

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

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

АБРАЕВА ЗУХРО ЧОРИЕВНА

***DICTAMNUS ANGUSTIFOLIUS, RUTA GRAVEOLENS VA HAPLOPHYLLUM
PERFORATUM* ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ АЛКАЛОИДЛАРИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси авторефератининг мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Абраева Зухро Чориевна

Dictamnus angustifolius, Ruta graveolens va Haplophyllum perforatum

Ўсимликларининг алкалоидлари 3

Абраева Зухро Чориевна

Алкалоиды растений *Dictamnus angustifolius, Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum* 21

Abraeva Zuhro Chorievna

Alkaloids of plants *Dictamnus angustifolius, Ruta graveolens* and *Haplophyllum perforatum* 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

АБРАЕВА ЗУХРО ЧОРИЕВНА

***DICTAMNUS ANGUSTIFOLIUS, RUTA GRAVEOLENS VA HAPLOPHYLLUM
PERFORATUM* ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ АЛКАЛОИДЛАРИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/К346 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Расулова Халида Абдулхаевна
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Абдулладжанова Нодира Гуломжановна
кимё фанлари доктори, профессор
Рамазонов Нурмурод Шералиевич
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент Фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (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, ixrv@mail.ru).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ 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).

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ш. Ш. Сағдуллаев

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

Н.К. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.н.

Э.Х. Ботиров

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда дунё амалиётида жаҳон фармацевтика бозорида улуши ортиб бораётган ўсимлик препаратларига бўлган қизиқиш кучаймоқда. Бунинг сабаби уларнинг кенг доирада фармакологик фаол эканлиги ва ноўя таъсири камлигидадир. Доривор ўсимликларнинг терапевтик таъсирини аниқлайдиган табиий бирикмаларнинг энг муҳим синфлари орасида ўз таркибида азот тутган гетероциклик моддалар муҳим ўрин тутди. Энг кенг тарқалган ва хилма-хил таъсирга эга азот тутган бирикмалар алкалоидлар, шу жумладан хинолин асосларидир.

Жаҳонда олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида бир қатор хинолин алкалоидлари марказий асаб тизимига тинчлантирувчи таъсир кўрсатиши ва айни пайтда кам захарли эканлиги аниқланган. Анальгетик, тутқанокқа қарши, тинчлантирувчи, седатив таъсирлар билан бир қаторда, уларнинг баъзиларида эстроген ва хавфли ўсмаларга қарши таъсири ҳам топилган. Шунинг учун, янги тузилишга эга алкалоид турларини излаш мақсадида Ўзбекистонда ўсадиган истиқболли ўсимликларни ўрганиш, уларнинг кимёвий таркибини ва шу бирикмалар асосида самарали дори воситаларини яратиш мақсадида ўсимликларни ўрганиш жуда долзарб ва талабга мувофиқдир.

Фитокимёвий тадқиқотлар доривор ўсимликлар флорасидан самарали фойдаланиш ҳамда маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш учун асос яратади ҳамда нафақат дори-дармонлар танқислигини тўлдириш, балки янги, экологик хавфсиз ва ноёб, экспортга йўналтирилган дори воситаларини ишлаб чиқаришга замин яратади. Шу муносабат билан, биологик фаол бирикмалар сақловчи ўсимликлар таркибини ўрганиш фитокимё соҳасидаги устувор йўналишлардан бири ҳисобланади. Хусусан, Ўсимлик моддалари кимёси институти олимлари томонидан алкалоидлар асосида «Аллапинин», «Галантамин», «Цитизин» каби дори воситалари тиббиёт амалиётига жорий қилинган. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида»¹ги ПФ-60-сон Фармони, 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон фармони «2022-2026 йилларда Республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»²ги Фармони, 2020 йил 12 августдаги «Кимё ва Биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора тадбирлари туғрисида»³ги ПҚ-4805-сон Қарор ва Фармонлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли меъёрий-ҳуқуқий

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон фармони

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон фармони

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 18 августдаги ПҚ-4805-сон қарори

белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг республика фан ва технолигиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технолигиялар ривожланишининг V. «Кимё фанлари, кимёвий технолигия ва нанотехнолигия» ҳамда VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ равишда бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Rutaceae* оиласига мансуб ўсимликлардан, хусусан, *Dictamnus*, *Ruta* ва *Haplophyllum* туркумларидан олинган хинолин алкалоидларини фитокимёвий тадқиқ қилиш ҳозирги кунда қатор хорижлик мутахассислар J.P. Michael, M. Adams, D. Staerk, A.J. Al-Rehaily, Zs. Ryzsa, A. Patra, A. Ulubelen, Zhong-duo Yang, Dong-bo Zhang, M. Mohammadhosseini ва бошқалар томонидан олиб борилмоқда.

Ўзбекистонда ўсувчи *Haplophyllum* ва *Dictamnus* туркумига кирувчи ўсимликларнинг кимёвий таркибини ЎЗР ФА ЎМКИда академик С.Ю. Юнусов раҳбарлигида Г.П. Сидякин, И.А. Бессонова ва уларнинг шогирдлари Д.М. Разакова, Е.Ф. Несмелова, В.И. Ахмеджанова, Х.А. Расуловалар ўрганган.

Rutaceae оиласига мансуб Ўрта Осиё туркумларини ҳар томонлама ўрганиш шуни кўрсатдики, *Haplophyllum* A.Juss (тошбақатол) туридан ажратилган хинолин алкалоидлари сони ва тузилиши хилма-хиллиги бўйича тадқиқ қилинаётган туркумлар орасида ягона ҳисобланади.

Тадқиқ этилаётган *Dictamnus*, *Haplophyllum* ўсимлик турлари Ўзбекистон флорасида кенг тарқалган ва уларнинг захиралари саноат миқёсида қайта ишлаш учун етарли. *Ruta graveolens* - маданий ўсимлик. Бу ўсимликларнинг биологик фаол алкалоидларни сақлаши ва кимёвий жиҳатдан етарлича тадқиқ қилинмаганлиги ушбу ўсимликлар бўйича илмий-тадқиқот ишларини олиб бориш долзарблиги ва янги биологик фаол ва самарали бирикмаларни ажратиш олиш муҳимлиги диссертация ишини танлаш учун асос бўлди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ФА-Т-7-005 рақамли «Ўзбекистоннинг алкалоид сақловчи ўсимликларини тадқиқотлари асосида биологик фаол моддалар яратишнинг фундаментал асослари» (2017-2020 йй.) фундаментал тадқиқот лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг алкалоидларини тадқиқ қилиш, физик-кимёвий усуллар ёрдамида янги алкалоидларнинг кимёвий тузилишини исботлаш ва уларнинг биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Dictamnus angustifolius ер устки қисмлари ва илдизларини, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг ер устки қисмлари ва уруғларини экстракция қилиш, фракцияларга бўлиш ва алкалоидларни ажратиб олиш;

устунли хроматография усули ёрдамида алкалоидлар йиғиндисини бўлиш ва индивидуал алкалоидларни ажратиб олиш;

тузилиши маълум бўлган моддаларни ҳақиқий намуналар билан солиштириш, ажратилган бирикмаларнинг кимёвий ва фазовий тузилишларини аниқлаш;

ажратиб олинган табиий бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объектлари *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимлик объектларидан ажратиб олинган алкалоидлар ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum* ўсимликларидан ажратилган хинолин алкалоидларининг физик-кимёвий хусусиятлари ва кимёвий тузилишларини аниқлаш ҳамда уларнинг биологик фаолликларини тадқиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида табиий бирикмаларни ўсимлик хом ашёсидан ажратиш ва тозалаш усуллари: экстракция, ҳайдаш, колонкали ва юпқа қатламли хроматография, қайта кристаллаш; ажратилган моддаларнинг тузилишини аниқлашнинг физикавий усуллари: УБ, ИҚ спектроскопия, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ва масс спектрометрия (GC-MS) усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистонда ўсадиган *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum* ўсимликларидан 20 та алкалоид - фуранохинолин, модификацияланган фуранохинолин, дигидропиранохинолин-4-он, пиранохинолин-2-оннинг ҳосилалари ва 7 та кумаринлар ажратиб олинган;

биринчи марта *Dictamnus angustifolius* ўсимлигининг илдизидан 2 та янги ангустинин ва ангуцин алкалоидлари ажратиб олинган, спектрал маълумотлар ва РТТ усули асосида уларнинг мос равишда 7-(гептилокси)-4,8-диметоксифууро-(2,3)-хинолин ва 7-(п-толилсульфонил)-4,8-диметоксифууро-(2,3)-хинолин тузилишларга эга эканликлари исботланган;

илк марта *Ruta graveolens* ўсимлиги уруғидан янги алкалоид дигидрофлиндерсин ажратиб олинган ва унинг тузилиши (2,2-диметил-4,6-дигидро-3Н-пирано[3,2-с]хинолин-5-он) исботланган;

илк маротаба ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини таҳлил қилиш, шунингдек, DEPT, HSQC ва HMBC тажрибалари асосида *Haplophyllum perforatum* уруғидан ажратиб олинган янги модификацияланган фуранохинолин алкалоиди перфириннинг тузилиши 3,4,5,6-тетрагидро-7-метокси-2,2-диметил-2Н-фууро[2,3-б]пирано[3,2-г]хинолин, деб аниқланган;

илк бор РТТ усули ёрдамида рибалинидин алкалоиди ва рутарин кумаринининг фазовий тузилишлари тасдиқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Dictamnus angustifolius, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг турли қисмларидан 20 та индивидуал хинолин алкалоидлари ва 7 та кумаринларни ажратиб олишнинг оптимал усуллари ишлаб чиқилган;

Haplophyllum perforatum ўсимлигининг ер устки қисмидан антидепрессант таъсирга эга бўлган скиммианин алкалоидини олишнинг янги самарали усули ишлаб чиқилган ва ушбу модданинг янги табиий манбаи сифатида маҳаллий *Dictamnus angustifolius* ўсимлигининг ер устки қисми тавсия қилинган;

in vitro синовлари натижасида *Ruta graveolens* ер устки қисми экстрактининг антибактериал ҳамда рибалинидин ва 2-нонилхинолин-4-он алкалоидларининг цитотоксик фаолликлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари УБ, ИҚ, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс спектрометрия, РТТ, хроматографик (КХ, ЮҚХ), эталон моддалар билан таққослаш усулларида фойдаланилганлиги, ҳамда олинган натижаларнинг тақриз қилинувчи хорижий илмий нашрларда чоп этилганлиги ва халқаро, республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистон Республикасида ўсувчи *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum* ўсимликлардан 4 та янги, 16 та маълум бўлган табиий хинолин алкалоидлари ва 7 та кумаринлар ажратиб олиниши, спектрал маълумотлари ва РТТ натижаларини ўрганиш асосида тўртта янги алкалоиднинг кимёвий тузилишлари аниқланганлиги, биринчи марта РТТ усули ёрдамида алкалоид рибалинидин, шунингдек кумарин рутариннинг фазовий тузилишлари аниқланганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, *Haplophyllum perforatum* ўсимлигининг ер устки қисмидан антидепрессант таъсирга эга бўлган скиммианин алкалоидини олишнинг янги самарали усули ишлаб чиқилган; биологик тадқиқотлар натижасида *Ruta graveolens* экстрактининг *B. subtilis*, *S. aureus* ва *P. aeruginosa* бактериялари штаммларига нисбатан антибактериал, ҳамда рибалинидин ва 2-нонилхинолин-4-он алкалоидларининг цитотоксик фаолликлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг алкалоидларини фитокимёвий тадқиқотлари натижаси асосида қуйидаги амалиётлар амалга оширилган:

Ангуцин алкалоидининг рентген тузилиши маълумотлари Буюк Британиянинг Халқаро тузилиш маълумотлар базасида (The Cambridge

Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) рўйхатга олинган ва CCDC 1982366 рақами берилган. Натижада тегишли соҳа олимлари томонидан моддаларнинг рентген тузилиши таҳлили (РТТ) натижасида олинган алкалоидларнинг тузилиши, табиати, молекулалараро ўзаро таъсирлари ҳақидаги маълумотлардан фойдаланиш имконияти яратилган;

тадқиқот илмий натижалари 2017-2020 йиллар давомида бажарилган № ВА-ФА-Ф-6-010 «Табиий бирикмаларда гетероатомлар: молекулалараро таъсирлашув, рецепторли таниб олиш, фармакофорлар» мавзусидаги илмий лойиҳада фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2023 йил 22-майдаги № 4/1255-1088-сон маълумотномаси). Натижада *Dictamnus angustifolius* ва *Ruta graveolens* ўсимликларидан ажратиб олинган ангуцин, рибалинидин алкалоидлари ва рутарин, ксантотоксин, изопимпинеллин кумаринлари илмий объект сифатида фойдаланилган;

Dictamnus angustifolius, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг алкалоидлари ва кумаринларнинг кимёвий таркиби ва биологик фаоллигини таҳлил қилиш натижалари Россия Федерацияси Бюджет Олий Таълим Муассасаси «Сургут давлат университети»да «Шимолий минтақада мевалар ва доривор ўсимликларни етиштириш ва улардан биологик фаол бирикмаларни ажратиш технологияси (ЮграБиоФарм)» амалий лойиҳасида ишлатилган, ҳамда 2021-2023 йилларда кимё, биология ва экология кафедраларида ўқув жараёнида магистратура талабаларининг диплом ва курс ишларини тайёрлашда қўлланилган (Сургут давлат университетининг 2023 йил 22 декабрдаги № 03-01/296-сон маълумотномаси). Натижада ўсимликларнинг кимёвий таркиби ва биологик фаоллигини таққослаш ва лойиҳа натижаларини таҳлил қилиш имконияти яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, шу жумладан 5 та халқаро ва 1 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 4 та илмий мақола, шу жумладан 3 та халқаро ва 1 та республика журналларида нашр этилган, ҳамда 1 та патентга талабнома тоширилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган фитокимёвий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурийлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект

ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, чоп этилган ишлар тўғрисидаги ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар тақдим этилган.

