида олинган эфир мойлари таркибида мос равишда 33 ва 40 та учувчан бирикмалар идентификация қилинди. Қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, паро- ва гидродистилляция усулларида олинган эфир мойларининг таркиби хона хароратида олинган экстрактларининг эфир мойлари таркибидан сифат ва миқдорий жиҳатдан фарқ қилиши кўрсатилди. Бунда, сабинен, 1,8-цинеол,  $\gamma$ -терпинен ва  $\alpha$ -,  $\beta$ -туйоновларнинг миқдори камайганлигини кўриш мумкин. Шу билан бир қаторда,  $\alpha$ -пинен, камфен, камфора, борнеол миқдори ортиб, паро- ва гидродистилляция усулларида олинган эфир мойларининг таркиби куйидаги бирикмалар: *цис*-сабинол, *транс*-пинокарвеол, сабинакетон, изоаскаридол, миртенилацетат,  $\alpha$ -бисаболол ва изоспатуленол мавжуд эмаслиги аниқланди. Шунингдек, этанолли экстрактнинг бензинли фракциясидан олинган эфир мойининг таркибидан 48 компонент идентификация қилинди. Мазкур усулда олинган эфир мойларининг таркиби юқорида келтириб ўтилган наъмуналарнинг таркиби билан сифат ва миқдорий жиҳатдан фарқ қилди. Бунда,  $\beta$ -туйон ва *эндо*-борнеол миқдори ошганлигини, шунингдек, фақат шу наъмунада идентификация қилинган (+)-2-борнаноннинг сезиларли миқдорда мавжудлиги кузатилди.

Фитокимёвий тадқиқотлар натижасида *Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисмидан биринчи марта куйидаги компонентлар индивидуал ҳолда ажратиб олинган: 5 сесквитерпен лактонлар (леукомизин (1), матрикарин (2), паришин С (3), аустрицин (4), 11-эпидегидроизолеукомизин (5)), улардан 1 таси – янги, 2 тритерпеноид –  $\beta$ -ситостерол (6), стигмастерол (7)), 11 флавоноидлар – эупатилин (8), джасеосидин (9), цирсинеол (10), 6-метокситрицин (11), лютеолин (12), диосметин (13), диосметин-7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (14), цинарозид (15), изошафтозид (16), 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (17) ва юнцион (18)), улардан 2 таси – адабиётларга маълум бўлмаган янги флавоноидлар ҳамда 1 та циклик полиол – *D*-пинитол (19). Ажратиб олинган бирикмаларнинг тузилиши кимёвий ва спектрал усуллар ёрдамида исботланган бўлиб бу маълумотлар диссертацияда батафсил баён этилган.

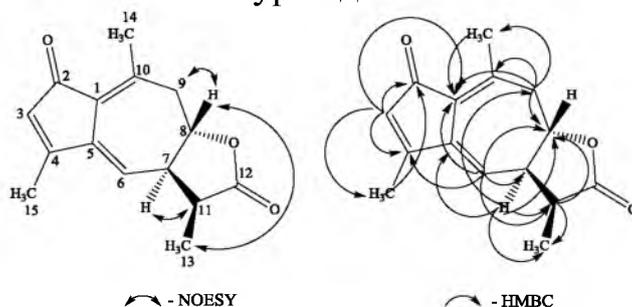
### **11-эпи-дегидроизолеукомизиннинг тузилиши ва стереокимёси**

Тадқиқотларни давом эттириб, *Artemisia juncea* ўсимлигидан леукомизин лактонини ажратиб олгандан сўнг элюатлар бирлаштирилди ва колонкада рехроматография қилиниб  $C_{15}H_{16}O_3$  таркибли суюқланиш харорати 210-211°C

бўлган сесквитерпен лактони (**5**) ажратиб олинди. **5**-бирикманинг ИҚ спектрининг  $1774\text{ см}^{-1}$  тўлқин узунлигида  $\gamma$ -лактон ҳалқасини карбонил гуруҳининг ютилиш чизиқлари,  $1678\text{ см}^{-1}$  тўлқин узунлигида  $\alpha,\beta$ -тўйинмаган циклопентаноннинг карбонил гуруҳининг ютилиш чизиқлари, шунингдек  $1623\text{ см}^{-1}$  ва  $1594\text{ см}^{-1}$  тўлқин узунликларида кўш боғларнинг валент тебранишли ютилиш чизиқларини кўрсатди. УБ спектрида эса, конюгирланган системаларга хос бўлган учта ютилиш максимумлари  $\lambda_{\text{max}}$  244; 258 ва 305 нм ( $I_{\text{ge}}$  5.49, 5.48 и 4.69) кузатилди.

Лактон **5** нинг  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ) спектрида қуйидаги сигналлар резонанслаши: 1.34 м.у. да (3H) дублет – КССТ 7.9 Гц га тенг бўлган лактон ҳалқасидаги иккиламчи метил гуруҳи протонининг сигнали, бу геминал ҳолатда кислород мавжуд эканлигидан далолат беради. 2.16 м.у. ва 2.45 м.у. даги иккита синглет ҳолатидаги сигналлар кўшбоқ ёнидаги метил гуруҳларининг сигналларига тегишли эканлигини кўрсатади. 2.97 м.у. (1H,  $J=7.8$  Гц) даги квинтет ҳолатидаги сигнал С-11 даги протонга тегишлилигидан далолат беради. 4.55 м.у. даги (ддд,  $J_1=10.9$ ,  $J_2=10.0$ ,  $J_3=3.6$ ) бир протонли сигнал лактон протонига хослигини кўрсатади. Сигналнинг ютилиш характери лактон ҳалқасини С7-С8 углерод атомлари билан боғланганлигини кўрсатади, кўрсатиб ўтилган КССТ эса унинг *транс*-ҳолатида эканлигини кўрсатади. Шунингдек, 6.11 м.у. да мультиплет сигнали С-3 углерод атомидаги олефин гуруҳининг протонларини кўрсатади.

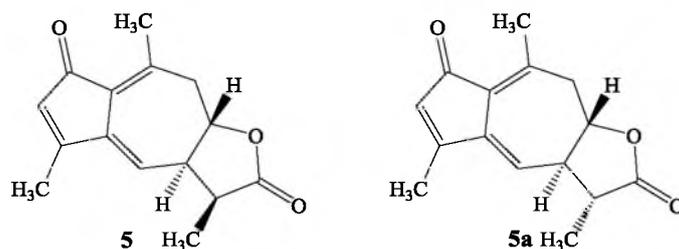
Сесквитерпен лактон (**5**) нинг нисбий стереокимёси NOESY тажрибаси билан тасдиқланган. NOESY корреляцияси лактон протони ва С-11 углерод атомидаги метил гуруҳи  $\beta$ -йўналганлиги, С-7 ва С-11 углерод атомидаги протонлар эса  $\alpha$ -йўналганлигини кўрсатди.



**1-расм. 5** лактонининг NOESY ва HMBC асосий корреляциялари

**5**-бирикманинг ИҚ, УБ, масс- ва  $^1\text{H}$  ЯМР спектр маълумотлари адабиёт маълумотлари билан таққосланганда, улар олдин аустрицинни гидролиз реакцияси натижасида олинган дегидроизолеукомизин (**5a**) билан деярли мос келишини кўрсатди. Дегидроизолеукомизиннинг (**5a**) тузилиши рентген тузилиш таҳлили усулида ҳам аниқланган. **5** ва **5a** лактонларининг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрларининг қиёсий маълумотлари шуни кўрсатдики, улар деярли бир хил эканлиги, лекин дезэкранланиш эффекти натижасида келиб чиққан С-7да – 0.53 м.у., С-8да – 0.21 м.у. ва С-11да – 0.39 м.у. лардаги учта протоннинг кучсиз соҳага парамагнит силжиши натижаси бундан мустасно. Маълумки, протон сигналларининг кучсиз майдонга парамагнит силжиши ядронинг экранланишини камайишини акс эттиради, бу электрон қобиқнинг

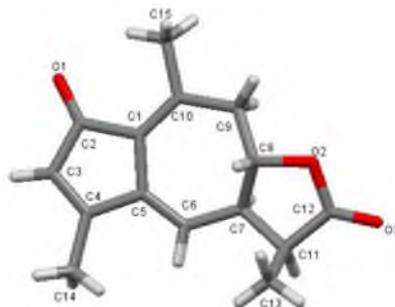
ассимметрияси билан изоҳланади. Мазкур протон сигналларнинг кучсиз соҳага парамагнит силжиши **5**-бирикма дегидроизолеукомизин (**5a**) нинг С-11 ассиметрик углерод атоми билан стереоизомер эканлигини кўрсатади.



**2-расм. 5 ва 5a бирикмаларининг тузилиши**

Таъкидлаш лозимки, кўриб чиқилаётган **5** ва **5a** сесквитерпен лактонларининг С-7, С-8 ҳамда С-11 даги углерод атомлари ассиметрик углерод атомлари ҳисобланиб, 8 стереоизомер ҳосил қилади.

Шуларни инobatга олган ҳолда, сесквитерпен лактон **5** нинг фазовий тузилиши ва абсолют конфигурациясини аниқлаш учун рентген тузилиш таҳлил (РТТ) усули қўлланилди. Рентген тузилиш таҳлили маълумотларига асосан **5**-молекуланинг фазовий тузилиши 3-расмда келтирилган.



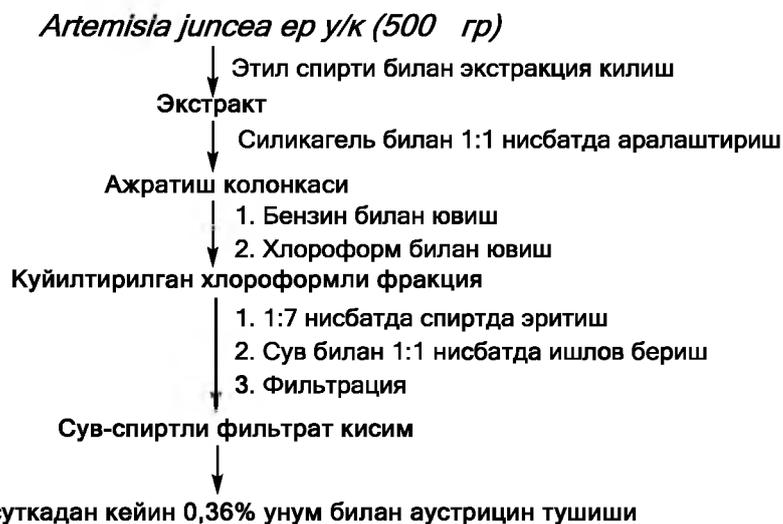
**3-расм. 11-эпи-дегидроизолеукомизиннинг фазовий тузилиши**

Юқоридаги маълумотларни инobatга олган ҳолда, ажратиб олинган табиий сесквитерпен лактон **5** олдин тавсифланмаган бирикма бўлиб, 2-оксо-7 $\alpha$ ,8 $\beta$ ,11 $\alpha$ (H)-1(10),3(4),5(6)-триен гвай-8,12-олид ёки 11-эпи-дегидроизолеукомизин тузилишига мос келади. РТТ усули ёрдамида биринчи марта бикманинг фазовий тузилиши ва молекуланинг хирал марказларининг абсолют конфигурацияси 7*R*,8*S*,11*S* эканлиги аниқланди.

### ***Аустицин олишининг янги усулини ишлаб чиқиш***

*A. juncea* ўсимлигининг ер устки қисмидан ажратиб олинган аустицин (**4**) сесквитерпен лактони кенг спектрга эга биологик фаолликларини намоён қилади. Хусусан, аустициннинг (**4**, 8 $\alpha$ -гидрокси-2-кето-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,11 $\beta$ (H)-гвай-1(10),3-диен-6,10-олид моногидрат) кардиотоник, шунингдек экиш олдида бир марталик ишлов бериш орқали шолени ҳосилдорлигини ошишига имкон берувчи ва ўсишини тартибга солувчи фаолликлари намоён қилиш хоссалари аниқланган. Ҳосилдорликни ошириш кўрсаткичларини Ўзбекистонда кенг қўлланилаётган Эдагум СМ (65,2 ц/га) дори воситаси билан солиштирганда, аустицин сесквитерпен лактони гуруч хосилини 70,4 ц/га гача оширганлиги аниқланган.

