

**TERMIZ DAVLAT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/31.01.2023.K/T.78.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

TERMIZ DAVLAT UNIVERSITETI

ATAMURATOVA DILOROM MAMATMUMINOVNA

**COLCHICUM KESSELRINGII O'SIMLIGI TARKIBIDAN
KOLXAMINNI AJRATIB OLISH TEXNOLOGIYASINI
TAKOMILLASHTIRISH VA UNING HOSILALARI SINTEZI**

02.00.14 – Organik moddalar va ular asosidagi materiallar texnologiyasi

**TEXNIKA FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTASIYASI AVTOREFERATI**

Termiz - 2024

Texnika fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mundarijasi
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
техническим наукам

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on technical sciences

Atamuratova Dilorom Mamatmuminovna

Colchicum Kesselringi o‘simligi tarkibidan
kolxaminni ajratib olish texnologiyasini
takomillashtirish va uning hosilalari sintezi.....3

Атамуратова Дилором Маматмуминовна

Совершенствование технологии извлечения
колхамина из растения Colchicum Kesselringii
и синтеза его производных..... 21

Atamuratova Dilorom Mamatmuminovna

Improvement of colchamine extraction
technology from Colchicum Kesselringii
plant and synthesis of its derivatives.....39

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

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

**TERMIZ DAVLAT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/31.01.2023.K/T.78.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

TERMIZ DAVLAT UNIVERSITETI

ATAMURATOVA DILOROM MAMATMUMINOVNA

**COLCHICUM KESSELRINGII O'SIMLIGI TARKIBIDAN
KOLXAMINNI AJRATIB OLISH TEXNOLOGIYASINI
TAKOMILLASHTIRISH VA UNING HOSILALARI SINTEZI**

02.00.14 – Organik moddalar va ular asosidagi materiallar texnologiyasi

**TEXNIKA FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTASIYASI AVTOREFERATI**

Termiz - 2024

Texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2024.4.PhD/T5002 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Termiz davlat universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uchta tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasida (www.tersu.uz) va «ZiyoNET» axborot ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Alikulov Rustam Valiyevich
kimyo fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Kamolov Luqmon Sirojiddinovich
kimyo fanlari doktori, dotsent

Bozorov Lutfulla Ubaydullayevich
texnika fanlari bo'yicha falsafa doktori, dotsent

Yetakchi tashkilot:

Buxoro davlat universiteti

Dissertatsiya himoyasi Termiz davlat universiteti huzuridagi DSc.03/31.01.2023.K/T.78.01. raqamli ilmiy kengashning «20» XII 2024 yil soat 11⁰⁰ dagi majlisida bo'lib o'tadi. Manzil: 190111, Termiz shahri, Barkamol avlod ko'chasi, 43 uy. Tel.: (+99876) 221-74-55, faks: (+99876) 221-71-17, e-mail:termizdu@umail.uz

Dissertatsiya bilan Termiz davlat universitetining Axborot resurs markazida tanishish mumkin (№269 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 190111, Termiz shahri, Barkamol avlod ko'chasi, 43 uy. Tel.: (+99876) 221-74-55, faks: (+99876) 221-71-17, e-mail:termizdu@umail.uz

Dissertatsiya avtoreferati 2024 yil «7» XII kuni tarqatildi.
(2024 yil «7» XII dagi 15- raqamli reyestr bayonnomasi).



I.A.Umbarov
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy
kengash raisi, t.f.d., prof.

Sh.A.Kasimov
Ilmiy darajalar beruvchi
ilmiy kengash ilmiy kotibi, k.f.d., prof.

R.V.Alikulov
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy
kengash qoshidagi ilmiy seminar
raisi, k.f.d., prof.

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Bugungi kunda dunyoda organik sintez va tibbiyotda o‘simliklar tarkibida uchraydigan biofaol moddalar – alkaloidlar asosida yaratilgan dorivor vositalar turli kasalliklarni davolashda keng qo‘llanilmoqda. Alkaloidlar insoniyat foydalangan eng qadimgi dorivor moddalar bo‘lib, hozirda yer yuzi aholisining bu moddalarga bo‘lgan talab va ehtiyoji ortib bormoqda. Shuni e‘tiborga olgan holda, respublikamiz ichki bozorida mahalliy xom ashyolardan olinadigan va samaradorligi import mahsulotlardan qolishmaydigan yangi dori vositalarini yaratish, ishlab chiqarish hamda fan va tibbiyotga joriy etish muhim ahamiyat kasb etadi.