«*Dictamnus*, *Ruta* ва *Haplophyllum* туркумлари ўсимликларининг хинолин алкалоидлари» деб номланган диссертациянинг **биринчи бобида** *Dictamnus*, *Ruta* ва *Haplophyllum* туркуми ўсимликларининг тадқиқ қилиш бўйича адабиёт маълумотлари умумлаштирилиб, олинган табиий хинолин алкалоидларининг биогенези, тавфсифи, тузилиш хусусиятлари, кимёвий ва биологик хоссалари ёритиб берилган. Ушбу турларнинг жаҳон флорасидаги алкалоидларини ўрганиш даражаси ва кимёвий хилма-хиллиги бўйича адабиётлар таҳлили келтирилган. Уларнинг асосий компонентлари алкалоидлар ва кумаринлар эканлиги кўрсатилган, шунингдек биологик фаолликлари бўйича маълумотлар берилган.

«*Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг алкалоидлари» деб номланган диссертациянинг **иккинчи бобида** *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* ва *Haplophyllum perforatum* ўсимликларининг фитокимёвий тадқиқотлари, ушбу ўсимликларни экстракция қилиш, хинолин алкалоидларини ажратиб олиш, уларнинг тузилишларини ИҚ, УБ, ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрлари ҳамда РТТ ёрдамида аниқлаш бўйича олинган шахсий натижалари тақдим этилган ва муҳокама қилинган.

***Dictamnus angustifolius* ўсимлигининг хинолин алкалоидлари**

Фитокимёвий тадқиқотлар натижасида *Dictamnus angustifolius*нинг ер устки қисмидан - 0,26%, илдизидан эса - 0,45% ўсимликнинг қуруқ вазнига нисбатан алкалоидлар йиғиндиси олинган. Колонкали хроматография ёрдамида жами 6 та, шунингдек янги ангустинин (1) ва ангуцин (2) алкалоидлари ажратиб олинган. Ер устки қисмидан скиммианин (3), γ -фагарин (4) ва эвоксин (6); илдизидан эса - скиммианин (3), γ -фагарин (4), хапламин (5) ва янги алкалоидлар - ангустинин (1), ангуцин (2) ажратиб олинган.

Ажратиб олинган маълум алкалоидлар стандарт намуналар билан таққослаш йўли билан суюқланиш ҳарорати, юпқа қатламли хроматография, спектроскопик усуллар ёрдамида идентификация қилинган. Натижада *Dictamnus angustifolius* туркумидан биринчи мартаба хапламин (5) ва эвоксин (6) алкалоидлари ажратиб олинган.

Янги ангустинин алкалоидининг тузилиши

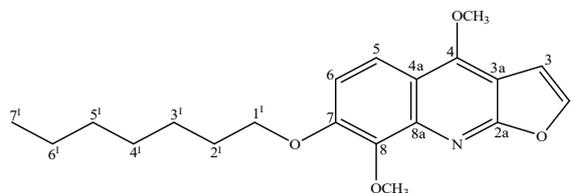
Ангустинин (1) – майда оқ рангли кристалл модда, суюқ. ҳар. 104-105°C (ацетон-гексан), таркиби $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, ESI – MS, m/z 344,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Мазкур модданинг ИҚ спектрида 3152 см^{-1} соҳада фуран ва $1616, 1577\text{ см}^{-1}$ соҳаларда ароматик ҳалқаларининг ютилиш чизиқлари мавжуд.

Ангустининнинг ^1H ЯМР спектри фуранохинолин ҳалқаси сигналларининг мавжудлигини кўрсатди: δ_{H} 7.91 ва 7.15 м.у. соҳаларда иккита бир протонли дублетлар (ҳар бири $J = 9.3$ Гц) орто-ароматик протонлар Н-5 ва Н-6 га; 7.51 ва 6.96 м.у. соҳада иккита бир протонли дублетлар (ҳар бири $J = 2.8$ Гц) мос равишда Н-2 ва Н-3 фуран ҳалқасининг протонларига тегишли. Икки метокси гуруҳларининг уч протонли синглет сигналлари δ_{H} 4.36 ва 4.04 м.у. соҳаларда кузатилди. Н-1' метилен гуруҳларининг икки протонли триплети δ_{H} 4.12 м.у. ($J = 6.6$ Гц) да, Н-2' протонлари δ_{H} 1.81 м.у. (2Н, м), Н-3' протонлари 1.45 м.у. (2Н, м) соҳаларда намоён бўлди. Метилен гуруҳларининг қолган Н-4', 5', 6' протонлари δ_{H} 1.20 дан 1.35 м.у.гача бўлган ораликда олти протон бирлиги интенсивлигида мультиплет шаклида қайд этилган. Сўнгра метил гуруҳи протонлари уч протонли триплет ҳолда δ_{H} 0.83 м.у. ($J = 6.7$ Гц) соҳада кузатилди.

Ангустининнинг ^{13}C ЯМР, DEPT спектрларининг маълумотлари таҳлил этилганда 20 та углерод атоми сигналлари мавжудлигини кўрсатди, еттита тўртламчи шаклида, жумладан бештаси гетероатомда, тўртта метин, олти метилен ва учта метил углерод атомлари, шу жумладан иккитаси кислород атомида жойлашган. Молекулаларнинг фуранопиридин фрагменти углерод атомларининг кимёвий силжишининг қийматлари скиммианин, эвоксин ва бошқа фуранохинолин алкалоидларниқига яқин (1-расм).

Ангустининнинг ^{13}C ЯМР спектрида кучсиз δ_{C} 164.52 (С-2а), 157.29 (С-4), 151.84 (С-8а), 142.63 (С-7), 141.83 (С-8) м.у. соҳаларида гетероатомларда жойлашган тўртламчи углерод атомларининг сигналлари ва δ_{C} 143.13 м.у. соҳада фуран ҳалқасининг (С-2) метин гуруҳининг углерод сигнали, шунингдек δ_{C} 104.82 м.у. соҳада фуран ҳалқасининг кейинги углерод атоми (С-3)нинг сигнали кузатилади. Кучлироқ δ_{C} 70.08 м.у. соҳада кислород атомидаги углерод атоми (С-1') нинг метилен атомларига хос бўлган сигналлари ва 61.72, 59.15 м.у. соҳаларда мос равишда 8-ОСН₃, 4-ОСН₃ метоксил гуруҳлари сигналлари кузатилади. Шунингдек, δ_{C} 29.75, 31.99, 29.26, 26.19, 22.81, 14.30 м.у. соҳаларда, мос равишда С-4', 5', 2', 3', 6' метилен гуруҳлари ва С-7' соҳада метил гуруҳи сигналлари намоён бўлади (1-жадвал).



1-Расм. Ангустининнинг тузилиши

Ангустинин молекуласининг пиридин қисмидаги углерод атомларининг кимёвий силжишининг қийматлари фуранохинолин алкалоидларининг кимёвий тузилишлари ҳақидаги адабиёт маълумотлари билан солиштирилганда, хаплопинга яқин ва С-7 да ўрин босувчи гуруҳи билан фарқланади (1-расм).

Ангустинин алкалоидининг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши 1-жадвалда кўрсатилган.

1 -Жадвал

Ангустинин молекуласи (1) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши, DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ, м.у., J/Гц)

Атом C	DEPT	δ _c	δ _H (J/Гц)
2	CH	143.13	7.51 (д, J = 2.8)
2a	C	164.52	
3	CH	104.82	6.96 (д, J = 2.8)
3a	C	115.00	
4	C	157.29	
4a	C	102.14	
5	CH	118.10	7.91 (д, J = 9.3)
6	CH	113.84	7.15 (д, J = 9.3)
7	C	142.63	
8	C	141.83	
8a	C	151.84	
4-OCH ₃	CH ₃	59.15	4.36 (с)
8-OCH ₃	CH ₃	61.72	4.04 (с)
1'	CH ₂	70.08	4.12 (т, J = 6.6)
2'	CH ₂	29.26	1.81 (м)
3'	CH ₂	26.19	1.45 (м)
4'	CH ₂	29.75	1.31 (м)
5'	CH ₂	31.99	1.29 (м)
6'	CH ₂	22.81	1.29 (м)
7'	CH ₃	14.30	0.83 (т, J = 6.7)

Шундай қилиб, берилган спектрал маълумотлар (ИК, масс-, ¹H, ¹³C ЯМР) асосида ангустинин 7-(гептилокси)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолин тузилишига эга, янги табиий фуранохинолин ҳосиласидир.

Янги ангуцин алкалоидининг тузилиши

Ангуцин (2), майда сарғиш кристаллар, суюқ. ҳар. 183 - 184°C (ацетон-гексан).

Ушбу алкалоид 2 УБ нурида люминестсацияланади, Драгендорфф реактиви билан тўқ сариқ рангли доғ ҳосил қилади.

Ангуциннинг ИК спектрида фуран ва ароматик ҳалқаларига хос бўлган 3170, 1626, 1586, 1551, 1511 см⁻¹ соҳаларда ютилиш чизиқлари намоён бўлади.

Бирикма 2 нинг ПМР спектрида 7.86 ва 7.23 м.у. соҳаларида иккита бир протонли дублетлар (ҳар бири J = 9.3 Гц) Н-5 ва Н-6 орто ароматик протонларининг, шунингдек, 7.52 ва 6.96 м.у. соҳаларда иккита бир протонли дублетлар (ҳар бири J = 2.78 Гц) Н-2 ва Н-3 - фуран ҳалқаси протонларининг сигналлари мос равишда кўринади. Уч протонли иккита метоксил гуруҳининг синглет сигналлари 4.33 ва 3.91 м.у. соҳаларда кузатилади. Н-10, Н-14 ва Н-11, Н-13 бензол ҳалқасининг протонлари ҳар бири 2Н дублет дублет кўринишида (J = 8.39 Гц) 7.74 ва 7.21 м.у. соҳаларда ва С-12 метил гуруҳи протонлари 2.34 м.у. соҳада намоён бўлади (2-жадвал).

Ангуциннинг ¹³C ЯМР ва DEPT спектр маълумотларини таҳлил қилиш 20 та углерод атомининг сигналлари мавжудлигини кўрсатди, улардан 9 та тўртламчи атомлар, жумладан, гетероатомда бешта, 8 та метин ва 3 та метил углерод атомлари, шу жумладан иккита кислород атомида жойлашган. Молекулаларнинг фуранопиридин

қисмидаги углерод атомларининг кимёвий силжиши қийматлари γ -фагарин ва бошқа фуранохинолин алкалоидлариникига яқин.

2-Жадвалда ангуцин алкалоидининг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши кўрсатилган.