Шу муносабат билан, *Artemisia juncea* ўсимлигининг ер устки қисмидан аустрицин олишнинг маълум усулининг камчиликларини (кўп босқилилиги, тез учувчан (қайнаш харорати 36,5 °С), тез ёнувчан ва портловчи - диэтил эфири эритувчисидан фойдаланилганлиги) инобатга олган ҳолда янги усули ишлаб чиқилди. Куйида аустрицин олишнинг ишлаб чиқилган янги усулини схемаси келтирилган.



### 1-схема. Аустрицин олишнинг ишлаб чиқилган янги усули

#### ***5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-О-β-D-глюкопиранозид янги флавонининг тузилиши***

5,4'-Дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-О-β-D-глюкопиранозид (17) – сарик рангдаги аморф модда бўлиб, сувоқланиш харорати 233-235 °С ни ташкил этади. 17-бирикма УБ спектрида флавоон хосилаларига хос бўлган  $\lambda_{\max}$  243, 274, 341 нм тўлқин узунлигида ютилиш чизиқларига эга.

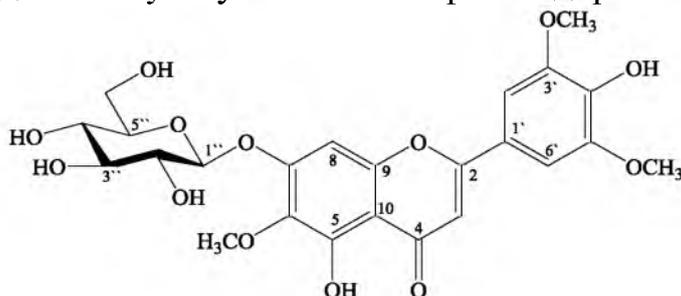
ИК спектрида гидроксил гуруҳ ( $3436 \text{ см}^{-1}$ ), γ-пироннинг карбонил гуруҳи ( $1658 \text{ см}^{-1}$ ), ароматик C=C-боғлари ( $1618, 1519, 1494 \text{ см}^{-1}$ ) га хос бўлган ютилиш чизиқлари кузатилди. HR-ESI-MS маълумотлари  $m/z$  523,1436 (523,1373 га хисобланган)  $[M+H]^+$  ион чўққиларига асосан  $C_{24}H_{26}O_{13}$  молекуляр формуласини кўрсатди.

DMCO- $d_6$  эритувчисида олинган 17-бирикманинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида  $\delta$  7.34 м.у. синглет (2H) ва  $\delta$  3.87 м.у. да В халқада симметрик триоксигенирланган иккита метоксил гуруҳининг (6H) синглет сигналларини кўрсатди.  $\delta$  12.93 м.у. кучсиз соҳада 5-OH гуруҳи сигналларига тегишлилиги ва бу флавоноидларда водород боғлари билан боғланганлиги билан изоҳланади. Мазкур гидроксил гуруҳ протони мос равишда НМВС спектрида  $\delta$  105.87 м.у. (C-10), 132.69 м.у. (C-6) и 152.46 м.у. (C-5) узоқ кесишган учта тўртламчи углерод сигналларини кўрсатди. Ушбу углеродлар силжиш резонанси кимёвий силжиш қийматларига ва қўшимча равишда кузатиладиган узоқ масофали кесишган чўққиларга асосланади яъни C-10 дан H-3 гача ( $\delta$  7.04 м.у., бу В халқа билан корреляция туфайли) ва H-8 ( $\delta$  7.09 м.у.), C-6 дан H-8 гача. Шунингдек C-6 углероди метоксил гуруҳи ( $\delta$  3.77 м.у.) мавжудлиги узоқ масофали кросс-пикларни кўрсатди, бу 6-ҳолат метоксилланганлигини исботлайди. Бундан ташқари,  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР ҳамда икки ўлчамли спектрлари  $\delta$  5.09 м.у. аномер сигналлари билан

мос равишда 100.64 м.у. соҳада битта пираноза углеводнинг мавжудлигини кўрсатди. Ушбу аномер протонлар НМВС икки ўлчамли спектрида, шунингдек, Н-8 дан  $\delta$  156.56 м.у. углерод сигналигача гликозилланган жой С-4' эмас, балки С-7 ҳолатида эканлигини исботлайди.

Сигналларнинг қисман устама-уст тушиши туфайли  $\beta$ -*O*-гликозид фрагменти мавжудлигини кўрсатувчи аномер протон (КССТ  $J=7.6$  Гц) константасидан ташқари углевод протонлари боғининг константаларини аниқлашда қийинчиликка дуч келинди. Боғланиш константаси  $^{13}\text{C}$  ЯМР кимёвий силжиши тўғрисида маълумот йўқлиги, айниқса глюко- ёки галактопиранозидларнинг жуда ўхшашлиги, бириккан углеводнинг табиатини фақат ЯМР маълумотлари асосида аниқ ажратиш имконини бермади. Шуларни инобатга олган ҳолда, кислотали гидролиз амалга оширилди ва қозғоғ хроматографиясида гидролизат анализ қилинганда углевод *D*-глюкоза ( $R_f=0.31$ ) эканлиги аниқланди, бу 17-бирикмада 7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил эканлигини тасдиқлади.

Шундай қилиб, ажратиб олинган 17-бирикма 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметоксифлавонон-7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид тузилишига эга ва жаҳон адабиётларида олдин маълум бўлмаган янги флавоноидир.



**4-расм. 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметоксифлавонон-7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (17) янги флавононининг тузилиши**

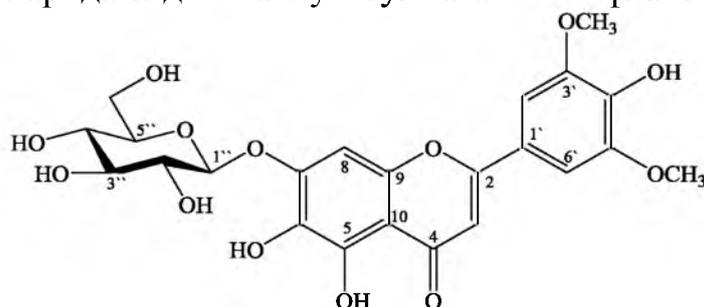
#### ***Юнцион янги флавононининг тузилиши***

Юнцион (18) – сариқ рангдаги кристалл модда бўлиб, суюқланиш ҳарорати 158-160 °С ни ташкил этади. 18-бирикма УБ спектрида флавонон хосилаларига хос бўлган  $\lambda_{\text{max}}$  243, 274, 341 нм тўлқин узунлигида, ИҚ спектрида эса гидроксил гуруҳ ( $3436 \text{ см}^{-1}$ ),  $\gamma$ -пироннинг карбонил гуруҳи ( $1658 \text{ см}^{-1}$ ), ароматик С=С-боғлари ( $1618, 1519, 1494 \text{ см}^{-1}$ ) га хос бўлган ютилиш чизиқлари кузатилди. LC/MS маълумотлари  $m/z$  507,43 (508,43 га ҳисобланган)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ион чўққиларига асосан  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{13}$  молекуляр формуласини кўрсатди.

ДМСО- $d_6$  эритувчисида олинган бирикманинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида флавонон молекуласи ва 1 та углевод қолдигига хос сигналлар мавжуд. Спектрнинг кучсиз соҳасида 13.12 м.у. гидроксил гуруҳи протонининг сигнали ( $\delta$ , 5-ОН) кузатилган бўлса, ароматик қисмида эса учта синглет  $\delta$  6.94 м.у. (Н-3), 6.65 м.у. (Н-8) и 7.28 м.у. (Н-2', 6') сигналлари қайд этилди. Углевод қолдигининг аномер протони сигнали 4.74 м.у. да дублет кўринишида КССТ  $J=7.7$  Гц (Н-1'') кузатилди. Углевод қолдигининг қолган сигналлари  $\delta$  3.11-3.58 м.у. кузатилди. Шунингдек, бу сигналлардан ташқари,  $^1\text{H}$  ЯМР спектрда  $\delta$  3.83 м.у. (3', 5'- $\text{OCH}_3$ )

олти протонли синглет ҳолидаги сигнали ҳам мавжуд.  $^{13}\text{C}$  ЯМР, DEPT ва HSQC спектрларининг таҳлиliga кўра юнционда (18) 23 та углерод атомларининг сигналларини, хусусан 2 та метоксил, 1 та метилен, 9 та метин ва 11 та тўртламчи углерод атомлари ҳамда 182.27 м.у. соҳасида 1 та карбонил углероди (C-4) атомларини кўриш мумкин. 104.08-163.80 м.у. оралигида флаворн молекуласига хос бўлган 9 та тўртламчи углерод сигналлари мавжуд.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрининг кучсизроқ соҳасида 5 та метин углерод атоми кузатилди, шу жумладан,  $\delta$  94.58 м.у. да 1 та аномер сигнал (C-8), 104.37 м.у. да (C-2', C-6', C-1'') ва 103.17 м.у. да (C-3), шунингдек,  $\delta$  104.08 м.у. да 1 та тўртламчи углерод атоми (C-10). Кучлироқ соҳада эса, углевод қолдигининг 5 та углерод атомларининг сигналлари 73.94 м.у. (C-2''), 76.20 м.у. (C-3''), 69.60 м.у. (C-4''), 77.29 м.у. (C-5''), 60.72 м.у. (C-6'') ларда ҳамда  $\delta$  56.41 м.у. да симметрик бўлган 2 та метоксил гуруҳ ( $3',5'$ -OCH<sub>3</sub>) сигналлари кузатилди.  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр маълумотлари таҳлиliga кўра, янги бирикма молекуласида глюкоза қолдиги мавжудлигини хулоса қилиш мумкин. Юнционда углевод молекуласининг ва метокси гуруҳларнинг жойлашган ўрни НМВС эксперименти асосида аниқланди, бунда H-1''/C-7, OCH<sub>3</sub>/C-3', C-5' кросс-пиклари флаворн молекуласида глюкопираноза қолдиги C-7 ҳолатда, метокси гуруҳлар эса C-3', C-5' ҳолатга бирикканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, ажратиб олинган юнцион флаворни (18) 5,6,4'-тригидрокси-3',5'-диметоксифлаворн 7-O- $\beta$ -D-глюкопиранозид тузилишига эга ва жахон адабиётларида олдин маълум бўлмаган янги флаворноиддир.



5-расм. Юнцион (18) янги флаворининг тузилиши

## 2. *Ficus carica* учувчан компонентларини тадқиқ қилиш. *F. carica* баргларининг фуурокумринлар наъмунасини ГХ-МС таҳлили учун тайёрлашни янги усулини ишлаб чиқиш

Ўзбекистон флорасида ўсувчи *Ficus carica* баргларини учувчан компонентлари олдин тадқиқ қилинмаган. Шунингдек, бензолли экстракт таркиби ўрганила бошланди. Ўзбекистон флорасидаги *F. carica* баргларини компонент таркибининг иккиламчи метаболитлари хромато-масс-спектрометрия усулида тадқиқ қилинди.

Тадқиқот натижалари гидродистилляция усулида олинган эфир мойлари таркибида асосий компонентлари *транс*-2-гексенал (6.78%), сафранал (3.16%), *транс*-геранилацетон (4.29%),  $\alpha$ -толуенол (5.76%), ва дигидроактинодиолдид (3.22%) бирикмалари эканлигини кўрсатди. Эфир мойи

таркибида углеводородлар, 61 та органик кислоталар ва уларнинг ҳосилалари, 15 та монотерпеноидлар, 2 та сесквитерпеноидлар мавжуд.

Пародистилляция усулида олинган эфир мойи таркибини эса *экзо*-фенхол (4.21%), 3-трет-бутилфенол (4.10%), *транс*-геранилацетон (6.67%),  $\beta$ -ионон (3.37%), 6,10,14-триметил-2-пентадеканон (3.22%), 5-метил-4-гексен-3-он (6.83%) ва 2-метокси-4-винилфенол (6.74%) бирикмалари ташкил этди. Мазкур эфир мойи таркибида углеводородлар, 38 та органик кислоталар ва уларнинг ҳосилалари, 18 та монотерпеноидлар, 2 та сесквитерпеноидлар мавжуд.