Jahonda Colchicum oilasi Colchicum turkumiga kiruvchi o‘simliklardan turli xil biologik faollikka ega bo‘lgan birikmalar - alkaloidlar ajratib olish bo‘yicha ilmiy-tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada, alkaloidlarning antioksidantlik, antibakteriallik kabi muhim xossalarni aniqlash, o‘simlik alkaloidlaridan fiziologik faol, samaradorligi yuqori bo‘lgan yangi hosilalarni olish va zamonaviy takomillashgan texnologiyalar asosida ishlab chiqarish, Colchicum turkumiga kiruvchi Colchicum Kesselringii o‘simligi tarkibidagi alkaloidlarni ajratib olish, ulardan eng muhimi bo‘lgan kolxamin va kolxitsindir asosida olingan qimmatbaho dori preparatlarni tibbiyotda saraton kasalliklarini davolashda qo‘llash, ularning yangi xosilalarini sintez qilish, sanoatda olish texnologiyasini takomillashtirishga alohida e‘tibor qaratilmoqda.

Mamlakatimizda kimyo va farmasevtika sanoatini rivojlantirish maqsadida, o‘simliklar tarkibidan biologik faol moddalar ajratib olish, ular asosida zaharlilik darajasi kam bo‘lgan yangi vosilalarni sintez qilish, olingan sintez mahsulotlaridan samaradorligi yuqori bo‘lgan dorivor preparatlar tayyorlash va qo‘llash bo‘yicha keng ko‘lamli tadbirlar amalga oshirilmoqda. “Yangi O‘zbekistonning 2022–2026-yillardagi taraqqiyot strategiyasi”da¹ iqtisodiyotni rivojlantirish ustuvor yo‘nalishlari belgilangan hamda mahalliy xomashyo resurslarini chuqur qayta ishlash asosida, yuqori qo‘shilgan qiymatli tayyor mahsulot turlarini ko‘paytirish, sifat jihatdan yangi mahsulot va texnologiya turlarini o‘zlashtirish masalalari alohida belgilab qo‘yilgan. Bu borada, jumladan, mahalliy xomashyolar asosida xorijdan import qilinayotgan o‘sma kasalliklarini davolashda ishlatiladigan tibbiy preparatlar uchun Colchicum turkumiga kiruvchi mahalliy Colchicum Kesselringii o‘simligi tarkibidagi kolxamin alkaloidini toza holda ajratib olish texnologiyasini takomillashtirish muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 23-avgustdagi PQ-3236-sonli “2017-2021-yillarda kimyo sanoatini rivojlantirish dasturi to‘g‘risida”gi, 2017-yil 29-avgustdagi PQ-3246 “Kimyo sanoati tashkilotlarining eksport-import faoliyatini takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi va 2018 yil 25 oktyabrdagi PQ-3983-sonli “O‘zbekiston Respublikasida kimyo sanoatini jadal rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi, 2020-yil 12-avgustdagi PQ-4805-son “Kimyo va

¹ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-sonli “2022-2026 yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi Farmoni