2-Жадвал

Ангуцин молекуласи (2) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши, DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCь, δ , м.у., J/Гц)

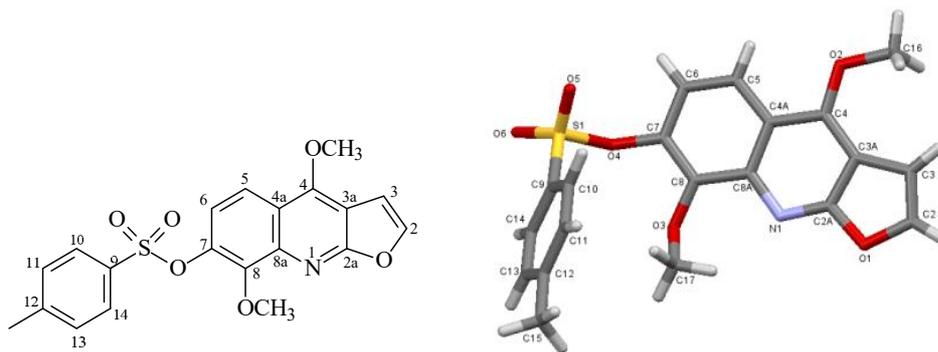
Атом C	DEPT	δ_C	δ_H (J/Гц)
2	CH	144.06	7.52 (д, J=2.78)
2a	C	163.87	
3	CH	104.82	6.96 (д, J=2.78)
3a	C	118.79	
4	C	157.17	
4a	C	103.81	
5	CH	119.65	7.86 (д, J=9.3)
6	CH	117.92	7.23 (д, J= 9.3)
7	C	141.71	
8	C	141.19	
8a	C	147.03	
9	C	145.49	
12	C	133,14	
4-OCH ₃	CH ₃	59.25	4.33 (с)
8-OCH ₃	CH ₃	62.34	3.91 (с)
Ar - CH ₃	CH ₃	21.87	2.34 (с)
10, 14	CH	129.82	7.74 (дд, J =8.39)
11, 13	CH	128.56	7.21 (дд, J =8.39)

Ангуциннинг ¹³C ЯМР спектрида энг кучсиз соҳада гетероатомларда жойлашган тўртламчи углерод атомларининг сигналлари δ_C 163.87 (C-2a), 157.17 (C-4), 147.03 (C-8a), 141.71 (C-7), 141.19 (C-8) м.у. соҳаларда ва фуран ҳалқасидаги (C-2) метин гуруҳининг углерод сигнали δ_C 144.06 м.у. соҳада кузатилади. Спектрнинг ароматик қисмида учта тўртламчи углерод атомининг пиридин ва ароматик ҳалқаларининг сигналлари δ_C 118.79 (C-3a), 103.81 м.у. (C-4a) соҳаларда ва фуран ҳалқасининг кейинги углерод (C-3) атомининг сигнали δ_C 104.82 м.у. соҳада кўринади. Тўртламчи атомларга хос бўлган иккита углерод: олтингугурт атомидаги (C-9) атомининг сигнали δ_C 145.49 м.у. соҳада ва (C-12) атомининг сигнали 133.14 м.у. да, шунингдек, (4-OCH₃), (8-OCH₃) метокси гуруҳ сигналлари 59.25 ва 62.34 м.у. соҳаларда кузатилади. ¹³C ЯМР спектрда энг кучли майдон δ_C 21.87 м.у. да бензол ҳалқасидаги C-12 да метил гуруҳининг углерод сигнали кузатилади.

Ажратиб олинган алкалоид **2** нинг тузилишини ишончли аниқлаш учун рентген таҳлили ўтказилди. CIF файли кўринишидаги рентген тузилиши таҳлили (РТТ) материаллари Кембриж кристаллографик маълумотлар марказида (CCDC № 1982366) сақланган.

Ангуциннинг фазовий тузилиши 2-расмда кўрсатилган. Расмдан кўриниб турибдики, ангуцин молекуласининг орқа томонида фуранохинолин псевдоароматик трициклик ядро мавжуд бўлиб, унда гидроксид ўринбосарлари бўлган юза текис

жойлашган. Ангуцин молекуласида хаплопиндан фарқли С7 холатида қўшимча парасульфотолуол бўлаги мавжуд бўлиб, бу ерда фенил ҳалқаси ҳам текис жойлашган.



2-Расм. Ангуциннинг фазовий тузилиши

Юқоридаги спектрал ва рентген тузилиши тахлили маълумотларига асосан, ангуцин 4,8-диметоксифуранохинолин алкалоидларига тегишли бўлиб 7-(п-толилсульфонил)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолин тузилишига эга. Ангуцин олтингугурт ўз ичига олган алкалоидларнинг ноёб гуруҳига киради.

Ruta graveolens ўсимлигининг хинолин алкалоидлари

Ruta graveolens ўсимлигининг алкалоидлар таркибини ўрганиш учун иккита ўсиш жойидан терилган: гуллаш даврида Тошкент вилоятида ва мева бериш даврида Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Ўсимликлар кимёси институтининг тажриба майдончасида етиштирилган ўсимлик намуналари олинган.

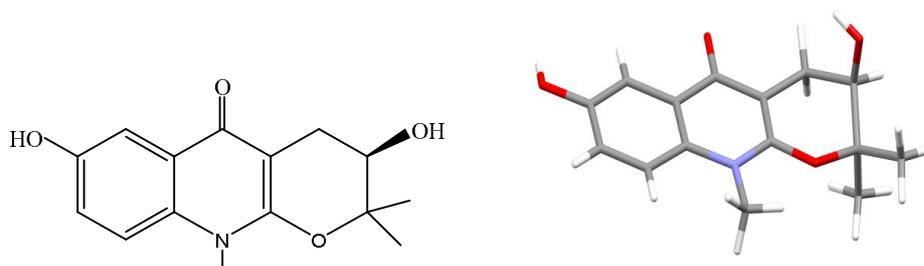
R. graveolens (Тошкент вилояти) ер устки қисмидан олинган алкалоидлар йиғиндиси қуруқ хом ашё массасига нисбатан 0.20% ни ташкил этди. Алкалоидлар йиғиндисини бўлиш натижасида диктамнин (7), гравеолин (фолиолин) (8), фолифин (9), ацетилфолифин (10) ажратиб олинди. Нейтрал фракциядан хапламин (5), фолифин (9) ва скополетин (11) идентификация қилинди.

R. graveolens (ЎМКИ) миқдорини аниқлашда ўсимлик уруғларининг алкалоидлар йиғиндисининг умумий миқдори қуруқ хомашё вазнига нисбатан 0.27%ни ва ер устки қисминики 0.30% ни ташкил этди. Ўсимлик уруғи экстрактидан олинган фракцияларни хроматографик бўлиш натижасида 2-нонилхинолин-4(1H)-он (12), рибалинидин (13) алкалоидлари, кумаринлар – псорален (14), бергаптен (15), ксантотоксин (16), изопимпинеллин (17) рутамарин (18), рутарин (19) ва янги асос дигидрофлиндерсин (20) ажратиб олинган.

Ажратиб олинган бирикмаларни аниқлашда стандарт намуналар, эриш нуқтасини таққослаш, юпқа қатламли хроматография ва ИҚ, ^1H , ^{13}C ЯМР спектрларининг спектроскопик усуллари ёрдамида уларни адабиётда берилган маълумотлар билан таққослаш асосида амалга оширилди.

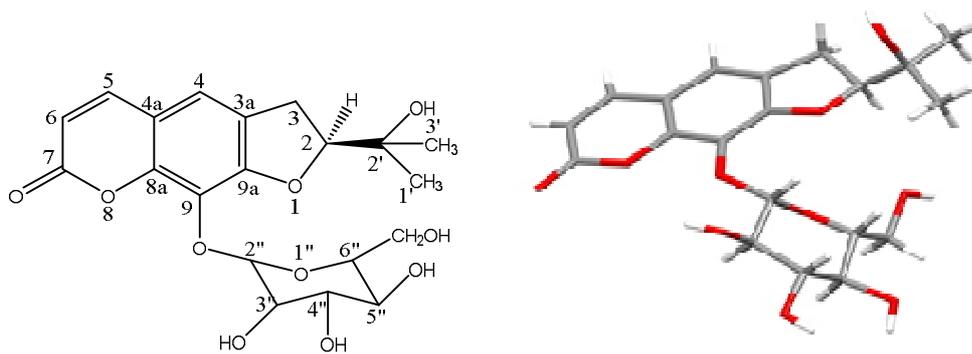
Алкалоид рибалинидин ва кумарин рутариннинг фазовий тузилишлари ва абсолют конфигурациясини аниқлаш учун рентген тузилиши таҳлил тадқиқотлари (РТТ) ўтказилди (3-расм, 4-расм). Рибалинидин кристалининг РТТ натижасига кўра молекуланинг бициклик хинолин фрагментидан иборат қисми текис бўлиб, дигидропиран ҳалқаси 2- ва 3-углерод атомлари ҳисобига *твист* конформациясига эга. Ҳалқадаги асимметрик углерод атоми *R*-конфигурацияга эга. Кристалл моногидрат

холида бўлиб кристаллда сув молекуласи ва гидроксил гуруҳлар иштирокидаги Н-боғлар ҳисобига икки ўлчамли молекуляр ассоциатлар ҳосил бўлган.



3-Расм. R-рибалидиннинг фазовий тузилиши

Рутарин кристаллининг РТТ кўрсатадики молекуладаги трициклик кумарин фрагменти дигидрофуран халқасидаги асимметрик углеродни ҳисобга олмаганда текис бўлиб, дигидрофуран халқаси тақидланган углерод атоми ҳисобига конверт коформациясини қабул қилган. Рутарин кристаллининг таркибида ҳам сув молекулалари бўлиб, кристалл дигидрат ҳисобланади. Дигидрофуран халқасидаги асимметрик углерод S-конфигурацияга эга. Рутарин кристаллида ҳам молекуладаги кўплаб гидроксил гуруҳлар ва сув молекулалари иштирокида Н-боғлар ҳосил бўлган ва шу боғлар натижасида кристалда уч ўлчамли молекуляр ассоциат ҳосил бўлган.



4-Расм. 2S-рутариннинг фазовий тузилиши

Шундай қилиб, R-рибалинидин [(R)-3,7-дигидрокси-2,2,10-триметил-3,4-дигидропирано[2,3-b]хинолин-5-он] ва кумарин рутарин (2S)-2-(2'-гидроксипропан-2-ил)-9-[O-β-D-глюкопиранозил]-2,3-дигидрофууро[3,2-g]хромен-7-он]нинг фазовий тузилишлари исботланган.

Янги дигидрофлиндерсин алкалоидининг тузилиши

Дигидрофлиндерсин (**20**) оқ кукун, суюқ, ҳар. 228-229°C (ацетон - гексан), таркиби $C_{15}H_{11}NO_2$. Хлороформда яхши эрийди, спирт, метанол, ацетон, бензин, этилацетатда ёмон эрийди, гексан ва сувда эримайди.

Унинг ИҚ спектри 3167 см^{-1} соҳада NH га хос, 1669 см^{-1} да – амид карбонилига C=O хос максимал ютилиш сигналлари борлигини кўрсатади.

Дигидрофлиндерсинни ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини таҳлил қилиш, шунингдек, DEPT ва рентген тузилиш таҳлиллари асосида ўрганилган.

Дигидрофлиндерсиннинг ^1H ЯМР спектрида δ_{H} 1.44 м.у. соҳада иккита метил гуруҳининг интенсивлиги олти протонли синглет ҳолда; δ_{H} 1.88 ва δ_{H} 2.70 м.у. (ҳар бири $J=6.65\text{ Гц}$) соҳаларда Н-10 ва Н-9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) гуруҳларнинг иккита икки протонли

триплетлари намоён бўлади. Ароматик ҳалқанинг (Н - 6, 8, 7) бир протонли сигналлари δ_H 7.18 (тд, J = 7.19, 1.5 Гц), 7.34 (д, J = 8.16 Гц) ва 7.46 м.у. (тд, J = 7.29, 1.5 Гц) соҳаларда мос равишда, Н-5нинг δ_H 7.89 м.у. (J = 7.95 Гц) соҳада бир протонли дублет сигнали кўринади. N-H га мос δ_H 11.35 м.у. соҳада кенгайган синглет ютилиши кузатилади.

Дигидрофлиндерсиннинг тузилишини ^{13}C ЯМР ва DEPT маълумотлари спектрларини таҳлил қилиш натижасида 14 та углерод атомларининг сигналлари мавжудлигини кўрсатди, олтига тўртламчи шаклида, шу жумладан, битта карбонил углерод атомида, тўрта метин, иккита метилен ва иккита метил углерод атомларининг сигналлари мавжудлигини кўрсатди.

Ушбу алкалоиднинг ЯМР ^{13}C спектрида пиридин ҳалқасининг тўртламчи углерод атомлари C-4, C-4a, C-8a 157.55, 116.06, 137.17 м.у. соҳаларда намоён бўлади. Углерод C-5, C-6, C-7, C-8 атомлари 122.39, 121.87, 130.06, 115.71 м.у. соҳаларида мос равишда кузатилади, бу эса ароматик ҳалқада ўринбосар йўқлигини кўрсатади. Энг кучсиз соҳада амид карбонил углерод атоми 2-холатда кузатилади. 32.17, 17.35 м.у. соҳаларда сигналларнинг мавжудлиги. углерод C-9 ва C-10 атомлари пиридин ҳалқасининг гидрогенланганлигини кўрсатади (3-жадвал). Шундай қилиб, **20** нинг спектрал маълумотлари флиндерсин алкалоидниқига яқин ва дигидропиранохинолин-2-он тузилишига эга.

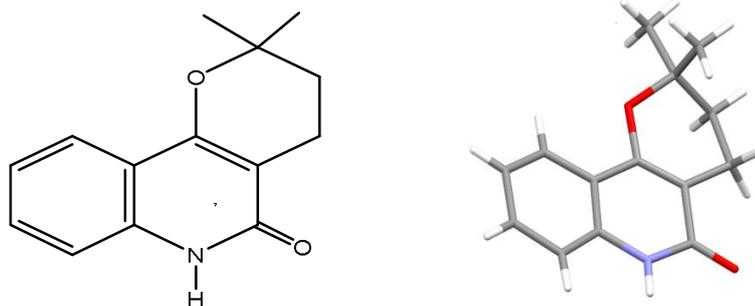
3-Жадвалда дигидрофлиндерсин алкалоидининг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши кўрсатилган.