*F. carica* баргларида олинган бензолли экстракт таркибидаги идентификация қилинган 36 та бирикмаларнинг асосийларини қуйидагилар ташкил этди: дибутил фталат (34.51%), неофитадиен (16.03%), фтал кислотасининг изобутилоктил эфири (11.56%), фитол (8.11%), стирен (4.78%) ва 2-этоксизтил ацетат (4.04%). Бензолли экстракт таркибида 21 та углеводородлар, 6та кислоталар ва уларнинг ҳосилалари, 1 та спирт, 4 та монотерпеноидлар, 2 та сесквитерпеноидлар аниқланди.

*F. carica* барглари экстрактини ГХ-МС усулида тўғридан-тўғри анализи барглари экстракция қилиш жараёнида фурукумаринлар билан бир қаторда қуйимолекуляр иккиламчи метаболитларни ҳам биргаликда чиқиши бир мунча қийинчиликга эгадир. Шунинг учун, *F. carica* барглари фурукумаринларини хромато-масс-спектрометрия усулини қўллаган ҳолда аниқлаш усули ишлаб чиқилган. Таҳлилнинг биринчи босқичида ҳамроҳ бўлган учувчан компонентлар (моно- ва сесквитерпеноидлар, углеводородлар) гидродистилляция усулида олиб ташланди. Шрот билан қолган сувли қолдиқни филтрлаб олиб, бензол билан ишлов берилди. Олинган бензолли экстрактни роторли буглатгичда ҳайдалди ва олинган наъмуна ГХ-МС усулида анализ қилинди. Натижада, анжир баргларида бензолли экстрактида учта фурукумаринлар - псорален (**19**) – 76,79%, бергаптен (**20**) – 10,96%, ангелицин (**21**) – 0,32% ва битта ҳамроҳ бўлган компонент – пальмитин кислотаси (**22**) – 1,07% идентификация қилинди. Ички стандарт сифатида кимёвий тоза бўлган фурукумаринлар (псорален ёки бергаптен) мавжуд бўлганда, ушбу ишлаб чиқилган усулда *F. carica* барглари таркибидаги фурукумаринларни хромато-масс-спектрометрия усулида микдорий аниқлаш учун ҳам фойдаланиш мумкин.

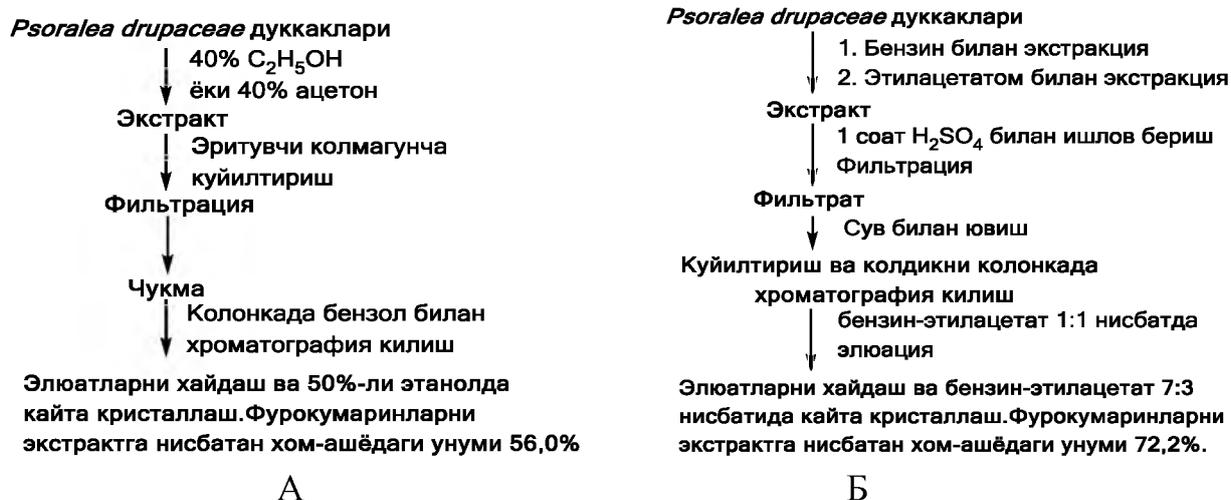
### **3. *Psoralea drupacea* Bunge ўсимлигидан фурукумаринларни олишнинг янги усулини ишлаб чиқиш**

*Psoralea drupacea* ўсимлигининг дуккаклари ва илдизлари биологик фаол фурукумаринларнинг яхши манбалари ҳисобланади. Шунинг учун олинган ҳолда, диссертация ишининг вазифаларидан бири *P. drupacea* дуккакларидан фурукумаринларни олишнинг янги усулини ишлаб чиқиш, шунингдек уларни сувда эрувчан шакллари олиш ва фотодинамик терапияда фаоллигини аниқлашдан иборат бўлди.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида *P. drupacea* дуккакларидан фурукумаринлар олишнинг маълум бўлган яъни, ўсимлик хом ашёсини хона ҳароратида 40%-ли этанол билан экстракция қилиш усули кўриб чиқилди ва апробация қилинди. Хом-ашё таркибидаги фурукумаринларни экстрактга нисбатан унуми 56,0% ни ташкил этди. Маълум бўлган усулга кўра, 1 кг оққурай ўсимлигидан 2,24 г ангелицин қатор фурукумаринлари олинди. Фурукумаринларни олишни маълум бўлган усулини апробация қилиш натижасида шуни аниқландики, *P. drupacea* дуккакларидан 40%-ли сувли спирт фурукумаринларни тўлиқ ажратмайди (назорат ЮҚХ ва ИҚ спектрометрия усулида қилинди). Бу фурукумаринлар сувда жуда ёмон эриши билан изохланади.

Мавжуд усулни унуми паст бўлганлиги учун *P. drupacea* дуккакларидан фурукумаринлар олишнинг янги усули ишлаб чиқилди ва бу усул ёрдамида 2 кг хом ашёдан 6,33 г фурукумаринлар аралашмаси (псорален – 45% + изопсорален – 55%) олинди, бу хом ашё таркибида экстрактга нисбатан унум 72,2% ни ташкил этди ва бу маҳсулот унумдорлигини 16,2% га ошишига имконини берди.

*P. drupacea* дуккакларидан фурукумаринлар олишнинг маълум бўлган усули (А) ва ишлаб чиқилган янги усули (Б) босқичлари 2-схемада келтирилган.

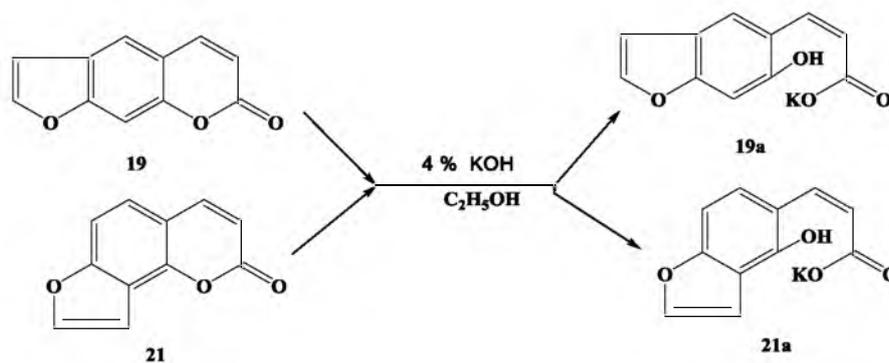


**2-схема. *Psoralea drupacea* дуккакларидан фурукумаринларни олишни маълум бўлган усули (А) ва ишлаб чиқилган усул (Б)**

ИҚ ва ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) спектр маълумотлари асосида 19 ва 21 бирикмалари псорален ва ангелицин сифатида идентификация қилинди.

***Psoralea drupacea* фурукумаринларини сувда эрувчан шакллари олиш**

Олинган фурукумаринлар асосида биологик фаолликларини ўрганиш мақсадида уларни сувда эрувчан шакллари олинди. Псорален (19a) ва ангелицин (21a) нинг сувда эрувчан шакллари олиш қуйидаги реакция схемаси билан тасвирланган (6-расмга қаранг).



**6-расм. Псорален (19а) ва ангелицин (21а) нинг сувда эрувчан шаклларини олиниш схемаси**

Сувда эрувчан шаклларни куйидаги усул бўйича олинди: эквимольяр нисбатда аниқ оғирликда тортиб олинган фурукумаринларни 4%-ли КОН ишқорнинг спиртадаги эритмасида 50°С гача бўлган ҳароратда аста эритиб олинди. Реакцион аралашмани хона ҳароратида бир сутка давомида қолдирилди, сўнгра реакцион аралашмадаги эритувчи қолбада роторли буглатгичда вакуум остида ҳайдаб олинди ва қолган қолдикқа тоза спирт билан ишлов берилди. Олинган реакцион маҳсулотни минимал миқдорда сувда эритилди сўнгра икки баробар миқдорда спирт қўшиди. Ҳосил бўлган чўкма псорален ва ангелициннинг сувда эрувчан шаклларини ташкил этди.

Индивидуал ва сумма холидаги моддаларни биологик фаоллигини аниқлаш бўйича натижалари ҳам келтирилган.

*Artemisia juncea* ўсимлиги учувчан компонентларининг микробларга ва замбуруғларга қарши фаоллиги ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти молекуляр генетика лабораториясида тадқиқ қилинди. Олинган маълумотлар асосида, *A. juncea* дан олинган эфир мойлари тадқиқ қилинган барча бактерия штамларига нисбатан сезиларли антибактериал фаолликни намоён қилди.

*Artemisia juncea* ўсимлигининг экстрактлари ва индивидуал бирикмаларининг антиоксидант ва фермент ингибирловчи фаолликлари Туркия Республикасида (Selcuk University, Konya, Turkey) тадқиқ қилинди. Ўсимликнинг этилацетли фракцияси 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикаллари блоклаганга энг кучли хоссасини, шунингдек, организмдаги мис ва темир металлларини хелатлаш хоссасини камайтириш қобилиятини кўрсатди. Шунингдек, этилацетатли фракция ацетилхолин эстераза ва тирозиназа ферментларига нисбатан кучли ингибирловчи фаолликни ҳам намоён қилди. Амилаза ва глюкозидаза ферментларига нисбатан яхши ингибирловчи таъсир эупатилин (8) ва хлороформли фракцияда кузатилди. Эупатилин (8) бутилхолинэстераза ферментига нисбатан ҳам сезиларли фаоллик намоён қилди.

*Artemisia juncea* ўсимлиги компонентларининг тимоцит ҳажмини тартибга солишга таъсири ЎЗМУ хузуридаги биофизика ва биокимё институтида олиб борилди. Гипоосмотик стрес остида тимоцитлар ҳажмини тартибга солиш таъсирини ўрганиш учун ажратиб олинган флавоноидлар сесквитерпен лактонлар олинган. Тадқиқотлар шунини кўрсатдики, тимоцит ҳужайралари ҳажмини тартибга солиш тизимига нисбатан эупатилин (8) ва джасеосидин (9) яхши фаолик намоён қилди.

Псорален ва ангелициннинг каламуш жигар митохондрияларида  $\text{Ca}^{2+}$  каналлари РТР мембраналарининг очилишига таъсири, фурукумаринларнинг каламуш митохондриял мегапора (mРТР) ҳолатига таъсири ва бошқа тадқиқотлар Тошкент тиббиёт академиясида олиб борилди.

Диссертациянинг «*Artemisia juncea*, *Ficus carica* ва *Psoralea drupacea* ўсимликларидан терпеноид ва фенол биркмаларини ажратиб олиш ва идентификация қилиш» деб номланган учинчи бобида ажратиб олиш усуллари, учувчан компонентларнинг, индивидуал ва фенол бирикмаларини идентификацияси ва уларнинг физик-кимёвий хоссалари, шунингдек спектрал маълумотлари ёритилган.

Диссертациянинг шакллантиришда адабиётлар рўйхати қисмида 256 та фойдаланилган илмий манбалар келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор уч турдаги ўсимликлар – *Artemisia juncea*, *Ficus carica* ва *Psoralea drupacea* компонент таркибининг фитокимёвий тадқиқотлари олиб борилган.