biologiya yo‘nalishlarida uzluksiz ta’lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora-tadbirlari to‘grisida”gi qarorlari, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son “2022-2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning Taraqqiyot strategiyasi to‘grisida”gi Farmoni, hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me‘yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya tadqiqoti natijalari muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining “VII. Kimyoviy texnologiya va nanotexnologiyalar” ustuvor yo‘nalishiga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. O‘simlik xom ashyosidan alkaloid tarkibli dori vositalarini yaratish bilan bogliq bo‘lgan nazariy va amaliy izlanishlar – alkaloidlarni o‘simlik xom ashyosidan ajratib olish, ularni kimyoviy tadqiq qilish, olingan moddalarning farmakologik va toksikologik xususiyatlarini o‘rganish, biologik faolligi yuqori bo‘lgan moddalar asosida farmatsevtika va tibbiyot sohasidagi talablarga mos keladigan yangi dori vositalarini yaratish, ularni sifat va miqdoriy tahlil qilish hamda ishlab chiqarish texnologiyalarini yaratish ustida Osako universiteti (Yaponiya), Pekin an‘anaviy Xitoy tibbiyot Universiteti, “KRKA” farmatsevtika kompaniyasi, Adana universiteti (Turkiya) larida tadqiqotlar olib borilgan. Tadqiqotchi olimlardan Emeritus Geoffreu, A. Cordell., Robert Francis Raffauf, Tadhg P., Begleu (AQSH), Misheal Wink (Germaniya), Margaret F., Roberts (Angliya), Shinji Funayama (Yaponiya), Gui-Qiu Han, Ya-Yan, Jin-Jiun Lu (Xitoy), Bhakuni D.S. (Xindiston), Peter R, Cheeke (Kanada), Tadeusz Aniszewski (Finlandiya) Ahmed M.J., Al- Snafi A.E., Ana M.L., Chaudhuri R.K., Yamamoto K., Kimura Y., Shibata K., Hu W, Minagawa K, Hasumi K., Dekorne J., Ghoshal S., Hong Y., H.Y. Hu., Jia, A.L., X.Q. Ding, D.L., Pansuksan, K., Piluzza, G., Sagir, C., Z.A. Everest., Sodiqov A.S., Kwangho Song, Jae-Hyeon Oh, Anne-Christin Warskulat va boshqalar o‘simliklardan olingan alkaloidlarni tuzilishini, kimyoviy o‘zgarishlarini zamonaviy fizik-kimyoviy tadqiqot usullarni qo‘llash orqali, shuningdek yangi biologik faol birikmalar asosida dorivor preparatlarni olish texnologiyasini ishlab chiqish bo‘yicha ilmiy izlanishlar olib borishgan.

Rossiyada A.R.Orexov rahbarligida alkaloidlar sohasida katta ilmiy tadqiqot ishlari amalga oshirilgan. A.Butlerov, A.N.Shatskiy, A.E.Chichibabin, G.P.Menshikov, R.A.Konovalova, N.A.Preobrajenskiy, N.A. Izmaylov, B.A.Bikov, M.S.Yunusov, S.A.Minina kabi olimlar alkaloidlar sohasini rivojlanishiga katta hissa qo‘shdilar

O‘zbekiston olimlari akademik S.Y.Yunusov O‘zbekistonda birinchilardan bo‘lib alkaloidlarni tadqiq qilish bo‘yicha ilmiy izlanishlarni olib borgan. O.S.Sodiqov, S.I.Iskandarov, G.P.Sidyakin, P.X.Aslanov, R.Sh.Shakirov, S.F.Aripova, A.A.Ibragimov, M.K.Yusupov, R.V.Alikulov kabi olimlar mamlakatimiz mahalliy florasida o‘sadigan yuzlab o‘simliklardan yuzlab alkaloidlar ajratib olgan va ularning tuzilishlarini aniqlagan.

Dissertatsiya mavzusining tadqiqot bajarilayotgan oliy ta’lim muassasasining ilmiy - tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti

Termiz davlat universiteti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining F-7-29-sonli “Markaziy Osiyoda o‘sadigan Colchicum o‘simliklari alkaloidlari va ularning tadqiqoti” (2012-2016) mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishi doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi Colchicum Kesselringii o‘simligi tarkibidan kolxaminni ajratib olish, olingan kolxamin asosida uning yangi hosilalarini sintez qilish va ishlab chiqarish texnologiyasini takomillashtirishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

O‘zbekistonning janubiy hududi va Tojikistonning Xisor tog tizmalarida o‘sadigan Colchicum kesselringii o‘simliklari tarkibidagi alkaloidlarni aniqlash va ularni o‘simlik tarkibidan ajratish;

turli hududda o‘suvchi Colchicum Kesselringii o‘simligidan ajratib olingan alkaloidlarning sifat va miqdorini aniqlash va taqqoslash;

Colchicum Kesselringii o‘simligi ekstraktidan kolxaminni ajratib olishning yangi usulini ishlab chiqish va uning biologik faolligini o‘rganish;

ajratib olingan kolxaminning yangi hosilalarini sintez qilish;

Kolxamin va uning yangi hosilalarini sanoat miqyosida ishlab chiqarish texnologiyasini takomillashtirish.