3-Жадвал

Дигидрофлиндерсиннинг молекуласи (**20**) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши, DEPT тажриба маълумотлари (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.у., J/Гц)

Атом C	DEPT	δ_C	δ_H (J/Гц)
2	CH	165.04	
3	CH	105.32	
4	C	157.55	
4a	C	116.06	
5	CH	122.39	7.88 (д, J = 7.95)
6	CH	121.87	7.18 (т, J = 7.19)
7	C	130.06	7.46 (т, J = 7.29)
8	C	115.71	7.33 (д, J = 8.16)
8a	C	137.17	
9	CH ₂	32.17	2.70 (т, J = 6.65)
10	CH ₂	17.35	1.88 (т, J = 6.65)
11	C	76.79	
12	CH ₃	26.83	1.44 (с)
13	CH ₃	26.83	1.44 (с)

Мазкур **20** алкалоиднинг структурасини тасдиқлаш учун рентген тузилиши таҳлили ўтказилди. Шундай қилиб, спектрал маълумотлар асосида дигидрофлиндерсин 9,10-дигидропиранохинолин-2-он тузилишига эга ва 2-хинолоннинг янги табиий ҳосиласи ҳисобланади (5-расм).



5-Расм. Дигидрофлиндерсиннинг фазовий тузилиши

Дигидрофлиндерсин учун спектрал маълумотлари ва РТТ усули натижалари асосида 2,2-диметил-4,6-дигидро-3Н-пирано[3,2-с]хинолин-5-оннинг тузилиши аниқланган. РТТ усули ёрдамида алкалоид рибалинидин ва кумарин рутариннинг фазовий тузилишлари тасдиқланган.

Haplophyllum perforatum ўсимлигининг хинолин алкалоидлари

Ўзбекистон Республикаси Қашқадарё вилоятидаги денгиз сатҳидан 2005 м баландликда жойлашган Майданақда, мева туғиш даврида терилган *H. perforatum* ўсимлигининг ер устки қисми, уруғи ва илдизларининг алкалоидлари ўрганилди. Олинган алкалоидлар йиғиндиси куруқ ўсимлик массасига нисбатан ер устки қисмида - 0,26%, уруғида - 0,25% ва илдизида - 0,45% ни ташкил этди. Колонкали хроматография ёрдамида асосий ер устки фракциясидан қуйидаги бирикмалар: эвоксин (6), эводин (21), метилэвоксин (22), скиммианин (3), гликоперин (23); нейтрал фракциясидан - хапламин (5) ва перфамин (24); илдизидан - робустин (25), диктамнин (7), скиммианин (3), эвоксин (6), нейтрал қисмидан - хапламин (5) ва флиндерсин (26), уруғидан - эвоксин (6), хапламин (5) ва суюқ. ҳар. 222 - 223°C (спирт) бўлган янги асос (27) ажратиб олинди.

Янги перфирин алкалоидининг тузилиши

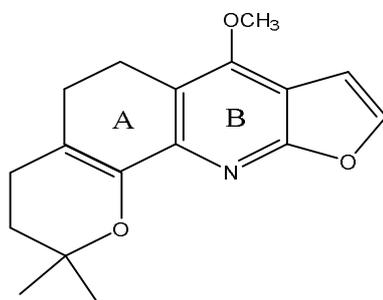
Перфирин (27) - сарғиш рангли кристаллар, суюқ. ҳар. 222-223°C (спирт), $C_{17}H_{19}NO_3$, MS m/z 286,1017 $[M+H]^+$.

Перфириннинг ИҚ спектрида фуран ҳалқасига хос бўлган 1470 ва 1565 cm^{-1} соҳада ютилиш чизиқлари аниқланди. 27нинг УБ спектри ангидоперфорин каби модификацияланган фуранохинолин ҳосилаларига хосдир. УБ спектрининг эгри чизиғининг батохром силжиши пиридин ҳалқаси билан ёпишган кўш боғланишни кўрсатади.

Перфирин бирикмасининг тузилиши 1H ва ^{13}C ЯМР спектрларини таҳлил қилиш, шунингдек, DEPT, HSQC ва HMBC тажрибалари асосида аниқланган. Перфириннинг 1H ЯМР спектрида кучсиз соҳасида δ_H 7.44 ($J=2.6$ Гц, Н- α) м.у. ва 6.86 м.у. ($J=2.6$ Гц, Н- β) да фақат фуран ҳалқасининг протонларига хос иккита битта протонли дублетлар мавжуд. Бошқа ароматик протонлар сигналларининг йўқлиги А ҳалқасининг гидрогенланганлиги ва В ҳалқасининг тўлиқ алмашганини кўрсатади. Протон спектрининг ўртасида 4.20 м.у. соҳада С-4 метокси гуруҳининг уч протонли синглети кузатилади. Спектрнинг алифатик қисмида 2.88 м.у. ($J=7.9$ Гц, Н-5) ва 1.80 м.у. ($J=6.6$ Гц, Н-12) да иккита икки протонли триплетлар мавжуд,

2.34 м.у. ($J=7.9$, 2.1 Гц, H-6) ва 2.57 м.у. ($J=6.6$, 2.1 Гц, H-11) да иккита икки протонли триплет триплетлар, шунингдек, 1.31 м.у. да олти протонли иккита метил гуруҳининг (H-14 ва H-15) синглет сигнали кузатилади. Спин-спин ўзаро таъсир константасининг (ССТК) қиймати H-6 ва H-11 сигналларининг тузилиши, бу протонларнинг бир хил спин тизимида эканлигини ва ўзаро *meta* константа (2.1 Гц) билан таъсир қилишини кўрсатади. Бундан ташқари, H-6 протонига ядровий Оверхауз таъсири H-11 протонини танлаб бостириш пайтида қайд этилган (6-расм).

Перфирин тузилишини ^{13}C ЯМР, DEPT ва HSQC спектрларини маълумотлари таҳлил қилиш 17 та углерод атомларининг сигналлари мавжудлигини кўрсатди, 8 та тўртламчи шаклида, шу жумладан, гетероатомда бешта, иккита метин, тўрта метилен ва 3 та метил углерод атоми, шу жумладан биттаси кислород атомида углерод атомларининг сигналлари мавжудлигини кўрсатди (4-жадвал).



6-Расм. Перфириннинг тузилиши

Молекулаларнинг фуранопиридин қисмидаги углерод атомларининг кимёвий силжиши қийматлари γ -фагарин ва бошқа фуранохинолин алкалоидлариникига яқин. ЯМР ^{13}C спектрининг кучсиз соҳасида гетероатомларда жойлашган тўртламчи углерод атомлари δ_{C} 163.60 (C-2), 156.69 (C-4), 156.17 (C-8), 152.85 (C-9) да ва фуран ҳалқасининг метин углерод атомларидан бири (C- α) δ_{C} 140.75 м.у. соҳада резонанслашади. А ва В ҳалқаларининг қолган учта тўртламчи углерод атомлари δ_{C} 103.35 (C-3), 105.72 (C-7), 110.74 м.у. (C-10) соҳасида, фуран ҳалқасининг кейинги метин углеродининг сигнали (C- β) δ_{C} 105.11 м.у. соҳада резонанслашади. Кучлироқ соҳада кислород билан боғланган тўртламчи углерод атомига хос иккита углерод атомларининг (C-13) сигналлари δ_{C} 75.21 соҳада ва метокси гуруҳ (4-OCH₃)нинг сигнали δ_{C} 58.63 м.у. соҳада кузатилади. ^{13}C ЯМР спектрининг кучли майдон соҳасида тўртта метилен (C-12), (C-6), (C-5), (C-11) гуруҳларининг δ_{C} 33.26, 27.05, 19.94, 18.16 м.у. ва иккита метил (C-14 ва C-15) гуруҳларининг δ_{C} 26.76 м.у. соҳаларда углерод сигналлари мос равишда намоён бўлади. Метокси ва иккита метил гуруҳининг ҳолати НМВС тажрибаси асосида аниқланди. НМВС спектрида OCH₃/C-4 ва H-14, H-15/C-13, C-12 ўзаро чўққи пиклари кузатилади. У метокси гуруҳи C-4 да, иккита метил гуруҳи C-13 да жойлашганлигини мос равишда кўрсатади.

4-жадвалда Перфирин алкалоидининг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши кўрсатилган.

**Перфирин молекуласи (27) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши
DEPT ва HMBC тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ, м.у., J/Гц)**

Атом C	DEPT	δ _C	δ _H (J/Гц)	HMBC (C атомы)
2	C	163.60		
3	C	103.35		
4	C	156.69		
5	CH ₂	19.94	2.88, (т, J = 7.9)	9, 8, 10, 6
6	CH ₂	27.05	2.34, (тт, J = 7.9; 2.1)	8, 7, 10, 5
7	C	105.72		
8	C	156.17		
9	C	152.85		
10	C	110.74		
α	CH	140.75	7.44, (д, J = 2.6)	2, 3, β
β	CH	105.11	6.87, (д, J = 2.6)	2, 3, α
11	CH ₂	18.16	2.57, (тт, J = 6.6; 2.1)	8, 9, 7, 12, 13
12	CH ₂	33.26	1.80, (т, J = 6.6)	7, 14, 15, 13
13	C	75.21		
14	CH ₃	26.76	1.31, с	15, 12, 13
15	CH ₃	26.76	1.31, с	14, 12, 13
4-OCH ₃	CH ₃	58.63	4.20, с	4

Юқоридаги маълумотларга асосланиб, перфирин (3,4,5,6-тетрагидро-7-метокси-2,2-диметил-2Н-фууро[2,3-*b*]пирано[3,2-*h*]хинолин) янги модификацияланган фуранохинолин ҳосиласи эканлиги аниқланди.

Бирикмаларнинг биологик фаоллиги

Ажратиб олинган бирикмаларнинг цитотоксик фаоллигини МТТ усули билан иккита - эпителиал бачадон бўйни карциномаси HeLa ва халқум аденокарцинома HEP-2 (ATCC:CCL-23) саратон хужайраларида ўрганилди. Улар орасида рибалинидин HeLa ва HEP-2 хужайраларида цитотоксикликни солиштириш препарати цисплатинга нисбатан фаолроқ эканлигини кўрсатди. Шундай қилиб, рибалинидинни *in vitro* ва *in vivo* кейинги тадқиқотлар учун таклиф қилиш мумкин.

Антибактериал ва антифунгал фаоллик бўйича *in vitro* синовлари натижалари *Ruta graveolens* экстракти *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* бактериал штаммларига қарши антибактериал таъсирга эга эканлигини кўрсатди.

ЎзФА Ўсимлик моддалари кимёси институти тажриба-технология лабораторияси ҳамда фармакология ва токсикология бўлими олимлари билан ҳамкорликда *Haplophyllum perforatum* алкалоидлар йиғиндисидан ажратиб олинган скиммианин алкалоиди асосида антидепрессант дори ишлаб чиқилмоқда. Олиб борилган фармакотоксикологик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, скиммианин алкалоиди психоактив таъсирга эга, ўзига хос психофармакологик антидепрессант ҳисобланади ва амитриптилин препарати билан солиштириганда тезлаштирилган фаоллашувга олиб келади.

Dictamnus angustifolius ўсимлигининг ер устки қисми антидепрессант таъсирга эга бўлган скиммиан алкалоидининг янги маҳаллий манбаи сифатида фойдаланишга тавсия қилинган ва ЎзР Интеллектуал мулк агентлигига ихтирога талабнома берилган “Антидепрессант фаоллиги билан дори олиш усули” № IAP20210583 (29.11.2021 й.).