2. Биринчи мартаба *Artemisia juncea* Kar. et. Kir. ўсимлигининг ер устки қисмидан 5 та сесквитерпен лактонлар, 2 та тритерпеноидлар, 11 та флавоноидлар ва 1 та циклик полиол индивидуал ҳолда ажратиб олинган. Хромато-масс спектрал таҳлил усули ёрдамида *Artemisia juncea* ўсимлиги экстрактлари ва паро- ва гидродистилляция усули ёрдамида ажратиб олинган компонент таркибидан 78 та табиий моно- ҳамда сесквитерпеноидлар идентификация қилинган.

3. Иккита янги флавоноидлар: 5,4`-дигидрокси-6,3`,5`-триметокси-7-О-β-D-глюкопиранозид ва юнционнинг, шунингдек, янги 11-эпидегидроизолеукомизин сесквитерпен лактонининг кимёвий тузилиши исботланган.

4. *A. juncea* ўсимлиги ер устки қисмидан биологик фаол сесквитерпен лактон аустрицин олишнинг янги усули ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган.

5. Биринчи мартаба *Ficus carica* баргидан 140 та учувчан компонентлар идентификация қилинган ҳамда баргларидаги фурукумаринларнинг таркибини сифат жиҳатдан аниқлашнинг тести ишлаб чиқилган.

6. *Psoralea drupacea* ўсимлиги дуккакларидан фурукумаринлар олишнинг янги усули ишлаб чиқилган бўлиб, бу маълум усулга нисбатан фурукумаринлар унумини 16,2% га ошириш имконини берган.

7. Биологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, *Artemisia juncea* ўсимлигидан ажратиб олинган флавоноидлар ҳамда унинг фракциялари юқори антиоксидант ва фермент ингибирловчи фаолликларни намоён қилган.

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

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ОХУНДЕДАЕВ БАХОДИР СОТИВОЛДИЕВИЧ**

**ТЕРПЕНОИДЫ И ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЙ  
*ARTEMISIA JUNCEA*, *FICUS CARICA* И *PSORALEA DRUPACEA***

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

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

**Ташкент – 2023**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2021.4.PhD/К205.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу (uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyouet» (www.ziyouet.uz).

**Научный руководитель:** Арипова Салимхон Фазиловна  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Нормухаматов Подирали Сахобиталиевич  
доктор химических наук

Каримов Абдурашид Мусахонович  
доктор химических наук

**Ведущая организация:** Институт биорганической химии

Защита диссертации состоится «03» май 2023 г. в 9<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020. К/Т. 104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: plant-inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № 24) (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «02» апреля 2023 года.

(реестр протокола рассылки № 6 от «02» апреля 2023 год.)



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

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

Э.Х. Ботиров  
Председатель Научного семинара при совете по  
присуждению ученых степеней, д.т.н., профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время Узбекистан является одной из стран мира, богатой лекарственными растениями, что обосновывает целесообразность их фитохимического исследования. Народная медицина издавна использовала сотни растений для лечения различных заболеваний. В связи с этим, глубокое фитохимическое изучение лекарственных растений с выделением биологически активных веществ (БАВ), изучение структуры и биологической активности БАВ с целью создания на их основе новых эффективных отечественных препаратов для медицины, ветеринарии и сельского хозяйства следует признать актуальной задачей.

В последнее время в мировом масштабе все большее внимание уделяется выделению биологически и фармакологически активных терпеноидов, флавоноидов, кумаринов, продуцируемых растениями семейств *Asteraceae*, *Moraceae*, *Fabaceae*. Например, на основе сесквитерпеновых лактонов растений рода *Artemisia* L. (*Asteraceae*) созданы препараты с антималярийным (артемизинин и его аналоги) и противоопухолевым (артемизинин, арглабин, партенолид) действием; на основе фурукумаринов растений родов *Ficus* L. (*Moraceae*) и *Psoralea* L. (*Fabaceae*) с фотосенсибилизирующей активностью (псорален, ангелицин, бергаптен) созданы препараты для лечения витилиго. Растительные флавоноиды обладают Р-витаминной и антиоксидантной активностью, и препараты на их основе применяются для лечения варикозного расширения вен. Следовательно, фитохимические исследования растений указанных семейств и родов флоры Узбекистана позволяют получить новые данные о содержании, составе и структуре БАВ терпеноидной и фенольной природы.

В Узбекистане разработана технология выделения сесквитерпенового лактона артемизинина из *Artemisia annua*, созданы антиатеросклеротический лекарственный препарат «Олигвон» из *Artemisia leucodes* и «Псоберан» для лечения лейкодермии и алопеции на основе фурукумаринов листьев *Ficus carica*. Данная диссертационная работа, посвященная исследованию вторичных метаболитов растений *Artemisia juncea* Kar et Kir., *Ficus carica* L., *Psoralea drupacea* Bunge и усовершенствованию способов получения биологически активных веществ, соответствует задаче по «организации проведения научно-исследовательских работ для дальнейшего внедрения инновационных технологий в процессы производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники и внесения предложений и локализации производства», поставленной в Указе Президента РУз от 21 января 2022 года № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах»<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-55 от 21 января 2022 года.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, в определенной степени способствуют также решению задач, поставленных Президентом Республики Узбекистан в Постановлении от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли»<sup>5</sup>, в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 10 апреля 2020 года № ПП-4670 «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов»<sup>6</sup>, а также способствуют целям, изложенным в других нормативно-правовых документах, принятых в этой области.

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

**Степень изученности проблемы.** Химическими исследованиями растений рода *Artemisia* L., *Ficus* L. и *Psoralea* L. занимались ведущие специалисты зарубежных стран F. Bohlmann, N.H. Fisher, E.J. Oliver, I.S. Roberts, J. Bryson, B.M. Fraga, H.F. Wong, S.H. Lee, H.M. Kang, H.C. Song, H. Lee, V.C. Lee, K.H. Son, H.K. Kim, B.M. Kwon, Jorge F.S. Ferreira, Z. Huang, M.R. Loizzo и др.; ученые стран СНГ - К.С. Рыбалко, С.В. Серкеров, Д.А. Коновалов, С.М. Адекенов, А.Д. Кагарлицкий, А.Н. Куприянов, Е.М. Сулейменов, Н.А. Талжанов, В.А. Ралдугин, Г.А. Атажанова, Л.М. Беленовская, Е.Л. Лозовская и др.

Исследованиями вторичных метаболитов растений этих родов в Узбекистане занимались Г.П. Сидякин, Ш.З. Касымов, М.И. Юсупов, У Рахмонкулов, Н.К. Абубакиров, Б.З. Усманов, А.У Касымов, С.Х. Закиров, И.Д. Шамьянов, Р.Ф. Мухаматханова, Н.Д. Абдуллаев, В.Н. Сыров, З.А. Хушбактова, Н.В. Турсунова и др. Ими проведены научные исследования по выделению терпеноидных и фенольных соединений из растений, произрастающих в РУз, установлению их строения и биологической активности. В результате этих исследований разработаны эффективные лекарственные препараты, применяемые в области медицины, ветеринарии и сельского хозяйства.

В результате проведенных работ установлено, что виды исследуемых растений содержат биологически активные терпеноиды и фенольные соединения, которые указывают на актуальность и значимость научно-практических работ в этом направлении.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа.** Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных грантов плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ АН РУз № ТА-ФА-Ф7-008 № ССВ-Ф6-040 «Факторы и закономерности цитотоксического действия фотосенсибилизаторов растительного происхождения» (2017-2020 гг.) и

---

<sup>5</sup>Постановление Президента Республики Узбекистан за № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года.

<sup>6</sup>Постановление Президента Республики Узбекистан за № ПП-4670 от 10 апреля 2020 года.

«Исследования природных терпеноидов и фенольных соединений для создания на их основе медицинских, ветеринарных и сельскохозяйственных препаратов» (2017-2020 гг.).

**Целью исследования** является химическое изучение терпеноидов и фенольных соединений растений *Artemisia juncea*, *Ficus carica* и *Psoralea drupacea*, произрастающих в Узбекистане; разработка нового оптимального способа получения фурукумаринов из *P. drupacea*; разработка новой методики качественного тестирования листьев *F. carica* на присутствие фурукумаринов, а также исследование биологической активности экстрактивных сумм и их индивидуальных соединений.

**Задачи исследования:**

химическое исследование терпеноидов и фенольных соединений надземной части растения *Artemisia juncea*, включающее экстракцию, разделение и фракционирование полученных экстрактов методом колоночной хроматографии с использованием органических растворителей различной полярности (экстракционный бензин, хлороформ, этилацетат, этиловый и *n*-бутиловый спирты);

установление структур выделенных индивидуальных соединений;

исследование неполярных летучих компонентов, полученных методами паро- и гидродистилляции, а также гексановой и бензольной экстракцией надземных частей *Artemisia juncea* и *Ficus carica* методом хромато-масс-спектрального анализа;

разработка нового оптимального способа получения фурукумаринов из *Psoralea drupacea*;

выявление биологической активности выделенных терпеноидных и фенольных соединений.

**Объектами исследования** являются надземная часть растения *Artemisia juncea*, листья *Ficus carica*, стручки *Psoralea drupacea*, произрастающих на территории Республики Узбекистан.

**Предметами исследования** являются терпеноиды и фенольные соединения, входящие в состав вышеперечисленных растений, изучение их физико-химических свойств, установление их строения и определение биологической активности экстрактов и индивидуальных компонентов.

**Методы исследования.** При выполнении работы использованы известные методы выделения и очистки: экстракция, перегонка, колоночная и тонкослойная хроматографии, перекристаллизация; физические методы установления строения веществ: УФ, ИК, ЯМР спектроскопия (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC и NOESY), рентгеноструктурный анализ (РСА), масс-спектрометрия (МС), газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), биологические методы.

**Научная новизна** заключается в следующем:

впервые исследована надземная часть *Artemisia juncea* флоры Узбекистана. Показано, что этот вид продуцирует терпеноиды и флавоноиды. В результате из данного растения выделено 5 сесквитерпеновых лактонов, 2

тритерпеноида, 11 флавоноидов, из которых 2 – новые, ранее не опубликованные в мировой литературе, 1 циклический полиол. Доказаны структуры выделенных веществ, а также идентифицировано более 78 моно- и сесквитерпеноидных летучих соединений;

впервые из *A. juncea* выделен новый, не описанный в литературе сесквитерпеновый лактон 11-эпи-дегидроизолеукомизин, для которого методом РСА установлено строение и абсолютная конфигурация всех хиральных центров в его молекуле как 7*R*, 8*S*, 11*S*;

разработан новый способ получения биологически активного сесквитерпенового лактона аустрицина из надземной части *A. juncea*;

впервые идентифицированы летучие компоненты, полученные методами паро- и гидродистилляции, а также бензольной и гексановой экстракцией из листьев *Ficus carica* методом ГХ-МС;

разработана новая методика качественного тестирования листьев *F. carica* на присутствие фурукумаринов;

разработан новый способ получения фурукумаринов из плодов *Psoralea drupacea*, с помощью которого выделены индивидуальные фурукумарины ангелицин и псорален и получены их водорастворимые формы для проведения биологических исследований.