Tadqiqotning ob‘yekti sifatida Colchicum Kesselringii o‘simligi xomashyosi, kolxamin, xloroform, dietil efir, sirka kislota, xlorid kislota, ammiak olingan.

Tadqiqotning predmeti Colchicum Kesselringii o‘simligidan alkaloidlarni ekstraksiya qilish va ajratish, individual ajratib olingan kolxamindan yangi hosilalarini sintez qilish jarayonlari texnologiyasi bo‘yicha tadqiqotlar hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqotda zamonaviy fizik - kimyoviy tahlil (infraqizil spektroskopiya (IQ), PMR-spektroskopiyasi, xromatografiya analizi) usullaridan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

Surxondaryo viloyati va Hisor tog‘ tizmalarida o‘sadigan Colchicum Kesselringii o‘simligidan alkaloidlar fraksiyasi ajratib olingan va olingan alkaloidlarning miqdori geografik o‘sish hududiga qarab farq qilishi aniqlangan;

Colchicum Kesselringii o‘simligidan alkaloidlarni 5-7% li sirka kislotasi eritmasi yordamida selektiv ajratib olish samarali natija berishi aniqlangan;

Kolxaminning metakril kislotaning propargil efiri bilan reaksiyasi natijasida metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il), α -fenil- β -sian akril kislotaning propargil efiri bilan reaksiyasi natijasida α -Fenil- β -sianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il), metakril kislotaning dimetiletinilkarbinol efiri bilan reaksiyasi natijasida metakril kislotaning 4-(Kolxamino-N/1,1-dimetilbutin-2-il) efirlari hamda dimetiletinilkarbinol bilan reaksiyasi natijasida 4-(Kolxamino-N/2'-metil-5'-propin-1) piridin sintez qilingan;

kolxamindan metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il), α -Fenil- β -sianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il), metakril kislotaning 4-(Kolxamino-N/1,1-dimetilbutin-2-il) efirlari hamda 4-(Kolxamino-N/2'-metil-5'-propin-1) piridin sintez qilishning optimal sharoitlari aniqlangan;

kolxamindan sintez qilingan metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il), α -Fenil- β -sianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il), metakril kislotaning 4-(Kolxamino-N/1,1-dimetilbutin-2-il) efirlari hamda 4-(Kolxamino-N/2'-metil-5'-

propin-1) piridin tarkibiy qismi IQ, PMR-spektroskopiya usullari yordamida aniqlangan;

Colchicum Kesselringii o'simligidan alkaloidlar aralashmasini va ulardan kolxaminni ajratib olishning yaxlit texnologiyasi ishlab chiqilgan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quydagilardan iborat:

Colchicum Kesselringii o'simligi tarkibidan kolxaminni ajratib olishning takomillashgan usuli ishlab chiqilgan;

Oshqozon, qizilo'ngach hamda teri rakiga qarshi yuqori faollik xususiyatga ega bo'lgan kolxamin, aminokolxamin va propargil spirti bilan kam zaharli hosilalari olingan;

metakril kislotaning uchbog tutgan spirtlar bilan hosil qilgan efirlari yordamida nisbatan yumshoqroq sharoitlarda organik sintez va tibbiyot amaliyoti uchun muxim bo'lgan xosilalari olingan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati ishonchliligi tadqiqotning zamonaviy usullaridan foydalanilganligi (infraqizil spektroskopiya (IQ), PMR-spektroskopiya, xromatografiya analizi) va eksperimental materiallarining katta hajmda olinganligi hamda joriy etish bo'yicha olingan dalolatnoma sinovlar bilan tasdiqlangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, Colchicum Kesselringii o'simligidan kolxaminni ajratib olish va yangi hosilalarini sintez qilish, alkaloid va ularning hosilalarini IQ-, PMR- spektrlarini o'rganish natijasida tuzilishdagi umumiylik va alohidaliklarning borligi, tadqiqotlar davomida o'tkazilgan reaksiyalar, ularning mexanizmlari nazariy organik kimyo, tropolon alkaloidlari, ularning uchbog' tutgan analoglarini o'rganish bilan izohlanadi.