ХУЛОСАЛАР

1. *Rutaceae* оиласига мансуб учта ўсимлик: *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum* турларининг алкалоидлари ҳамда кумаринлари кимёвий таҳлил қилиниб, жами 20 та алкалоид ва 7 та кумарин ажратиб олинган.
2. *Dictamnus angustifolius* ўсимлигининг ер устки ва илдиз қисмидан 4та фанга маълум бўлган, шунингдек илк бор янги ангустинин ва ангуцин алкалоидлари ажратиб олинган. Спектрал ва РТТ маълумотлари натижалари асосида ангустинин [7-(гептилокси)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолин] ҳамда ангуцин [7-(п-толилсульфонил)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолин] алкалоидларининг кимёвий тузилишлари исботланган.
3. Маданийлаштирилган *Ruta graveolens* L. ўсимлигининг турли органларидан маълум бўлган 7та алкалоид, улардан 3 таси биринчи марта ва 7та кумарин ҳамда янги алкалоид дигидрофлиндерсин ажратиб олинган. Спектрал ва РТТ маълумотлари натижалари асосида дигидрофлиндерсиннинг (2,2-диметил-4,6-дигидро-3Н-пирано[3,2-с]хинолин-5-он) кимёвий тузилиши тасдиқланган.
4. *Haplophyllum perforatum* ўсимлигидан аввал маълум бўлган 10 та алкалоид ва биринчи марта янги модификацияланган фуранохинолин алкалоиди перфирин (3,4,5,6-тетрагидро-7-метокси-2,2-диметил-2Н-фууро[2,3-б]пирано[3,2-г]хинолин) ажратиб олинган, ҳамда унинг тузилиши 1D ва 2D ЯМР спектрларини ўрганиш асосида исботланган.
5. *Haplophyllum perforatum* ўсимлигининг ер устки қисмидан антидепрессант таъсирга эга бўлган скиммианин алкалоидини олишнинг янги самарали усули ишлаб чиқилган ҳамда *Dictamnus angustifolius* ўсимлигининг ер устки қисми мазкур алкалоиднинг янги маҳаллий манбаи сифатида фойдаланишга тавсия қилинган.
6. Биологик тадқиқотлар натижаларига кўра *Ruta graveolens* экстрактининг антибактериал, шунингдек рибалинидин ва 2-нонилхинолин-4-он алкалоидларининг цитотоксик фаолликлари аниқланган.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

АБРАЕВА ЗУХРО ЧОРИЕВНА

АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ *DICTAMNUS ANGUSTIFOLIUS*, *RUTA GRAVEOLENS* И *HAPLOPHYLLUM PERFORATUM*

02.00.10 – Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
доктора философии (PhD) по химическим наукам

Ташкент-2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.1.PhD/K346.

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 «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Расулова Халида Абдулхаевна
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Абдулладжанова Нодира Гуломжановна
доктор химических наук, профессор

Рамазов Нурмурод Шералиевич
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский Фармацевтический институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ 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 № ____) (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 « ____ » _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от « ____ » _____ 2024 год.)

Ш.Ш. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, академик

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 в мировой практике возрастает интерес к растительным препаратам, доля которых увеличивается на мировом рынке фармацевтических средств. Причиной этому является широкий спектр их фармакологической активности и низкой токсичности. Среди важнейших классов природных соединений, обуславливающих лечебный эффект лекарственных растений, значительное место занимают азотсодержащие гетероциклические вещества. Одним из обширных и разнообразных по действию являются азотсодержащие соединения алкалоиды, в том числе, хинолиновые основания.

В результате научных исследований проводимых во всем мире, установлено, что ряд хинолиновых алкалоидов обладают успокаивающим действием на центральную нервную систему и, одновременно малотоксичны. Наряду с болеутоляющим, противосудорожным, снотворным, седативным действием, у некоторых из них обнаружена эстрогенная и противоопухолевая активность. Поэтому исследование перспективных растений произрастающих в Узбекистане с целью поиска новых алкалоидов, изучение их химического состава для создания на базе этих соединений более эффективных лекарственных средств является весьма актуальным и востребованным.

Фитохимические исследования лекарственной флоры создают основу для развития отечественной фармацевтической промышленности и позволяют не только восполнить дефицит лекарственных средств, но и внести свой вклад в разработку новых, экологически безопасных и уникальных, экспортно-ориентированных препаратов. В этой связи, химическое изучение растений, продуцирующих биологически активные соединения, являются одним из приоритетных направлений в области фитохимии. В частности, учеными Института химии растительных веществ внедрены следующие препараты на основе алкалоидов: “Аллапинин”, “Галантамин”, “Цитизин”. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»¹ от 28 января 2022 года, УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах»² от 21 января 2022 года, и постановление Президента № ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям химия и биология»³ от 12 августа 2020 года, а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное диссертационное

¹ Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года.

² Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-55 от 21 января 2022 года.

³ Постановление Президента Республики Узбекистан за № ПП-4805 от 18 августа 2020 года.

исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики V. «Химические науки, химическая технология и нанотехнология» и VI.«Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Фитохимические исследования хинолиновых алкалоидов растений семейства *Rutaceae*, в частности родов *Dictamnus*, *Ruta* и *Haplophyllum* в настоящее время проводятся специалистами зарубежных стран J.P. Michael, M. Adams, D. Staerk, A.J. Al-Rehaily, Zs. Ryzsa, A. Patra, A. Ulubelen, Zhong-duo Yang, Dong-bo Zhang, M. Mohammadhosseini и др.

Исследованием химического состава растений рода *Haplophyllum* и *Dictamnus* в Узбекистане занимались в ИХРВ АН РУз под руководством академика С.Ю. Юнусова, Г.П. Сидякиным, И.А. Бессоновой и ее учениками, Д.М. Разаковой, Е.Ф Несмеловой, В.И. Ахмеджановой, Х.А. Расуловой.

Комплексные исследования среднеазиатских видов семейства *Rutaceae* показали, что род *Haplophyllum* A.Juss (цельнолистник), по числу выделенных хинолиновых алкалоидов и их структурному многообразию среди изученных родов является уникальным.

Исследуемые растения родов *Dictamnus*, *Haplophyllum* широко распространены во флоре Узбекистана и запасы их достаточны для переработки в промышленных масштабах. *Ruta graveolens* – культивируемое растение. Основой для выбора диссертационной работы послужило, что эти растения содержат биологически активные соединения и недостаточно химически изучены, актуальностью является проведение исследований этих растений и важностью является выделение новых биологически активных и эффективных соединений.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ в рамках фундаментального гранта № ФА-Т-7-005 «Фундаментальные основы для создания биологически активных веществ на основе исследований алкалоид содержащих растений Узбекистана» (2017-2020гг.).

Целью диссертационной работы является изучение алкалоидов из растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum*, произрастающих в Узбекистане, установление химического строения новых алкалоидов физико-химическими методами и выявление их биологической активности.

Задачи исследования:

экстракция, разделение и выделение алкалоидов надземной части и корней *Dictamnus angustifolius*, надземных частей и семян растений *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum*;

разделение суммы алкалоидов с помощью метода колоночной хроматографии и выделение индивидуальных алкалоидов;

сравнение веществ известной структуры с подлинными образцами, установление химического и пространственного строения выделенных веществ;

выявление биологической активности выделенных природных соединений.

Объектами исследования являются алкалоиды, выделенные из растительных объектов *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum*.

Предметом исследования являются физико-химические свойства и установление химической структуры хинолиновых алкалоидов выделенных из растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum*, а также определение биологической активности.

Методы исследования. При выполнении работы использованы методы выделения и очистки природных соединений из растительного сырья: экстракция, перегонка, колоночная и тонкослойная хроматографии, перекристаллизация; физические методы установления строения веществ: УФ, ИК спектроскопия, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ (РСА) и масс-спектрометрия (GC-MS).

Научная новизна состоит в следующем:

из растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum*, произрастающих в Узбекистане, выделено 20 алкалоидов - производных фуранохинолина, модифицированных фуранохинолина, дигидропиранохинолин-4-она, пиранохинолин-2-она и 7 кумаринов;

впервые из корней *Dictamnus angustifolius* выделено 2 новых алкалоида ангустинин и ангуцин, для которых на основании изучения спектральных данных и методом РСА установлено строение 7-(гептилокси)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолина и 7-(птолилсульфонил)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолина, соответственно;

впервые из семян растения *Ruta graveolens* выделен новый алкалоид дигидрофлиндерсин, для которого установлено строение (2,2-диметил-4,6-дигидро-3H-пирано[3,2-с]хинолин-5-он);

впервые на основании анализа данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C, а также экспериментов DEPT, HSQC и HMBC установлено строение нового модифицированного фуранохинолинового алкалоида перфирина, выделенного из семян *Haplophyllum perforatum*, как 3,4,5,6-тетрагидро-7-метокси-2,2-диметил-2H-фууро[2,3-b]пирано[3,2-h]хинолина;

впервые методом РСА установлено пространственное строение алкалоида рибалинидина и кумарина рутарина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны оптимальные методы выделения 20 индивидуальных хинолиновых алкалоидов и 7 кумаринов из различных органов растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum*;

разработан новый способ получения скиммианина, обладающего антидепрессантным действием из надземной части *Haplophyllum perforatum*, а в качестве нового природного источника этого алкалоида предложена надземная часть местного растения *Dictamnus angustifolius*;

в результате *in vitro* тестов выявлена антибактериальная активность экстракта надземной части *Ruta graveolens* и цитотоксическая активность алкалоидов рибалинидина и 2-нонилхинолин-4-она.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных физико-химических методов анализа УФ, ИК, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, хроматографические (КХ, ТСХ) непосредственное сравнение с подлинными образцами, 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 том, что из растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum*, произрастающих в Узбекистане, выделены 4 новых, 16 известных природных алкалоидов хинолинового ряда и 7 кумаринов. На основании изучения спектральных данных и результатов РСА установлено химическое строение четырех новых алкалоидов, впервые методом РСА установлено пространственное строение алкалоида рибалинидина и кумарина рутарина.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработан новый эффективный способ получения скиммианина, обладающего антидепрессантным действием из надземной части *Haplophyllum perforatum*. В результате биологических исследований выявлена антибактериальная активность экстракта *Ruta graveolens* на штаммы бактерий *B. subtilis*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, а также установлена цитотоксическая активность алкалоидов рибалинидина и 2-нонилхинолин-4-она.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных при фитохимических исследованиях алкалоидов растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum* сделаны следующие внедрения:

данные рентгеноструктурного анализа алкалоида ангуцина зарегистрированы в Международной структурной базе данных Великобритании (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) под номером CCDC 1982366. В результате создана возможность использования учеными соответствующей отрасли данных о строении, природе, межмолекулярном взаимодействии родственных алкалоидов, полученных методом РСА;

результаты диссертационного исследования использованы в фундаментальном гранте № ВА-ФА-Ф-6-010 (2017-2020 гг.) «Гетероатомы в природных соединениях: межмолекулярные взаимодействия, распознавание рецепторов, фармакофоры» (Справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-1088 от 22 мая 2023 г). В результате в качестве научных объектов исследования были использованы алкалоиды ангуцин, рибалинидин и кумарины рутарин, ксантотоксин, изопимпинеллин, выделенные из растений *Dictamnus angustifolius* и *Ruta graveolens*;

результаты анализа химического состава и биологической активности алкалоидов и кумаринов растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum* использованы в Бюджетное Учреждение Высшего Образования «Сургутский государственный университет» Российской

Федерации в прикладном проекте «Технологии выращивания и извлечения биологически активных соединений северных ягодных культур и лекарственных трав (ЮграБио Фарм)», а также в учебном процессе на кафедрах химии, биологии и экологии при подготовке дипломных и курсовых работ студентов магистратуры в 2021-2023 гг. (справка Сургутского государственного университета от 22 декабря 2023 года № 03-01/296). В результате создана возможность сравнения химического состава и биологической активности растений и анализа результатов проекта.

Апробация результатов исследования. Результаты работы докладывались и обсуждались на 6 научно-практических конференциях, в том числе из них на 5 международных и 1 республиканских.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 научных статей, в том числе 3 - в международных журналах, и 1 статья в республиканском журнале, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), а также подана 1 заявка на патент.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенных фитохимических исследований, цель и задачи исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «Хинолиновые алкалоиды растений родов *Dictamnus*, *Ruta* и *Haplophyllum*» обобщены литературные данные и изложены биогенез, классификация природных хинолиновых алкалоидов, структурные особенности, химические и биологические свойства хинолиновых алкалоидов из растений родов *Dictamnus*, *Ruta* и *Haplophyllum*. В литературном обзоре анализируется уровень изученности и химическое разнообразие алкалоидов этих видов в мировой флоре. Показано, что их основными компонентами являются алкалоиды и кумарины, а также приведены сведения об их биологической активности.

Во второй главе диссертации под названием «Алкалоиды растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum*» обсуждены и представлены результаты фитохимических исследований растений *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* и *Haplophyllum perforatum*,

экстракция этих растений, выделение хинолиновых алкалоидов, структура которых проанализирована с помощью ИК, УФ, ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектров и РСА.

Хинолиновые алкалоиды растения *Dictamnus angustifolius*

При фитохимическом исследовании *Dictamnus angustifolius* были получены суммы алкалоидов из надземной части - 0,26 % и из корней - 0,45 % от веса сухого растения. Методом колоночной хроматографии всего выделено 6 алкалоидов, из которых ангустинин (1) и ангуцин(2) оказались новыми.

Из надземной части идентифицировано скиммианин (3), γ -фагарин (4) и эвоксин (6); а из корней – скиммианин (3), γ -фагарин (4), хапламин (5) и новые алкалоиды – ангустинин (1), ангуцин (2).

Выделенные известные алкалоиды были идентифицированы с использованием достоверных образцов путем сравнения температуры плавления, тонкослойной хроматографии и спектроскопических методов. В результате из рода *Dictamnus* впервые выделены алкалоиды хапламин (5) и эвоксин (6).