**Практические результаты исследований** заключаются в следующем:

установлено, что надземная часть *Artemisia juncea* является новым сырьевым источником для сесквитерпенового лактона леукомизина (субстанция антиатеросклеротического препарата «Олигвон») и флавоноида цинарозида (субстанция гипоазотемического препарата «Нефроцизин») и может быть использована в качестве дополнительного сырья для получения субстанции этих препаратов;

разработанный новый способ получения фурукумаринов из стручков *Psoralea drupacea* позволяет увеличить выход фурукумаринов на 16% по сравнению с известным способом и может быть использован в фармпроизводстве;

разработан новый способ получения сесквитерпенового лактона аустрицина из надземной части *A. juncea*, обладающего рострегулирующей активностью и повышающего урожайность риса;

результаты химического исследования терпеноидов и фенольных соединений *A. juncea*, особенно данные по сесквитерпеновым лактонам с гвайановым типом скелета, могут быть использованы в хемосистематике таксонов секции *Juncea*, подрода *Seriphidium* рода *Artemisia* L.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается данными использованных современных физико-химических методов анализа, таких, как УФ, ИК, ЯМР спектроскопия, РСА, МС, ГХ-МС, хроматографические и биологические методы, также достоверность полученных результатов подтверждается публикациями результатов работы в рецензируемых зарубежных научных изданиях и обсуждением на международных и республиканских конференциях.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в выделении и установлении химического строения новых гликозилированных флавоноидов и сесквитерпенового лактона из *Artemisia juncea*, что способствует развитию соответствующих разделов химии природных соединений и пополняет их новыми сведениями о химическом составе вышеуказанного вида растения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке нового способа получения биологически активного лактона аустрицина из надземной части *Artemisia juncea*, разработке качественного химического анализа листьев *Ficus carica* на присутствие фурукумаринов и разработке нового способа получения фурукумаринов из стручков *Psoralea drupacea* с высоким выходом целевого продукта. Результаты этих работ могут быть использованы в фармацевтической промышленности при аналитических работах и производстве их субстанций.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов химических исследований *Artemisia juncea*, *Ficus carica* и *Psoralea drupacea* сделаны следующие внедрения:

данные рентгеноструктурного анализа выделенного сесквитерпенового лактона 11-эпи-дегидроизолеукомизина зарегистрированы в Международной структурной базе данных Великобритании (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) и ему присвоен CCDC 2216443 и ID номер CIHNEQ. В результате создалась возможность определять и идентифицировать пространственную структуру и потенциальную фармакологическую активность аналогичных веществ, внесенных в базу данных с помощью электронных программ;

результаты исследований были использованы в проекте № ТА-ФА-Ф7-008 (2017-2020 гг.) «Исследования природных терпеноидов и фенольных соединений для создания на их основе медицинских, ветеринарных и сельскохозяйственных препаратов» (справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-3263 от 22 ноября 2021 г.). В результате создалась возможность изучение структуру и биологическую активность терпеноидов и флавоноидов растений рода *Artemisia* L.;

спектральные данные и химическое строение выделенных соединений из надземной части *A. juncea* использованы в зарубежных публикациях при определении строения сесквитерпеновых лактонов и флавоноидов (Biochemical Systematics and Ecology, 2020, V. 92, 104124, SciJournal, IF 1.502; Current Pharmaceutical Biotechnology, 2020, V. 21, 1711-1721, SciJournal, IF 2.564; Cell Biochem.Funct., 2020; 1–8, SciJournal, IF 3.957; Natural Product Research, 2020/2021, Вюхбю, IF 2.861). Результаты исследований явились основой в установлении структуры выделенных соединений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования доложены на 12 научно-практических конференциях и научных симпозиумах, в том числе на 6 международных и 6 республиканских.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 6 статей, в том числе 5 статей – в международных журналах, 1 статья в республиканском журнале, рекомендованном ВАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

**Структура и объём диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 3 глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 110 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обуславливается актуальность и востребованность проведенных фитохимических исследований, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации обобщены литературные данные по исследованию вторичных метаболитов растений родов *Artemisia* L., *Ficus* L. и *Psoralea* L., показано, что растения данных родов являются богатыми источниками терпеноидов и фенольных соединений, которые являются перспективными классами природных соединений для применения в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Растения рода *Artemisia* L., в основном, продуцируют терпеноиды, а именно, сесквитерпеновые лактоны. Приведён литературный анализ по степени изученности и хеморазнообразию флавоноидов видов данного рода в мировой флоре. Эти данные могут быть использованы для решения вопросов хемосистематики растений рода *Artemisia* L. Анализ литературных данных по метаболитам растений родов *Ficus* L. и *Psoralea* L. показал, что для них мажорными компонентами являются монотерпеноиды, сесквитерпены и кумарины.

**Во второй главе** диссертации обсуждены результаты исследования по теме: **Терпеноиды и фенольные соединения растений *Artemisia juncea*, *Ficus carica* и *Psoralea drupacea*.**

### **1. Фитохимическое исследование *Artemisia juncea* Kar et Kir.**

Надземную часть *Artemisia juncea* семейства *Asteraceae* анализировали методом хромато-масс-спектрометрии. На основе полученных результатов впервые идентифицировано в гексановом экстракте 18 соединений, а в экстракте более полярного растворителя – бензола идентифицировано 34 соединения, в котором, помимо выше отмеченных основных компонентов гексанового экстракта, присутствуют дополнительно следующие летучие моно- и сесквитерпеноиды:  $\alpha$ -фелландрен, терпинолен, *транс*-пинокарвеол,

сабинакетон,  $\alpha$ -туйеналь, спатуленол, (+)- $\alpha$ -бисаболол, изоспатуленол и т. д. В составе эфирных масел, полученных методами гидро- и пародистилляции, идентифицированы 33 и 40 соединений, соответственно. Сравнительный анализ показывает, что компонентный состав эфирных масел, полученных методами паро- и гидродистилляции, качественно и количественно отличается от состава экстрактов, полученных при комнатной температуре. При этом наблюдается уменьшение количественного содержания сабинена, 1,8-цинеола,  $\gamma$ -терпинена и  $\alpha$ -,  $\beta$ -туйонов. Наряду с этим, увеличилось содержание  $\alpha$ -пинена, камфена, камфоры, борнеола, а следующие соединения отсутствовали в составе эфирных масел, полученных гидро- и пародистилляцией: *цис*-сабинол, *транс*-пинокарвеол, сабинакетон, изоаскаридол, миртенилацетат,  $\alpha$ -бисаболол и изоспатуленол. В составе эфирного масла, полученного из бензиновой фракции этанольного экстракта, идентифицировано 48 компонентов. Качественный и количественный состав данного эфирного масла отличается от выше приведенных образцов. При этом наблюдается увеличение содержания  $\beta$ -туйона и *эндо*-борнеола, а также отмечено наличие значимого количества (+)-2-борнанона, которое идентифицировано только в данном эфирном масле.

Результатами проведенных фитохимических исследований показано, что впервые из надземной части *Artemisia juncea* выделены следующие компоненты: 5 сесквитерпеновых лактонов (леукомизин (1), матрикарин (2), паришин С (3), аустрицин (4), 11-эпидегидроизолеукомизин (5)), из которых 1 – новый, 2 тритерпеноида –  $\beta$ -ситостерол (6), стигмастерол (7)), 11 флавоноидов – эупатилин (8), джасеосидин (9), цирсинеол (10), 6-метокситрицин (11), лютеолин (12), диосметин (13), диосметин-7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (14), цинарозид (15), изошафтозид (16), 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (17) и юнцион (18)), из которых 2 – новые, ранее не опубликованные в мировой литературе, 1 – циклический полиол *D*-пинитол (19). Строение выделенных соединений доказано химическими и спектральными методами, подробно изложенными в диссертации.

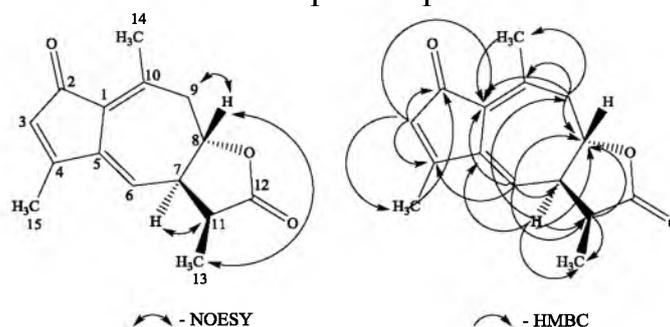
### ***Установление строения и стереохимии 11-эпи-дегидроизолеукомизина***

Продолжив исследование, элюаты, полученные после выделения лактона леукомизина из *Artemisia juncea*, объединили и их рехроматографированием на колонке выделили сесквитерпеновый лактон состава  $C_{15}H_{16}O_3$  (5) с т.пл. 210-211°C. В ИК спектре соединения 5 проявляются полосы поглощения карбонильной группы  $\gamma$ -лактонного цикла при  $1774\text{ см}^{-1}$ , карбонильной группы  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного циклопентанона при  $1678\text{ см}^{-1}$ , а также полосы поглощения валентных колебаний двойных связей при  $1623\text{ см}^{-1}$  и  $1594\text{ см}^{-1}$ . В УФ спектре отмечают три максимума поглощения при  $\lambda_{\text{max}}$  244; 258 и 305 нм ( $\lg\epsilon$  5.49, 5.48 и 4.69), которые характерны для сопряженной системы.

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ) лактона 5 резонируют следующие сигналы: дублет при 1.34 м.д. (3H,  $J=7.8$  Гц) является сигналом протонов

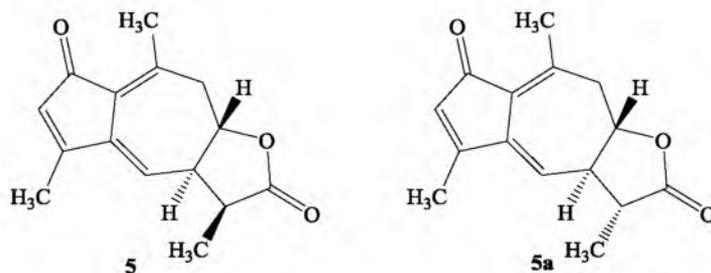
вторичной метильной группы при лактонном цикле с КССВ, равной 7.8 Гц, свидетельствующей о том, что в геминальном положении присутствует кислородная функция. Синглеты при 2.16 м.д. и 2.45 м.д. относятся к сигналам протонов двух метильных групп при двойной связи. Квинтет при 2.97 м.д. ( $^1H$ ,  $J=7.8$  Гц) отнесен к протону при С-11. Однопротонный сигнал при 4.55 м.д. (ддд,  $J_1=10.9$ ,  $J_2=10.0$ ,  $J_3=3.6$ ) присущ лактонному протону. Характер расщепления сигнала указывает на расположение лактонного кольца при С7-С8, а отмеченная КССВ указывает на его *транс*-сочленение. При 6.11 м.д. в виде мультиплета наблюдается сигнал протона олефиновой группы при С-3.

Относительная стереохимия сесквитерпенового лактона **5** подтверждена экспериментом NOESY. Корреляции NOESY показали, что лактонный протон и метильная группа при углеродном атоме С-11  $\beta$ -ориентированы, а протоны при углеродном атоме С-7 и С-11  $\alpha$ -ориентированы.



**Рис. 1.** Ключевые корреляции NOESY и HMBC для лактона **5**

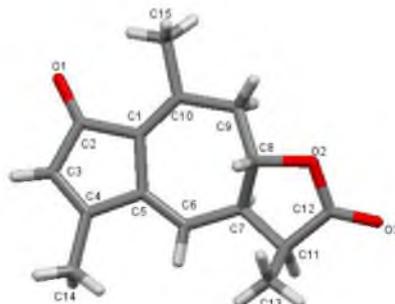
Сравнение данных ИК, УФ, масс- и  $^1H$  ЯМР спектров соединения **5** с данными литературы показало, что они согласуются с таковыми дегидроизолеукомизина (**5a**), ранее полученного реакцией гидролиза аустрицина. Строение дегидроизолеукомизина (**5a**) подтверждено методом рентгеноструктурного анализа. Сравнительные данные  $^1H$  ЯМР спектров лактонов **5** и **5a** показало, что они практически одинаковы, за исключением наблюдаемого парамагнитного смещения в более слабое поле химических сдвигов сигналов трёх протонов, а именно при С-7 – на 0.53 м.д., при С-8 – на 0.21 м.д и при С-11 – на 0.39 м.д., что вызвано эффектом дезэкранирования. Известно, что парамагнитное смещение сигналов протонов в слабое поле отображает уменьшение экранирования ядра, которое обусловлено асимметрией электронной оболочки. Данное парамагнитное смещение сигналов этих протонов в слабое поле говорит о том, что соединение **5** стереоизомерно дегидроизолеукомизину (**5a**) предпочтительно по асимметрическому центру при С-11.



**Рис. 2.** Строение соединений **5** и **5a**

Следует отметить, что в рассматриваемых структурах сесквитерпеновых лактонов **5** и **5a** углеродные атомы при С-7, С-8 и С-11 являются асимметрическими атомами углерода с возможностью образования 8 стереоизомеров.

В связи с этим, для установления пространственного строения и абсолютной конфигурации выделенного сесквитерпенового лактона **5** привлечен метод рентгеноструктурного анализа (РСА). Пространственное строение молекулы **5** по данным РСА показано на рисунке 3.



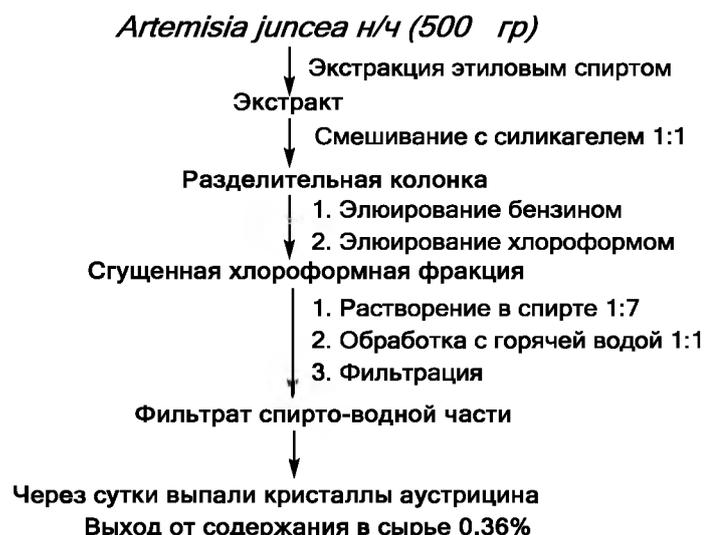
**Рис. 3. Пространственное строение 11-эпи-дегидроизолеукомизина**

Согласно выше изложенному, выделенный сесквитерпеновый лактон **5** является ранее не описанным в литературе соединением, которому соответствует строение 2-оксо-7 $\alpha$ ,8 $\beta$ ,11 $\alpha$ (H)-1(10),3(4),5(6)-триен гвай-8,12-олида или 11-эпи-дегидроизолеукомизина. Методом РСА впервые установлено пространственное строение и определена абсолютная конфигурация хиральных центров молекулы как 7*R*,8*S*,11*S*.

#### ***Разработка нового способа получения аустрицина***

Выделенный из н/ч *A. juncea* сесквитерпеновый лактон аустрицин (**4**) обладает широким спектром биологической активности. В частности, аустрицин (**4**, 8 $\alpha$ -гидрокси-2-кето-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,11 $\beta$ (H)-гвай-1(10),3-диен-6,10-олид моногидрат) обладает кардиотонический активностью, а также выявлены его рост регулирующие свойства, позволяющие повысить урожайность риса при однократной предпосевной обработке. Сравнивая показатели урожайности риса с широко используемым в Узбекистане в настоящее время препаратом Эдагум СМ (65,2 ц/га), применение сесквитерпенового лактона аустрицина приводит к увеличению урожайности риса до 70,4 ц/га.

В связи с этим, был разработан новый способ получения аустрицина из *Artemisia juncea* Kar et Kir., исключая недостатки известного способа получения (многостадийность, использование легколетучего (температура кипения 36,5 °С), огнеопасного и взрывоопасного растворителя - диэтилового эфира). Ниже приведена схема разработанного нового способа получения аустрицина.



### Схема 1. Разработанный новый способ получения аустрицина

#### *Строение нового флавона 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-O-β-D-глюкопиранозида*

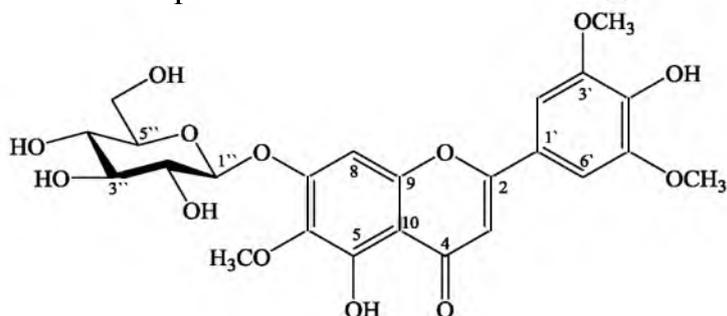
5,4'-Дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-O-β-D-глюкопиранозид (17) – желтое аморфное вещество с т.пл. 233-235 °С. В УФ спектре 17 имеются полосы поглощения  $\lambda_{\text{max}}$  243, 274, 341 нм, характерные для производных флавона.

В ИК спектре наблюдаются полосы поглощения гидроксильных групп ( $3436 \text{ см}^{-1}$ ), карбонильной группы γ-пирона ( $1658 \text{ см}^{-1}$ ), ароматических С=C-связей ( $1618, 1519, 1494 \text{ см}^{-1}$ ). Данные HR-ESI-MS показали молекулярную формулу  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_{13}$  на основе сигнала иона  $[\text{M}+\text{H}]^+$  при 523,1436 (вычислено 523,1373).

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединения 154, снятом в ДМСО- $d_6$ , присутствовали синглет при  $\delta$  7.34 м.д. (2H) и синглет двух идентичных метоксильных групп при  $\delta$  3.87 м.д. (6H), что указывает на присутствие симметричного триоксигенированного кольца В. Сигнал при  $\delta$  12.93 м.д. был отнесен к 5-OH из-за его слабopольного сдвига, который характерен для этих протонов, связанных во флавоноидах водородной связью. Этот гидроксильный протон показал дальние перекрестные пики в спектрах НМВС для трех сигналов четвертичного углерода при  $\delta$  105.87 м.д. (С-10), 132.69 м.д. (С-6) и 152.46 м.д. (С-5), соответственно. Отнесение этих углеродных резонансных сдвигов основано на значениях химического сдвига и дополнительных наблюдаемых перекрестных пиках дальнего действия: от С-10 до Н-3 ( $\delta$  7.04 м.д., которое было отнесено из-за корреляции с кольцом В) и Н-8 ( $\delta$  7.09 м.д.), от С-6 до Н-8. Метоксильная группа ( $\delta$  3.77 м.д.) также показала кросс-пик дальнего действия к С-6, доказывая, что положение 6 является метоксилированным. Кроме того, спектры  $^1\text{H}$  ЯМР в сочетании со спектрами  $^{13}\text{C}$  ЯМР и двумерные спектры показали присутствие одной углеводной пиранозной группы с её аномерными сигналами при  $\delta$  5.09 м.д. и 100.64 м.д., соответственно. Перекрестный пик дальнего действия в спектрах НМВС от этого

аномерного протона, а также от H-8 до углеродного сигнала при  $\delta$  156.56 м.д. доказывает, что положение C-7, а не C-4', является местом гликозирования.

Из-за частичного перекрытия сигналов нельзя было выделить константы связи сахарных протонов, за исключением константы связи аномерного протона с КССВ  $J=7.6$  Гц, указывающей на присутствие  $\beta$ -O-гликозидного фрагмента. Отсутствие информации о константах связывания и то, что химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  ЯМР, особенно глюко- или галактопиранозидов, очень похожи, не позволяли провести четкое различие в отношении природы присоединенного сахара исключительно на основе данных ЯМР. Поэтому был проведен кислотный гидролиз и последующий анализ БХ, подтверждающий наличие D-глюкозы ( $R_f=0.31$ ) и, таким образом, 7-O- $\beta$ -D-глюкопиранозильного мотива в соединении 17.



**Рис. 4. Строение нового флавонола 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметоксифлавонол-7-O- $\beta$ -D-глюкопиранозид (17)**

Следовательно, выделенное соединение 17 имеет строение 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметоксифлавонол-7-O- $\beta$ -D-глюкопиранозид и является новым флавоном, не описанным ранее в мировой литературе.

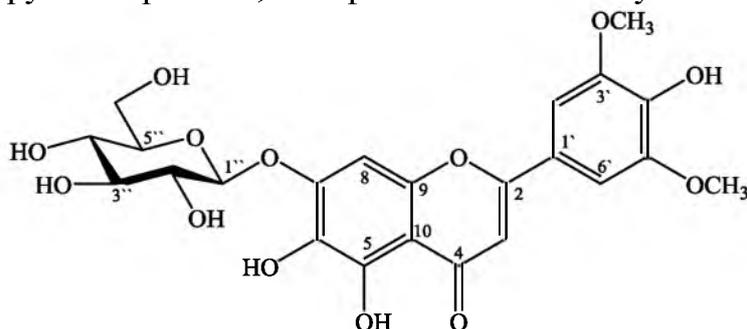
#### **Строение нового флавонола юнциона**

Юнцион (18) – желтоватое кристаллическое вещество с т.пл. 158-160 °С. В УФ спектре 18 имеются полосы поглощения  $\lambda_{\text{max}}$  243, 274, 341 нм, характерные для производных флавонола, а в ИК спектре наблюдаются полосы поглощения гидроксильных групп ( $3436 \text{ см}^{-1}$ ), карбонильной группы  $\gamma$ -пирана ( $1658 \text{ см}^{-1}$ ), ароматических C=C-связей ( $1618, 1519, 1494 \text{ см}^{-1}$ ).

Данные LC/MS показали молекулярную формулу состава  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{13}$  на основе пика иона  $[\text{M}-\text{H}]^-$  при  $m/z$  507.43 (вычислено 508.43).

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР, снятом в ДМСО- $d_6$ , имеются сигналы, характерные для флавоноидной молекулы и одного углеводного остатка. В слабopольной области спектра при 13.12 м.д. наблюдается сигнал протона гидроксильной группы ( $\delta$ , 5-OH), в ароматической части спектра проявляются три синглетных сигнала при  $\delta$  6.94 м.д. (H-3), 6.65 м.д. (H-8) и 7.28 м.д. (H-2', 6'). Сигнал аномерного протона углеводного остатка резонирует при 4.74 м.д. в виде дублета с КССВ  $J=7.7$  Гц (H-1'). Остальные сигналы протонов углеводного остатка наблюдались при  $\delta$  3.11-3.58 м.д. Кроме этих сигналов, в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре присутствует также шестипротонный синглетный сигнал при

$\delta$  3.83 м.д. ( $3',5'$ -OCH<sub>3</sub>) от двух метоксильных групп. Анализ данных <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT и HSQC спектров юнциона (**18**) показал присутствие сигналов 23 углеродных атомов, представленных в виде 2 метоксильных, 1 метиленового, 9 метиновых и 11 четвертичных углеродных атомов, включая один карбонильный углерод при 182.27 м.д. (C-4). В пределах 104.08-163.80 м.д. наблюдаются 9 четвертичных углеродных сигналов, характерных для флавоновых молекул. В среднеполюной части спектра <sup>13</sup>C ЯМР резонируют пять метиновых углеродных атомов, включая один аномерный сигнал при  $\delta$  94.58 м.д. (C-8), 104.37 м.д. (C-2', C-6', C-1'') и 103.17 м.д. (C-3), а также один четвертичный углеродный атом при  $\delta$  104.08 м.д. (C-10). В более сильном поле присутствуют сигналы пяти углеродных атомов при  $\delta$  73.94 м.д. (C-2''), 76.20 м.д. (C-3''), 69.60 м.д. (C-4''), 77.29 м.д. (C-5''), 60.72 м.д. (C-6''), характерные для углеводного остатка и один сигнал от двух симметричных метоксильных групп при  $\delta$  56.41 м.д. ( $3',5'$ -OCH<sub>3</sub>). Анализ данных спектров <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР позволил сделать вывод о том, что новое вещество содержит остаток глюкозы. Положение углеводной части молекулы и метоксильных групп в юнционе (**18**) установили на основании эксперимента НМВС, показавшего наличие кросс-пиков H-1''/C-7, OCH<sub>3</sub>/C-3', C-5', свидетельствующие о нахождении остатка глюкозы в положении C-7, а метоксильных групп – при C-3', C-5' флавоновой молекулы.



**Рис. 5. Структура нового флавоноидного юнциона (**18**)**

Следовательно, выделенный флавоноид юнцион (**18**) имеет структуру 5,6,4'-тригидрокси-3',5'-диметоксифлавоноид 7-О-β-D-глюкопиранозид и является новым флавоноидом, не описанным ранее в литературе.

## **2. Исследование летучих компонентов *Ficus carica*. Разработка новой методики подготовки образца *F. carica* для анализа фурукумаринов ГХ-МС**

Летучие компоненты листьев *Ficus carica*, произрастающей в Узбекистане, ранее не были исследованы. В связи с этим, нами были изучены компоненты эфирных масел, полученные паро- и гидродистилляцией, а также бензольного экстракта. Исследования компонентного состава вторичных метаболитов листьев *F. carica* флоры Узбекистана проводились методом хромато-масс-спектрометрии.