Структура нового алкалоида ангустинина

Ангустинин (1) – мелкие кристаллическое вещество белого цвета с т.пл. 104-105°C (ацетон-гексан), состава $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, ESI – MS, m/z 344,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В ИК спектре 1 наблюдались полосы поглощения фуранового при 3152 cm^{-1} и ароматического колец при 1616, 1577 cm^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H 1 проявлялись сигналы фуранохинолинового кольца: два однопротонных дублета при δ_{H} 7.91 и 7.15 м.д. (каждый $J = 9.3$ Гц) орто-ароматических протонов Н-5 и Н-6; два однопротонных дублета при 7.51 и 6.96 м.д. (каждый $J = 2.8$ Гц), соответственно, протонов Н-2 и Н-3 - фуранового кольца. Синглетные трёхпротонные сигналы двух метоксильных групп наблюдались при δ_{H} 4.36 и 4.04 м.д. Двухпротонный триплет метиленовых протонов Н-1' проявился при δ_{H} 4.12 м.д. ($J = 6.6$ Гц), протоны Н-2' при δ_{H} 1.81 м.д. (2H, м), Н-3' при 1.45 м.д. (2H, м). Остальные протоны метиленовых групп от Н-4', 5', 6' резонируют в интервале от δ_{H} 1.20 до 1.35 м.д. в виде мультиплета с интенсивностью шести протонных единиц. Далее при 0.83 м.д. отмечается трёхпротонный триплет ($J = 6.7$ Гц) от протонов метильной группы.

Анализ данных ЯМР ^{13}C , DEPT спектров ангустинина показал присутствие сигналов 20 углеродных атомов, представленных в виде семи четвертичных, включая пять при гетероатомах, четыре метиновых, шесть метиленовых и три метильных углеродных атомов, включая два при атоме кислорода. Значения химических сдвигов углеродных атомов фуранопиридинового фрагмента молекул близки к таковым скиммианина, эвоксина и других фуранохинолиновых алкалоидов (рис. 1).

В слабом поле спектра 1 ЯМР ^{13}C резонируют сигналы четвертичных углеродных атомов, находящихся при гетероатомах при δ_{C} 164.52 (С-2а), 157.29 (С-4), 151.84 (С-8а), 142.63 (С-7), 141.83 (С-8) м.д. и углеродный сигнал (С-2) метиновой группы фуранового кольца при δ_{C} 143.13 м.д., а также сигнал

второго углеродного атома (С-3) фуранового кольца при δ_C 104.82 м.д. В более сильном поле наблюдались сигналы углеродного атома при атоме кислороде (С-1'), характерного для метиленовых атомов при δ_C 70.08 м.д. и 8-ОСН₃, 4-ОСН₃ метоксильных групп при 61.72, 59.15 м.д., соответственно. Также проявляются сигналы при δ_C 29.75, 31.99, 29.26, 26.19, 22.81, 14.30 м.д. метиленовых групп, соответственно, при С-4', 5', 2', 3', 6' и метильной группы С-7' (таблица 1).

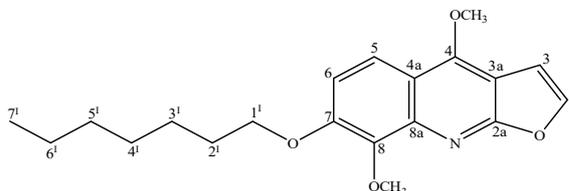


Рис. 1. Структура ангустинина

В таблице 1 приведены химические сдвиги углеродных и водородных атомов алкалоида ангустинина.

Таблица 1

Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT молекулы ангустинина (1) (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц)

Атом С	DEPT	δ_C	δ_H (J/Гц)
2	CH	143.13	7.51 (д, J = 2.8)
2a	C	164.52	
3	CH	104.82	6.96 (д, J = 2.8)
3a	C	115.00	
4	C	157.29	
4a	C	102,14	
5	CH	118.10	7.91 (д, J = 9.3)
6	CH	113.84	7.15 (д, J = 9.3)
7	C	142.63	
8	C	141.83	
8a	C	151.84	
4-ОСН ₃	СН ₃	59.15	4.36 (с)
8-ОСН ₃	СН ₃	61.72	4.04 (с)
1'	СН ₂	70.08	4.12 (т, J = 6.6)
2'	СН ₂	29.26	1.81 (м)
3'	СН ₂	26.19	1.45 (м)
4'	СН ₂	29.75	1.31 (м)
5'	СН ₂	31.99	1.29 (м)
6'	СН ₂	22.81	1.29 (м)
7'	СН ₃	14.30	0.83 (т, J = 6.7)

При сравнении значения химических сдвигов (ХС) углеродных атомов пиридинового фрагмента молекулы ангустинина с литературными данными ХС фуранохинолиновых алкалоидов оказались близкими к хаплопину и отличались характером заместителя при С-7 (рис.1).

Таким образом, на основании приведенных спектральных данных (ИК, масс-, ЯМР ^1H , ^{13}C) ангустинин имеет строение 7-(гептилокси)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолина и является новым природным производным фуранохинолина.

Структура нового алкалоида ангуцина

Ангуцин (**2**), мелкие жёлтоватые кристаллы с т.пл. 183 - 184°C (ацетон-гексан).

В УФ свете **2** флюоресцирует, с реактивом Драгендорфа на ТСХ даёт оранжевое пятно.

В ИК спектре ангуцина присутствуют полосы поглощения при 3170, 1626, 1586, 1551, 1511 cm^{-1} , характерные для фуранового и ароматического колец.

В ПМР спектре **2** проявляются при 7.86 и 7.23 м.д. (каждый $J = 9.3$ Гц) сигналы двух однопротонных дублетов орто ароматических протонов Н-5 и Н-6, а также при 7.52 и 6.96 м.д. с константой взаимодействия каждый 2.78 Гц двух однопротонных дублетов, характерных для протонов Н-2 и Н-3 - фуранового кольца, соответственно. Синглетные трёхпротонные сигналы двух метоксильных групп наблюдаются при 4.33 и 3.91 м.д. Протоны бензольного кольца: Н-10, Н-14 и Н-11, Н-13 проявляются в виде дублет дублетов по 2Н каждый при 7.74 и 7.21 м.д. ($J = 8.39$ Гц), а протоны метильной группы С-12 - при 2.34 м.д. (таблица 2).

В таблице **2** приведены химические сдвиги углеродных и водородных атомов алкалоида ангуцина.

Таблица 2

Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов
DEPT молекулы ангуцина (**2**) (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц)

Атом С	DEPT	δC	δH (J/Гц)
2	CH	144.06	7.52 (д, J=2.78)
2a	C	163.87	
3	CH	104.82	6.96 (д, J=2.78)
3a	C	118.79	
4	C	157.17	
4a	C	103.81	
5	CH	119.65	7.86 (д, J=9.3)
6	CH	117.92	7.23 (д, J= 9.3)
7	C	141.71	
8	C	141.19	
8a	C	147.03	
9	C	145.49	
12	C	133.14	
4-OCH ₃	CH ₃	59.25	4.33 (с)
8-OCH ₃	CH ₃	62.34	3.91 (с)
Ar - CH ₃	CH ₃	21.87	2.34 (с)
10, 14	CH	129.82	7.74 (дд, J =8.39)
11, 13	CH	128.56	7.21 (дд, J =8.39)

Анализ данных ЯМР ^{13}C , DEPT спектров соединения **2** показал присутствие сигналов 20 углеродных атомов, представленных в виде 9 четвертичных, включая пять при гетероатомах, 8 метиновых и 3 метильных углеродных атомов, включая две при кислородном атоме. Значения химических сдвигов углеродных атомов фуранопиридинового фрагмента молекул близки к таковым – γ -фагарина и других фуранохинолиновых алкалоидов.

В самом слабом поле области спектра **2** ЯМР ^{13}C резонируют сигналы четвертичных углеродных атомов находящегося при гетероатомах при δ_{C} 163.87 (C-2a), 157.17 (C-4), 147.03 (C-8a), 141.71 (C-7), 141.19 м.д. (C-8) и углеродный сигнал метиновой группы фуранового кольца при δ_{C} 144.06 м.д. (C-2). В ароматической части спектра присутствуют сигналы трех четвертичных углеродных атомов пиридинового и ароматического колец при δ_{C} 118.79 (C-3a), 103.81 (C-4a) и сигнал второго углеродного атома (C-3) фуранового кольца при δ_{C} 104.82 м.д. Сигналы двух углеродных атомов, характерных для четвертичных атомов наблюдаются: (C-9) при атоме сере δ_{C} 145.49 м.д. и (C-12) при 133.14 м.д., а также 4-OCH₃, 8-OCH₃ метоксильных групп при 59.25 и 62.34 м.д., соответственно. В самом сильном поле области спектра ЯМР ^{13}C резонирует углеродный сигнал при δ_{C} 21.87 м.д. метильной группы при C-12 бензольного кольца.

Для достоверного установления строения выделенного алкалоида **2** проведен рентгеноструктурный анализ. Материалы PCA в виде CIF файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC № 1982366).

На рис.2 приведено пространственное строение ангуцина. Как видно из рисунка остов молекулы ангуцина содержит фуранохинолиновое псевдоароматическое трициклическое ядро, в котором остов с окси заместителями плоский. В молекуле ангуцина в отличие от хаплопина в положении C7 имеется дополнительно фрагмент парасульфотолуола, где фенильное кольцо также плоское.

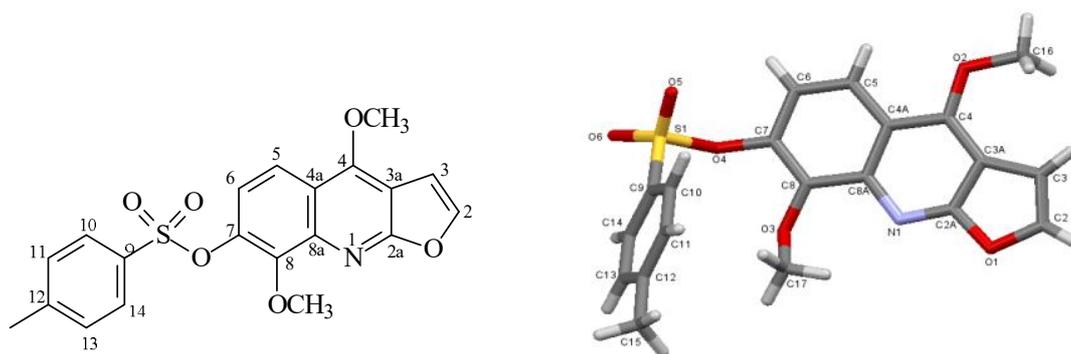


Рис. 2. Пространственное строение ангуцина

На основании вышеприведенных спектральных данных и PCA ангуцин относится к 4,8-диметоксифуранохинолиновым алкалоидам, имеет строение 7-(*p*-толилсульфонил)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолина. Ангуцин относится к довольно редкой группе серусодержащих алкалоидов.

Хинолиновые алкалоиды растения *Ruta graveolens*

Для исследования алкалоидного состава растения *Ruta graveolens* были взяты образцы растения культивируемого в двух местах произрастания: в Ташкентской области период цветения и на экспериментальном участке Института химии растительных веществ АН РУз. в период плодоношения.

Из надземной части растения *R. graveolens* (Ташкентская область) получили сумму алкалоидов, которая составляла 0.20% от массы сухого сырья. При разделении суммы алкалоидов с помощью колоночной хроматографии выделили диктамнин (7), гравеолин (фолиозин) (8), фолифин (9), ацетилфолифин (10). Из нейтральной фракции выделили хапламин (5), фолифин (9) и скополетин (11).

При количественном определении *R. graveolens* (ИХРВ) получили суммы алкалоидов из семян 0.27% и из надземной части 0.30% от веса сухого сырья. Хроматографическом разделении полученных фракции из экстракта семян растения выделены алкалоиды 2-нонилхинолин-4(1*H*)-он (12), рибалинидин (13), кумарины - псорален (14), бергаптен (15), ксантотоксин (16), изоимпинеллин (17) рутамарин (18), рутарин (19) и новое основание дигидрофлиндерсин (20).

Идентификация выделенных соединений проведена на основании сравнения температуры плавления с использованием литературных данных достоверных образцов, тонкослойной хроматографии и спектроскопических методов ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектров.

Для однозначного установления пространственного строения и абсолютной конфигурации алкалода рибалинидина и кумарина рутарина проведены рентгеноструктурные исследования (РСА) (рис. 3, рис. 4). По результатам РСА кристалл рибалинидина бициклический хинолиновый фрагмент молекулы прямой, а дигидропирановое кольцо имеет *twist* конформацию за счёт 2-го и 3-го атомов углерода. Асимметричный атом углерода в кольце имеет *R*-конформацию. В кристаллической моногидратной форме двумерные молекулярные ассоциаты образовались за счёт Н-связей с участием молекул воды и гидроксильных групп.