Исследованиями показано, что основными соединениями эфирного масла, полученного методом гидродистилляции, являются *транс*-2-гексеналь (6.78%),

сафраналь (3.16%), *транс*-геранилацетон (4.29%),  $\alpha$ -толуенол (5.76%) и дигидроактинодиолид (3.22%). В этом эфирном масле содержатся следующие классы органических соединений: углеводороды, органические кислоты и их производные – 61 вещество, монотерпеноиды – 15, сесквитерпеноиды – 3.

Основными соединениями эфирного масла, полученного методом пародистилляции, являются *экзо*-фенхол (4.21%), 3-трет-бутилфенол (4.10%), *транс*-геранилацетон (6.67%),  $\beta$ -ионон (3.37%), 6,10,14-триметил-2-пентадеканон (3.22%), 5-метил-4-гексен-3-он (6.83%) и 2-метокси-4-винилфенол (6.74%). В этом эфирном масле содержатся следующие классы органических соединений: углеводороды, органические кислоты и их производные – 38 веществ, монотерпеноиды – 18, сесквитерпеноиды – 2.

Среди 36 идентифицированных соединений в бензольном экстракте листьев *F. carica* основными преобладали: дибутил фталат (34.51%), неофитадиен (16.03%), изобутилоктиловый эфир фталовой кислоты (11.56%), фитол (8.11%), стирен (4.78%) и 2-этоксизтил ацетат (4.04%). В бензольном экстракте обнаружилось углеводороды – 21 соединение, кислоты и их производные – 6, спирты – 1, монотерпеноиды – 4, сесквитерпеноиды – 2.

Прямой анализ экстрактов листьев *F. carica* методом ГХ-МС затруднён из-за высокого содержания сопутствующих низкомолекулярных вторичных метаболитов, которые совместно извлекаются с фурукумаринами при экстракции листьев. В связи с этим разработана методика качественного анализа фурукумаринов в листьях *F. carica*, приемлемая для использования метода хромато-масс-спектрометрии. На первой стадии анализа методом гидродистилляции удаляли сопутствующие летучие компоненты (моно- и сесквитерпеноиды, углеводороды). Оставшийся водный остаток со шротом, взбалтывая, обрабатывали бензолом. Полученный бензольный экстракт упаривали на ротационном испарителе и остаток анализировали методом ГХ-МС. В результате в бензольном экстракте листьев инжира идентифицировано три фурукумарина: псорален (**19**) – 76,79%, бергаптен (**20**) – 10,96%, ангелицин (**21**) – 0,32% и один сопутствующий компонент – пальмитиновая кислота (**22**) – 1,07%. При наличии химически чистого образца фурукумаринов (псоралена или бергаптена) в качестве внутреннего стандарта, данная разработанная методика может быть использована и для количественного определения фурукумаринов в листьях *F. carica* методом хромато-масс-спектрометрии.

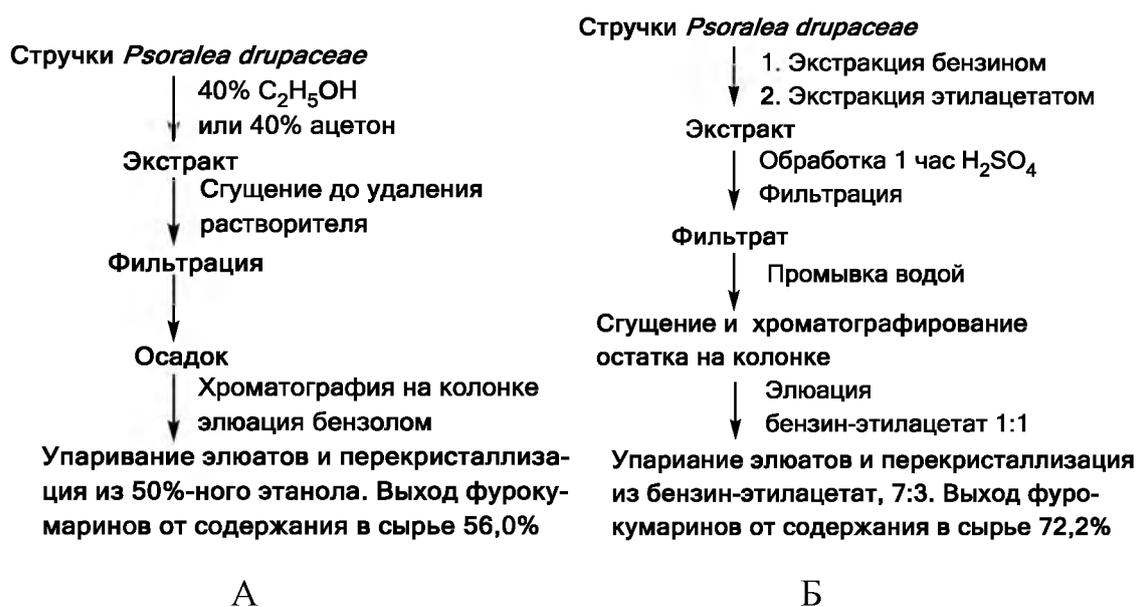
### ***3. Разработка нового способа получения фурукумаринов из Psoralea drupacea Bunge***

Стручки и корни растения *Psoralea drupacea* Bunge. являются хорошими источниками биологически активных фурукумаринов. В связи с этим, одной из задач диссертационной работы являлась разработка нового способа получения фурукумаринов из стручков *P. drupacea*, а также получение их водорастворимых форм для исследования их активности в фотодинамической терапии.

На первом этапе исследования был рассмотрен и апробирован известный способ получения фурукумаринов из стручков *P. drupacea*, в котором растительное сырье экстрагировали 40%-ным этанолом при комнатной температуре. Выход фурукумаринов от содержания в сырье составил 56,0%. По известному промышленному способу из 1 кг стручков псоралеи получены фурукумарины ангелицинового ряда в количестве 2,24 г. При апробации известного способа получения фурукумаринов выявлено, что 40%-ный водный этанол не полностью извлекает фурукумарины из стручков *P. drupacea* (контроль: ТСХ и ИК спектрометрия). Это обусловлено тем, что фурукумарины очень плохо растворимы в воде.

В связи с низким выходом по существующей методике разработана новая методика получения фурукумаринов из стручков *P. drupacea* и по этой методике из 2 кг сырья получено 6,33 г смеси фурукумаринов (псорален – 45% + изопсорален – 55%), что составляет 72,2% от содержания в сырье, и это позволило увеличить выход целевого продукта на 16,2%.

На схеме 2 представлены стадии процесса получения существующего способа (А) и разработанного нового способа (Б) получения фурукумаринов из стручков *P. drupacea*.

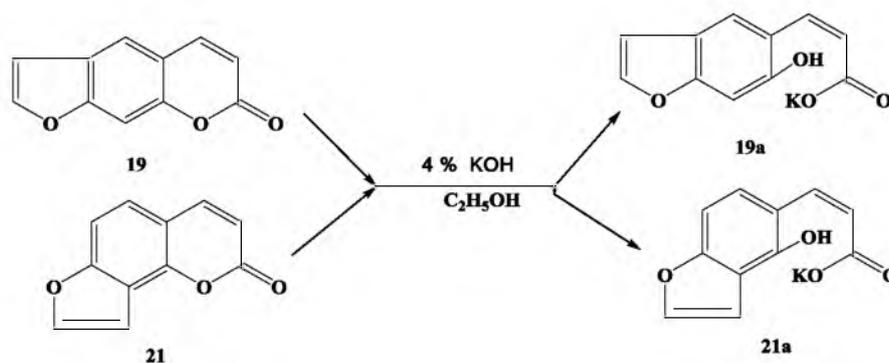


**Схема 2. Существующий способ (А) и разработанный новый способ (Б) получения фурукумаринов из стручков *Psoralea drupacea***

На основании данных ИК, ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектров соединения **19** и **21** идентифицировали как псорален и ангелицин.

#### ***Получение водорастворимых форм фурукумаринов *Psoralea drupacea****

На основе наработанных фурукумаринов для исследования биологической активности получены их водорастворимые формы. Получение водорастворимых форм псоралена (**19a**) и ангелицина (**21a**) иллюстрируется следующей схемой реакции.



**Рис. 6. Получение водорастворимых форм псоралена (19а) и ангелицина (21а)**

Водорастворимые формы получали по следующей методике: точную навеску фурукумаринов в эквимольном соотношении растворяли в 4%-ном спиртовом растворе щелочи КОН при медленном нагревании до 50°C. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на сутки, затем из реакционной смеси удаляли растворитель под вакуумом на ротационном испарителе в колбе, остаток обрабатывали чистым спиртом. Полученный продукт реакции растворяли в минимальном количестве воды и прибавляли двойной объем спирта. Выпавший осадок представлял собой водорастворимые формы псоралена и ангелицина.

Приведены результаты по определению биологической активности индивидуальных и сумарных веществ.

*Антимикробная и противогрибковая активность летучих компонентов Artemisia juncea* изучена в лаборатории молекулярной генетики ИХРВ АН РУз. На основе полученных данных установлено, что эфирное масло *A. juncea* проявляет заметную антибактериальную активность в отношении всех исследованных штаммов бактерий.

*Антиоксидантная и фермент ингибирующая активность экстрактов и индивидуальных соединений Artemisia juncea* исследована в Турции (Selcuk University, Konya, Turkey). Этилацетатная фракция проявляла самую сильную способность к блокированию радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, а также уменьшающую металлическую хелатирующую способность меди и железа в организме. Этилацетатная фракция, также, проявляла сильный ингибирующий эффект на ацетилхолин эстеразу и тирозиназу. Наилучшее ингибирующее действие на амилазу и глюкозидазу наблюдали для эупатилина (8) и хлороформной фракции. Эупатилин (7) также оказывал значительное ингибирование бутилхолинэстеразы.

*Влияние компонентов Artemisia juncea на регуляцию объема тимоцитов* исследовано в институте биофизики и биохимии при НУУз. Для исследования влияния выделенных соединений на регуляцию объема тимоцитов при гипосмотическом стрессе взяты флавоноиды и сесквитерпеновые лактоны. Исследования показали относительно хорошую активность эупатилина (8) и джасеосидина (9) в отношении системы регуляции клеточного объема тимоцитов.

Эксперименты по выявлению действия псоралена и ангелицина на  $\text{Ca}^{2+}$  - индуцируемое открытие РТР мембран митохондрий печени крыс, действие фуранокумаринов на состояние митохондриальной мегапоры (mPTR) крыс и другие исследования проведены в ТМА.

В третьей главе «**Выделение и идентификация терпеноидов и фенольных соединений из растений *Artemisia juncea*, *Ficus carica* и *Psoralea drupacea***» описаны методы выделения, идентификация летучих компонентов, индивидуальных терпеноидных и фенольных соединений и их физико-химические свойства, а также спектральные данные.

В списке литературы приведены 256 наименований научных источников, использованных при оформлении диссертации.

## ВЫВОДЫ

1. Проведены фитохимические исследования компонентного состава 3-х видов растений – *Artemisia juncea*, *Ficus carica* и *Psoralea drupacea*.

2. Из растения *Artemisia juncea* Kar. et. Kir. впервые выделены 5 сесквитерпеновых лактонов, 2 тритерпеноида, 11 флавоноидов и 1 циклический полиол. Методом хромато-масс-спектрального анализа экстрактов, а также летучих компонентов, полученных методами паро- и гидродистилляции, в *Artemisia juncea* идентифицировано 78 природных соединений, относящихся к моно- и сесквитерпеноидам.

3. Установлено строение 2-х новых флавоноидов: 5,4'-дигидрокси-6,3',5'-триметокси-7-О- $\beta$ -D-глюкопиранозида и юнциона, а также сесквитерпенового лактона 11-эпи-дегидроизолеукомизина.

4. Разработан и предложен промышленно применимый новый способ получения биологически активного лактона аустрицина из надземной части *Artemisia juncea*.

5. Впервые изучены и идентифицированы 140 летучих компонентов листьев *Ficus carica* и разработана новая методика качественного тестирования листьев на содержание фурукумаринов.

6. Разработан новый способ получения фурукумаринов из стручков *Psoralea drupacea*, который увеличивает их выход по сравнению с существующим способом на 16,2 %.

7. Биологическими исследованиями установлено, что выделенные флавоноиды и фракции из *Artemisia juncea* обладают высокой антиоксидантной и ферментингибирующей активностью.

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

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**OKHUNDEDAEV BAKHODIR SOTIVOLDIEVICH**

**TERPENOIDS AND PHENOLIC COMPOUNDS OF PLANTS *ARTEMISIA  
JUNCEA, FICUS CARICA* AND *PSORALEA DRUPACEA***

**02.00.10 – Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent – 2023**

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher education, Science and innovations of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2021.4.PhD/K205.

The diddertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation in three is posted (Uzbek, Russian and English (resumc)) languages on web-site oft he Scientific Council (uzicps.uz) and on the web-site of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

**Scientific supervisor:**

**Aripova Salimakhon Fazilovna**  
Doctor of sciences in chemistry, professor

**Official opponents:**

**Nurmakhamatov Nodirali Sakhobotalievich**  
Doctor of sciences in chemistry

**Karimov Abdurashid Musakhonovich**  
Doctor of sciences in chemistry

**Leading organization:**

**Institute of bioorganic chemistry**

Defense will take place on «03» may 2023 year 9<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.01.2020. K/T. 104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77, Mirzo Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48, e-mail: plant-inst@icps.org.uz, icrv@mail.ru.

The dissertation has been registeted at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (registration number 24) (Address: 100170, Tashkent, 77, Mirzo Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on 20» april 2023 y.

(Protocol at the register No 6 dated «20» april 2023 y.)



**Sb.Sh. Sagdullaev**  
Chairman of Scientific Council on award of scientific degrees, d.t.sc., professor

**N.K. Khidirova**  
Acting Scientific secretary of scientific Council on award of scientific-degrees, PhD

**E.Kh. Botirnov**  
Chairman of Scientific seminar at the Scientific Council on award of scientific degrees, d.ch.sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of doctorl of philosophy (PhD) dissertation)

**The aim of the study** is a chemical study of terpenoids and phenolic compounds of plants *Artemisia juncea* Kar et Kir., *Ficus carica* L. and *Psoralea drupacea* Bunge growing in Uzbekistan; development of a new optimal method of obtaining furanocoumarins from *P. drupacea*; development of a new method of qualitative testing of *F carica* leaves for the presence of furanocoumarins, as well as the study of biological activity of extractive sums and their individual compounds.

**The objects of research** The objects of research are plants growing in the territory of the Republic of Uzbekistan: aerial part of *Artemisia juncea*, leaves *Ficus carica* and pods *Psoralea drupacea*.

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

the aerial part of *Artemisia juncea* of the flora of Uzbekistan was first investigated. It is shown this specie produces terpenoids and flavonoids. As a result, 5 sesquiterpene lactones, 2 triterpenoids, 11 flavonoids are isolated from this plant, of which 2 are new, previously not published in the world literature, 1 cyclic polyol. The structures of isolated substances have been proven, and more than 78 mono- and sesquiterpenoid volatile compounds have been identified;

for the first time, a new non-published in literature sesquiterpene lactone 11-epi-dehydroisoleucomisine has been isolated from *A. juncea*, for which the structure and absolute configuration of all chiral centers in its molecule as 7*R*,8*S*,11*S* has been established by X-ray analysis;

developed a new method for producing biologically active sesquiterpene lactone austricin from the aerial part of *A. juncea*;

for the first time, the volatile components obtained by steam- and hydrodistillation and benzene and hexane extraction from the leaves of *Ficus carica* by GC-MS have identified;

a new method of qualitative testing of *F carica* leaves was worked out for the presence of furanocoumarins;

a new method for obtaining furanocoumarins from *Psoralea drupacea* fruits was developed, with the help of which pure furanocoumarins angelicin and psoralene are isolated and their water-soluble forms are obtained for biological research.

**Implementation of research results.** Based on the results of the chemical research of *Artemisia juncea*, *Ficus carica* and *Psoralea drupacea*, the following introductions were made:

x-ray structural data of the isolated sesquiterpene lactone 11-epi-dehydroisoleukomisine was registered in the International Structural Database Great Britain (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) and it was assigned CCDC 2216443 and ID number CIHNEQ. As a result, it became possible to determine and identify the spatial structure and potential pharmacological activity of similar substances entered into the database using electronic programs;

the results of research were used in the project TA-FA-F7-008 (2017-2020) «Research of natural terpenoids and phenolic compounds to create medical,

veterinary and agricultural preparations on their basis» (Certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan 4/1255-3263 of 22 November 2021). As a result, it became possible to study the structure and biological activity of terpenoids and flavonoids of plants of the genus *Artemisia* L.;

spectral data and chemical structure of isolated compounds from the aerial part of *A. juncea* were used in foreign publications when determining the structure of sesquiterpene lactones and flavonoids (Biochemical Systematics and Ecology, 2020, V. 92, 104124, SciJournal, IF 1.502; Current Pharmaceutical Biotechnology, 2020, V. 21, 1711-1721, SciJournal, IF 2.564; Cell Biochem.Funct., 2020; 1–8, SciJournal, IF 3.957; Natural Product Research, 2020/2021, Bioxbio, IF 2.861. The results of the research were the basis for the determination of the structure of isolated compounds.

**The structure and scope of the thesis.** The structure of the thesis consists of an introduction, 3 chapters, conclusions, bibliography, and application. The volume of the thesis is 110 pages.

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

**I бўлим (I part; I часть)**

1. Mukhamatkhanova R.F., Bobakulov Kh.M., Okhundedaev B.S., Sham'yanov I.D., Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh. Mono- and sesquiterpenoids from *Artemisia juncea* growing in Uzbekistan // Chemistry of Natural Compounds. – Springer. USA. 2019. -V.54. №2. –P. 387-389. DOI: 10.1007/s10600-018-2357-4 (02.00.00. №1).

2. Okhundedaev B.S., Bacher M., Mukhamatkhanova R.F., Sham'yanov I.D., Zengin G., Böhmdorfer S., Mamadalieva N.Z., Rosenau T. Flavone glucosides from *Artemisia juncea* // Natural Product Research. –Taylor & Francis, UK. 2019. -V.33. №15. –P. 2169-2175. DOI: 10.1080/14786419.2018.1490901 (RG, IF-2.06).

3. Okhundedaev B.S., Bobakulov Kh.M., Mukhamatkhanova R.F., Sham'yanov I.D., Abdullaev N.D. New flavone from *Artemisia juncea* of the flora of Uzbekistan // Chemistry of Natural Compounds. –Springer. USA. 2019. -V.55. №5. – P. 818-820. DOI: 10.1007/s10600-019-02822-4 (02.00.00. №1).

4. Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Нишанбаев С.З., Шамьянов И.Д. Разработка методики качественного тестирования листьев *Ficus carica* L. на содержание фурукумаринов // Фармацевтический журнал. Ташкент. 2020. №3. –С. 12-15. (02.00.00. №2).

5. Okhundedaev B.S., Bobakulov Kh.M., Mukhamatkhanova R.F., Toshtemirova G.A., Sham'yanov I.D., Rustamova S.I, Tursunkhodzhaeva F.M., Abdullaev N.D. Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh. Metabolites of *Artemisia juncea* and their effect on regulation of thymocyte volume // Chemistry of Natural Compounds. –Springer. USA. 2021. -V.57. №5. –P. 942-944. DOI: 10.1007/s10600-021-03518-4 (02.00.0. №1).

6. Okhundedaev B.S., Bobakulov Kh.M., Turgunov K.K., Mukhamatkhanova R.F., Sham'yanov I.D., Tashkhodzhaev B., Abdullaev N.D., Aripova S.F. Structure of 11-epi-dehydroisoleucomisin from *Artemisia juncea* // Chemistry of Natural Compounds. –Springer. USA. 2023. -V.59. №2. –P. 288-291. DOI: 10.1007/s10600-023-03979-9 (02.00.00. №1).

**II бўлим (II part; II часть)**

7. Okhundedaev B.S., Bobakulov Kh.M., Mukhamatkhanova R.F., Sham'yanov I.D., Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh., Abdullaev N.D. *Artemisia juncea* volatile components composition depending on the isolation method // «12<sup>th</sup> International symposium on the chemistry of natural compounds» Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AS RUZ, September 7-8, 2017, Tashkent, Uzbekistan, P. 159.

8. Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Нишанбаев С.З., Шамьянов И.Д., Маулянов С.А. ГХ-МС анализ терпеноидов и других компонентов из надземной части *Artemisia juncea* // “Ўзбекистонда аналитик кимёнинг ривожланиши стикболлари”, Республика илмий-амалий анжумани материаллари тўплами, 11 май 2018 йил, Тошкент, 155-157 б.

9. Охундедаев Б.С., Bacher M., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., Мамадалиева Н.З. Новый флавоноид глюкозид из надземной части *Artemisia juncea*, произрастающей в Узбекистане // “Табиий бирикмалардан кишлок хўжалигида фойдаланиш истикболлари” Республика илмий-амалий анжумани материаллари тўплами, 25-26 май 2018 йил, Гулистон, 76-77 б.

10. Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д. Сесквитерпеновый лактон и флавоноиды *Artemisia juncea* // “Табиий бирикмалардан кишлок хўжалигида фойдаланиш истикболлари” Республика илмий-амалий анжумани материаллари тўплами, 25-26 май, 2018 йил, Гулистон, 81-83 б.

11. Дусматова Д.Э., Бобакулов Х.М., Охундедаев Б.С., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., Нишанбаев С.З. Компонентный состав листьев *Ficus carica*, культивируемого в Узбекистане // “Табиий бирикмалардан кишлок хўжалигида фойдаланиш истикболлари” Республика илмий-амалий анжумани материаллари тўплами, 25-26 май, 2018 йил, Гулистон, 214-215 б.

12. Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., Арипова С.Ф., Абдуллаев Н.Д. Новый флавоноид из надземной части *Artemisia juncea* флоры Узбекистана // «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке», Сборник тезисов Международной научно-практической конференции Москва, РУДН, 28 ноября, 2018 г., 140-142 с.

13. Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., Арипова С.Ф. Терпеноиды *Artemisia juncea* флоры Узбекистана // «Биоорганик кимё фани муаммолари», IX Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари, Наманган, 26-27 апрель, 2019 й., 124-125 б.

14. Okhunedaeв B.S., Mukhamatkhanova R.F., Sham'yanov I.D., Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh. Biologically active secondary metabolites of *Artemisia juncea* // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16-19, 2019, Shanghai, China. P. 171.

15. Тоштемирова Г.А., Охундедаев Б.С., Рустамова С.И., Курбанназарова Р.Ш., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., С.Ф. Арипова. Влияние вторичных метаболитов из *Artemisia juncea* на регуляцию объема тимоцитов // «Достижение молодых ученых: химические науки», V Всероссийская молодежная конференция, г. Уфа, 21-22 май, 2020 г., 141-143 с.

16. Охундедаев Б.С., Мухаматханова Р.Ф., Шамьянов И.Д., Арипова С.Ф. Aisa H.A., Сагдуллаев Ш.Ш. Терпеноиды и флавоноиды *Artemisia juncea* – потенциальная основа для создания лекарственных средств // Международная научно-практическая конференция “Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы” г. Томск, 13-16 сентября, 2021 г. 147-149 с.

17. Okhunderdaev B.S., Sham'yanov I.D., Mukhamatkhanova R.F., Beshko N.Yu., Aisa H.A., Sagdullaev Sh.Sh., Guaianolides – biochemical markers of the section *Junceum* of the subgenus *Seriphidium* of the genus *Artemisia* // «14<sup>th</sup> International symposium on the chemistry of natural compounds» Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances AS RUz, October 7-8, 2021, Tashkent, Uzbekistan, P. 115.

18. Okhunderdaev B.S., Bobakulov Kh.M., Turgunov K.K., Mukhamatkhanova R.F., Sham'yanov I.D., Aripova S.F., Tashkhodzhaev B., Abdullaev N.D. Flavonoids of plants of the genus *Artemisia* L. Flavones and sesquiterpene lactone from *Artemisia juncea* // «Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds» Scientific conference of young scientists. March 17, 2022, Tashkent, Uzbekistan. P. 11.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилиди.

Босишга рухсат этилди: 19.04.2023 й.  
Бичими: 60x84<sup>1/16</sup> «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табоги 2.8. Адади 100. Буюртма: № 100  
Тел: (99) 832 99 79; (99) 817 44 54  
Гувоҳнома reestr № 10-3279  
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.  
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Кушбеги кўчаси, 6-уй