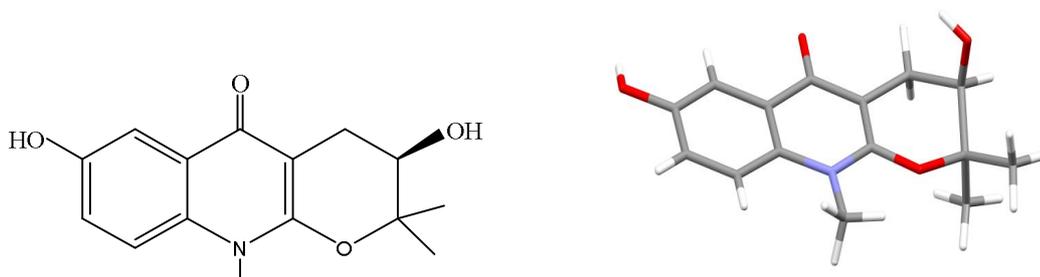


Рис. 3. Пространственное строение *R*-рибалинидина

РСА кристалла рутарина показывает, что трициклический фрагмент кумарина в молекуле является плоским, за исключением асимметричного углерода в дигидрофурановом кольце, а дигидрофурановое кольцо приняло конформацию

конверта из-за напряженного атома углерода. В составе кристалла рутарина содержатся молекулы воды, поэтому кристалл считается кристаллическим дигидратом. Асимметрический углерод в дигидрофурановом кольце имеет S-конформацию. В одной молекуле кристалла рутарина образуются Н-связи с участием многих гидроксильных групп и молекул воды, за счёт этого в кристалле образуется трёхмерная молекулярная ассоциация.

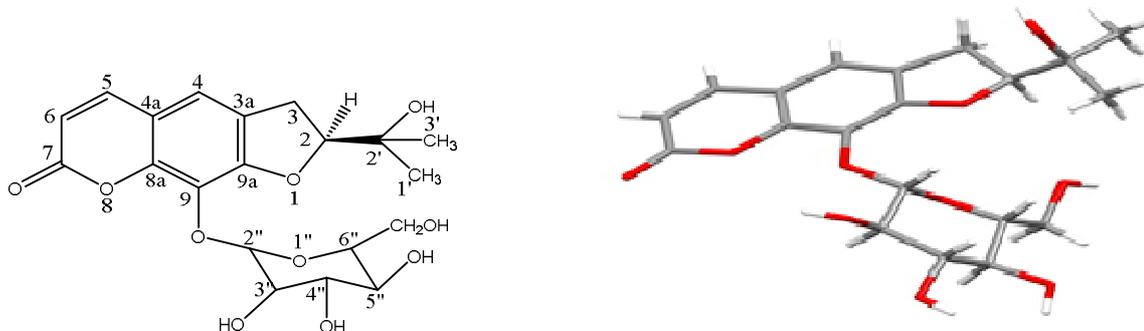


Рис. 4. Пространственное строение 2S-рутарина

Таким образом, доказано пространственное строение алкалоида R-рибалинидина [(R)-3,7-дигидрокси-2,2,10-триметил-3,4-дигидропирано[2,3-b]хинолин-5-он] и кумарин рутарина (2S)-2-(2'-гидроксипропан-2-ил)-9-[O-β-D-глюкопиранозил]-2,3-дигидрофуран[3,2-g]хромен-7-он.

Строение нового алкалоида дигидрофлиндерсина

Дигидрофлиндерсин (**20**) - порошок белого цвета с т.пл. 228-229°C (ацетон – гексан), состава C₁₅H₁₁NO₂. Растворяется в хлороформе, хуже в спирте, метаноле, ацетоне, бензине, этилацетате, не растворяется в гексане и воде.

В ИК спектре **20** имеются полосы поглощения в области 3167 см⁻¹, характерная для NH, при 1669 см⁻¹ - максимум поглощения характерный для амидного карбонила.

Строение дигидрофлиндерсина установили на основании анализа данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C, а также экспериментов DEPT и PCA.

В ¹H ЯМР спектре дигидрофлиндерсина при δ_H 1.44 м.д. проявляются: синглет интенсивностью в шесть протонов от двух метильных групп; при δ_H 1,88 м.д. и δ_H 2.70 м.д. (каждый J=6.65 Гц) - два двухпротонных триплета от Н-10 и Н-9 (CH₂-CH₂). При δ_H 7.18 (тд, J=7.19, 1.5 Гц), 7.34 м.д. (д, J=8.16 Гц) и 7.46 м.д. (тд, J=7.29, 1.5 Гц) проявляются однопротонные сигналы ароматического кольца (Н-6, 8, 7), соответственно; при δ_H 7.89 м.д. резонирует однопротонный дублет с J=7.95 Гц от Н-5. В области при δ_H 11,35 м.д. наблюдается уширенный синглет, характерный для N-H (таблица 3).

Анализ спектров ¹³C ЯМР и DEPT алкалоида дигидрофлиндерсина показал присутствие сигналов 14 углеродных атомов, представленных в виде шести четвертичных, включая один карбонильный углерод, четыре метиновых, двух метиленовых и двух метильных углеродных атомов.

В таблице 3 приведены химические сдвиги углеродных и водородных атомов алкалоида дигидрофлиндерсина.

Таблица 3

Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT молекулы дигидрофлиндерсина (**20**), (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц)

Атом С	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)
2	CH	165.04	
3	CH	105,32	
4	C	157.55	
4a	C	116.06	
5	CH	122.39	7.88 (д, J = 7.95)
6	CH	121.87	7.18 (т, J = 7.19)
7	C	130.06	7.46 (т, J = 7.29)
8	C	115.71	7.33 (д, J = 8.16)
8a	C	137.17	
9	CH ₂	32.17	2.70 (т, J = 6.65)
10	CH ₂	17.35	1.88 (т, J = 6.65)
11	C	76.79	
12	CH ₃	26.83	1.44 (с)
13	CH ₃	26.83	1.44 (с)

В ЯМР ¹³C спектре **20** четвертичные атомы С-4, С-4а, С-8а пиридинового цикла проявляются при 157.55, 116.06, 137.17 м.д., соответственно. Углеродные атомы С-5, С-6, С-7, С-8 наблюдаются в ароматической части спектра в области 122.39, 121.87, 130.06, 115.71 м.д. соответственно, что указывает на отсутствие заместителя в ароматическом кольце. Углеродный атом амидного карбонила в положении 2 проявляется в самом слабом поле при 165.04 м.д. спектра ¹³C. Наличие сигналов при 32.17, 17.35 м.д. углеродных атомов С-9 и С-10 указывает, что пиридиновое кольцо гидрировано (таблица 3). Таким образом, по спектральным данным **20** близок к алкалоиду флиндерсин и имеет строение дигидропиранохинолин-2-она.

Для подтверждения структуры проведен рентгеноструктурный анализ основание **20**. Таким образом, на основании спектральных данных дигидрофлиндерсин имеет строение 9,10-дигидропиранохинолин-2-она и является новым природным производным 2-хинолона (рис. 5).

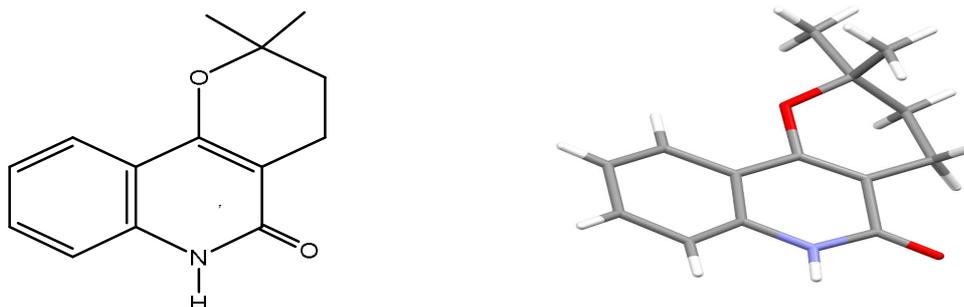


Рис. 5. Пространственное строение дигидрофлиндерсина

Изучением спектральных данных и результатов рентгеноструктурного анализа для дигидрофлиндерсина установлено строение 2,2-диметил-4,6-дигидро-3H-пирано[3,2-с]хинолин-5-она. Методом РСА доказано пространственное строение алкалоида рибалинидина и кумарина рутарина.

Хинолиновые алкалоиды растения *Haplophyllum perforatum*

Исследованы алкалоиды надземной части, семян и корней растения *H. perforatum*, заготовленных в период плодоношения, в Майданаке, на высоте 2005 м над уровнем моря, в Кашкадарьинской области Республики Узбекистан. Получены суммы алкалоидов, из надземной части - 0,26%, из семян - 0,25% и из корней - 0,45% от веса сухого растения. Методом колоночной хроматографии выделили из основной фракции надземной части - эвоксин (6), эводин (21), метилэвоксин (22), скиммианин (3), гликоперин (23); из нейтральной фракции - хапламин (5) и перфамин (24); из корней - робустин (25), диктамнин (7), скиммианин (3), эвоксин (6), из нейтральной части - хапламин (5) и флиндерсин (26), а из семян - эвоксин (6), хапламин (5) и новое основание (27) с т.пл. 222 - 223°C (спирт).

Структура нового алкалоида перфирина

Перфирин (27) - кристаллы желтоватого цвета с температурой плавления 222-223°C (спирт), состава $C_{17}H_{19}NO_3$, MS m/z 286,1017 $[M+H]^+$.

В ИК спектре перфирина обнаружены полосы поглощения при 1470 и 1565 cm^{-1} , характерные для фуранового кольца. УФ спектр перфирина типичен для модифицированных производных фуранохинолина типа ангидроперфорина. Батохромное смещение кривой УФ спектра свидетельствует о двойной связи, сопряженной с пиридиновым циклом.

Строение соединения перфирина установлено на основании анализа данных спектров ЯМР 1H и ^{13}C , а также экспериментов DEPT, HSQC и HMBC.

В 1H ЯМР спектре перфирина в низкопольной области имеются лишь два однопротонных дублета при δ_H 7.44 м.д. ($J=2.6$ Гц, H- α) и 6.86 м.д. ($J=2.6$ Гц, H- β), характерные для протонов фуранового цикла. Отсутствие сигналов других ароматических протонов указывает на то, что кольцо А гидрировано, а кольцо В полностью замещено. В середине протонного спектра наблюдается трехпротонный синглет при 4.20 м.д. метоксильной группы, расположенной в положении С-4. В алифатической части спектра присутствуют два двухпротонных триплета при 2.88 м.д. ($J=7.9$ Гц, H-5) и 1.80 м.д. ($J=6.6$ Гц, H-12), два двухпротонных триплета при 2.34 м.д. ($J=7.9, 2.1$ Гц, H-6) и 2.57 м.д. ($J=6.6, 2.1$ Гц, H-11), а также сигнал шестипротонного синглета при 1.31 м.д. двух метильных групп (H-14 и H-15). Величина константа спин-спинового взаимодействия (KCCB) и формы сигналов H-6 и H-11 свидетельствуют о том, что эти протоны находятся в одной спиновой системе и взаимодействуют с *meta* константой (2.1 Гц).

Кроме того, ядерный эффект Оверхаузера на протоне Н-6 был зарегистрирован при селективном подавлении протона Н-11 (рис. 6).

Анализ данных ^{13}C ЯМР, DEPT и HSQC спектров соединения перфрина показал присутствие сигналов 17 углеродных атомов, представленных в виде 8 четвертичных, включая пять при гетероатоме; 2 метиновых, 4 метиленовых и 3 метильных углеродных атомов, включая один при кислородном атоме (таблица 4).

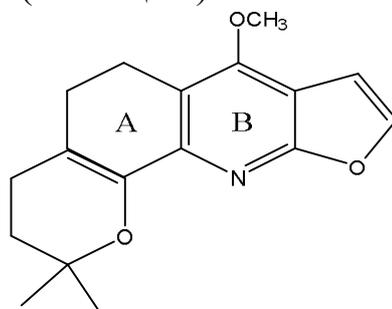


Рис. 6. Структура перфрина

В таб. 4. приведены химические сдвиги углеродных и водородных атомов алкалоида перфрина.

Таблица 4

Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT и НМВС молекулы перфрина (27), (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц)

Атом С	DEPT	δ_{C}	δ_{H} (J/Гц)	НМВС (С атомы)
2	C	163.60		
3	C	103.35		
4	C	156.69		
5	CH ₂	19.94	2.88, (т, J = 7.9)	9, 8, 10, 6
6	CH ₂	27.05	2.34, (тт, J = 7.9; 2.1)	8, 7, 10, 5
7	C	105.72		
8	C	156.17		
9	C	152.85		
10	C	110.74		
α	CH	140.75	7.44, (д, J = 2.6)	2, 3, β
β	CH	105.11	6.87, (д, J = 2.6)	2, 3, α
11	CH ₂	18.16	2.57, (тт, J = 6.6; 2.1)	8, 9, 7, 12, 13
12	CH ₂	33.26	1.80, (т, J = 6.6)	7, 14, 15, 13
13	C	75.21		
14	CH ₃	26.76	1.31, с	15, 12, 13
15	CH ₃	26.76	1.31, с	14, 12, 13
4-OCH ₃	CH ₃	58.63	4.20, с	4

Значения химических сдвигов углеродных атомов фуранопиридинового фрагмента молекулы близки к таковым γ -фагарина и других

фуранохинолиновых алкалоидов. В слабополюсной области спектра ^{13}C ЯМР резонируют четвертичные углеродные атомы, находящиеся при гетероатомах при δ_{C} 163.60 (C-2), 156.69 (C-4), 156.17 (C-8), 152.85 м.д. (C-9) и один из метиновых углеродных атомов фуранового кольца при 140.75 м.д. (C- α). Остальные три четвертичных углеродных атома колец А и В резонирует при δ_{C} 103.35 (C-3), 105.72 (C-7), 110.74 м.д. (C-10), а сигнал второго метинового углерода фуранового кольца - при 105.11 м.д. (C- β). В более сильном поле наблюдаются сигналы двух углеродных атомов, характерные для четвертичного атома углерода, связанном с кислородом при 75.21 м.д. (C-13) и метоксильной группы при 58.63 м.д. (4-OCH₃). В сильнополюсной области спектра ^{13}C ЯМР резонируют углеродные сигналы четырех метиленовых групп при 33.26 (C-12), 27.05 (C-6), 19.94 (C-5), 18.16 м.д. (C-11) и двух метильных групп при 26.76 (C-14 и C-15). Положения метоксильной и двух метильных групп установлено на основании эксперимента НМВС. В спектре НМВС наблюдаются кросс-пики OCH₃/C-4 и H-14, H-15/C-13, C-12. Это свидетельствует о том, что метоксильная группа находится при C-4, две метильные группы при C-13, соответственно.

Таким образом, на основании вышеприведенных данных установлено, что перфурин является новым модифицированным производным фуранохинолина (3,4,5,6-тетрагидро-7-метокси-2,2-диметил-2H-фуоро[2,3-b]пирано[3,2-h]хинолин).

Биологическая активность выделенных соединений

Цитотоксическую активность выделенных соединений изучено методом МТТ на двух линиях раковых клеток - эпителиальной карциноме шейки матки HeLa и аденокарциноме гортани HEp-2 (АТСС:ССL-23). Среди них рибалинидин проявил цитотоксичность на клетках HeLa и HEp-2 активнее, чем препарат сравнения цисплатином. Таким образом, рибалинидин может быть предложен для дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Результаты *in vitro* тестов на антибактериальную и противогрибковую активность показали, что экстракт *Ruta graveolens* обладают антибактериальным эффектом относительно штаммов бактерий *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Совместно с технологами и фармакологами Института химии растительных веществ АН РУз разработан препарат антидепрессантного действия на основе алкалоида скиммианина, выделенного из суммы алкалоидов *Naplophyllum perforatum*. Результаты фарматоксикологических исследований свидетельствует, что алкалоид скиммианин обладает психоактивным действием, являющийся специфическим психофармакологическим антидепрессантным средством и по сравнению с антидепрессантным препаратом amitриптилином вызывает ускоренную активацию.

Надземную часть растения *Dictamnus angustifolius* рекомендуется использовать в качестве нового местного источника скиммианина и предложен в качестве дополнительного источника алкалоида скиммианина, обладающего антидепрессантной активностью и подана заявка на изобретение Агентства интеллектуальной собственности РУз. «Способ получения средства, обладающего антидепрессантной активностью» № IAP20210583 (29.11.2021 г.).

ВЫВОДЫ

1. Изучены алкалоиды и кумарины трех видов растений семейства *Rutaceae*: *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum*, всего выделено 20 алкалоидов и 7 кумаринов.

2. Из надземной части и корней *Dictamnus angustifolius* выделены 4 известные и впервые новые алкалоиды ангустинин и ангуцин. На основании спектральных данных и результатов РСА установлено строение для ангустинина [7-(гептилокси)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолин] и ангуцина [7-(п-толилсульфонил)-4,8-диметоксифуро-(2,3)-хинолин].

3. Из различных органов культивируемого растения *Ruta graveolens* L., выделены 7 известные алкалоиды, их них впервые 3 и 7 кумаринов, а также новый алкалоид дигидрофлиндерсин. На основании спектральных данных и результатов РСА для дигидрофлиндерсина установлено химическое строение (2,2-диметил-4,6-дигидро-3H-пирано[3,2-с]хинолин-5-он).

4. Из растения *Haplophyllum perforatum* выделено 10 известных алкалоидов и впервые новый модифицированный фуранохинолиновый алкалоид перфирин (3,4,5,6-тетрагидро-7-метокси-2,2-диметил-2H-фуоро[2,3-b]пирано[3,2-h]хинолин), а также его строение установлено на основании анализа данных 1D и 2D ЯМР спектров.

5. Разработан новый эффективный способ получения скиммианина из надземной части *Haplophyllum perforatum*, обладающего антидепрессантным действием, и рекомендуется использовать надземную часть *Dictamnus angustifolius* в качестве нового местного источника скиммианина.

6. В результате биологических исследований определена антибактериальная активность экстракта *Ruta graveolens* и цитотоксическая активность алкалоидов рибалинидина и 2-нонилхинолин-4-она.

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

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ABRAEVA ZUHRO CHORIEVNA

ALKALOIDS OF PLANTS *DICTAMNUS ANGUSTIFOLIUS*, *RUTA GRAVEOLENS* AND *HAPLOPHYLLUM PERFORATUM*

02.00.10 – Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctor of philosophy (PhD) on chemical sciences**

Tashkent – 2024

The theme of dissertation doctoral of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under numbers of B2023.1.PhD/K346

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

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Rasulova Khalida Abdulkhaevna
candidate of chemical sciences, senior researcher

Official opponents:

Abdulladjanova Nodira Gulomjanovna
doctor of chemical science, professor

Ramazonov Nurmurod Sheraliyevich
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense will take place on « ____ » _____ 2024 year ____ 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, ixrv@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (registration number ____) (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 « ____ » _____ 2024.
(Protocol at the register No _____ dated « ____ » _____ 2024)

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of Scientific Council on award of
Scientific degrees, academic

N.K. Khidirova
Secretary scientific of Scientific Council on award of
Scientific degrees, C.Ch.Sc.

E.X. Botirov
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research work is to study alkaloids from the plants *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* and *Haplophyllum perforatum* growing in Uzbekistan, to establish the chemical structures of new alkaloids using physical and chemical methods and to identify their biological activity.

The objects of the study are alkaloids isolated from plant objects *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* and *Haplophyllum perforatum*.

The scientific novelty of the dissertation research.

20 alkaloids - derivatives of furanoquinoline, modified furanoquinoline, dihydropyranoquinoline-4-one, pyranoquinoline-2-one and 7 coumarins have been isolated from plants *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens*, *Haplophyllum perforatum* growing in Uzbekistan;

for the first time, 2 new alkaloids angustinine and angucine were isolated from the roots of *Dictamnus angustifolius*, for which the structure of 7-(heptyloxy)-4,8-dimethoxyfuro-(2,3)-quinoline and 7-(p-tolylsulfonyl)-4,8-dimethoxyfuro-(2,3)-quinoline was established based on the study of spectral data and by X-ray, respectively;

for the first time, a new alkaloid dihydroflindersin was isolated from the seeds of the plant *Ruta graveolens*, for which the structure (2,2-dimethyl-4,6-dihydro-3H-pyrano[3,2-c]quinoline-5-one) was established;

for the first time, based on the analysis of ^1H and ^{13}C NMR spectra, as well as DEPT, HSQC and HMBC experiments, the structure of a new modified furanoquinoline alkaloid perfirine isolated from the seeds *Haplophyllum perforatum*, was established as 3,4,5,6-tetrahydro-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-furo[2,3-b]pyrano[3,2-h]quinoline;

for the first time, the spatial structure of the alkaloid ribalinidine and coumarin rutarin was established by X-ray diffraction analysis.

Implementation of research results. Based on the alkaloids of *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* and *Haplophyllum perforatum* plants obtained during phytochemical studies, the following implementations were made:

The data of the X-ray diffraction analysis of the angucine alkaloid are registered in the International Structural Database (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) under the number CCDC 1982366. As a result, it is possible for scientists of the relevant industry to use data on the structure, nature, and intermolecular interaction of related alkaloids obtained by the X-ray diffraction;

The results of the dissertation research were used in the foundation grant No. VA-FA-F-6-010 (2017-2020) "Heteroatoms in natural compounds: intermolecular interactions, receptor recognition, pharmacophores" (Certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan No. 4/1255-1088 dated May 22, 2023). As a result, the alkaloids angucin, ribalinidin and coumarins rutarin, kxanthotoxin, isopimpinellin isolated from plants *Dictamnus angustifolius* and *Ruta graveolens* were used as scientific objects of research;

The results of the analysis of the chemical composition and biological activity of alkaloids and coumarins of plants *Dictamnus angustifolius*, *Ruta graveolens* and *Haplophyllum perforatum* were used in the Budgetari Institution of Higher Education «Surgut State University» of the Russian Federation in the applied project «Technologies for growing and extracting biologically active compounds of northern berry crops and medicinal herbs (UgraBio Pharm)», and also in the educational process at the departments of Chemistry, biology and ecology in the preparation of diploma and term papers of master's degree students in 2021-2023 (certificate of Surgut State University dated December 22, 2023 No. 03-01/296). As a result, it is possible to compare the chemical composition and biological activity of plants and analyze the results of the project.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation is consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 107 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть, I part)

1. Abraeva Z.Ch., Rasulova Kh.A. - Angustinine, a new furanoquinoline alkaloid from *Dictamnus angustifolius* // Chemistry of Natural Compounds. – Springer. USA. 2021.- Vol. 57, №4, - P.731-732. DOI 10.1007/s10600-021-03460-5 (02.00.00.№1).
2. Расулова Х.А., Абраева З.Ч., Тургунов К.К., Ташходжаев Б. Исследование корней растения *Dictamnus angustifolius*. Строение фуранохинолинового алкалоида ангуцина // Химия в интересах устойчивого развития, 2021. - Т. 29. – С. 484–487. DOI: 10.15372/KhUR2021324
3. Rasulova Kh.A., Bobakulov Kh.M., Abraeva Z.Ch., Abdullaev N.D. Perfirine, a new alkaloid from the plant *Haplophyllum perforatum* // Chemistry of Natural Compounds. – Springer. USA. 2022.-Vol. 58, №5.- P. 892-894. DOI 10.1007/s10600-022-03823-6 (02.00.00.№1).
4. Абраева З.Ч., Расулова Х.А., Терентьева Е.О., Хамидова У.Б., Азимова Ш.С. Компоненты из растения *Ruta graveolens* и их цитотоксическая активность // Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари. 2022. - №4. – С. 42-47 (02.00.00.№8).

II бўлим (II часть, II part)

5. Abraeva Z.Ch., Rasulova Kh.A. Angustinine a new alkaloid from plant *Dictamnus angustifolius* // XIII International Symposium on the Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds, Oktober 16-19, 2019, Shanghai, P. 46.
6. Abraeva Z.Ch., Rasulova Kh.A., Turgunov K.K. Components from *Ruta graveolens* // XIII International Symposium on the Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds, Oktober 16-19, 2019, Shanghai, P. 47.
7. Rasulova Kh.A., Abraeva Z.Ch., Turgunov K.K. Structure of the new alkaloid of Cholidine // XIII International Symposium on the Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds, Oktober 16-19, 2019, Shanghai, P. 185.
8. Абраева З.Ч., Расулова Х.А. Алкалоиды надземной части *Ruta graveolens* // “Биоорганик кимё фани муаммолари” IX Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. Наманган, 26-27 апрель, 2019 й., 178-179 б.
9. Abraeva Z.Ch., Rasulova Kh.A., Turgunov K.K. // Components from *Ruta graveolens*. The structure of new alkaloid dihydroflindersine //14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Oktober 7-8, 2021, Tashkent, Uzbekistan, P. 296.
10. Абраева З.Ч., Расулова Х.А. Алкалоиды надземной части *Ruta graveolens* // “Жасларды қоллап-қуўатлаў ҳәм халықтың денсаўлығын

беккемлеў жылы” хэм де “21-февраль Халықаралық ана тили күни” мүнәсибети менен, “Үзликсиз билимлендириў системасында аралықтан оқытыўдың интеграциясы” атамасында өткерилетуғын Халықаралық илимий-теориялық конференция. Қороқолпоғистон, 2021й, 251 б.

11. Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш., Ботиров Р.А., Мирзаев Ю.Р., Саноев А.И., Расулова Х.А., Абраева З.Ч., Саноев З.И. Антидепрессант таъсирга эга дори воситасини олиш усули. Патентга талабнома ЎзР 29.11.2021 йилдаги № IAP20210583 - сон.