Kolxamin va ularning hosilalarini sintez qilish amaliy ahamiyatga ega reaksiya mahsulotlarini olishning samarali usullarini ishlab chiqishga, olingan birikmalar orasida aniqlangan teri, oshqozon hamda qizilo'ngach rakiga qarshi faolliklari yuqori bo'lgan moddalar asosida o'sma kasalliklariga qarshi preparatlar olishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Colchicum Kesselringii o'simligi tarkibidan alkaloidlar yig'indisini ajratish, olingan alkaloidlar yigindisidan kolxaminni individual ajratib olish texnologiyasini takomillashtirish va uning hosilalarini sintez qilish bo'yicha olingan natijalar asosida:

Colchicum Kesselringii o'simligidan alkaloidlar yig'indisini ajratib olish texnologiyasi M.Ch.J "NOVA PHARM" qo'shma korxonasida amaliyotga joriy qilingan ("NOVA PHARM" qo'shma korxonasi M.Ch.J ning 2023 yil 06 noyabrdagi 77-sonli ma'lumotnomasi). Natijada, Colchicum Kesselringii o'simligidan alkaloidlar yig'indisini ajratib olishning sirka kislotali usuli yuqori unum bilan ajratib olish imkonini bergan;

Markaziy Osiyoda o'sadigan Loladoshlar oilasiga kiruvchi Colchicum Kesselringii o'simligidan Kolxaminni ajratib olish texnologiyasi "NOVA PHARM" M.Ch.J qo'shma korxonasida amaliyotga joriy etilgan ("NOVA PHARM" M.Ch.J qo'shma korxonasining 2023 yil, 06 noyabrdagi 77-sonli ma'lumotnomasi).

Natijada, o‘simlikdan alkaloidlarni ajratib olish usuli ishlab chiqarishda foydalanish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatyasi. Tadqiqot natijalari 4 ta respublika va 1 ta xalqaro miqyosda bo‘lib o‘tgan ilmiy konferensiyalarda ma‘ruza qilingan va muhokamadan o‘tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e‘lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 16 ta ilmiy ishlar chop etilgan, shulardan, O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 11 ta, shu jumladan, 1 tasi respublika va 10 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, to‘rtta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati va ilovadan iborat bo‘lib, jami 114 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida tadqiqotning dolzarbligi va zarurati asoslangan, maqsad va vazifalar, tadqiqot ob‘ektlari va predmetlari berilgan, tadqiqotning O‘zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo‘nalishlariga mosligi ko‘rsatilgan, uning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchliligi asoslangan, nazariy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarining amaliyotga joriy etish istiqbollari bo‘yicha xulosa qilingan hamda chop etilgan ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi bo‘yicha ma‘lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiya ishining **“O‘simliklar tarkibidagi alkaloidlar va ularni ajratib olish texnologiyalarini takomillashtirishning asosiy mezonlari”** deb nomlangan birinchi bobida o‘simlik tarkibidagi alkaloidlarni aniqlash, ajratib olish va ularning farmokologik xususiyatlarini o‘rganishga doir olimlar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar tahlil qilingan. Biologik faol moddalar - alkaloidlarning o‘simlik xom ashyosidan ajratib olish texnologiyalarini takomillashtirish istiqbollari keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Colchikum Kesselringii o‘simligi alkaloidlari tadqiqoti”** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot uchun tanlangan ob‘ektlar, tadqiqot usullari hamda qo‘llanilgan asbob va uskunalar, o‘simlik xom ashyosidan ekstraksiya qilish orqali kolxaminni ajratish usullari keltirilgan.

Dissertatsiya ishining **“Kolxamin hosilalarining olinish”** deb nomlangan uchinchi bobida kolxaminning atsetilen bog‘li murakkab efirlar va karbinollar bilan yangi hosilalari sintezi, kolxaminning yangi hosilalari sinteziga ta’sir etuvchi omillar, kolxamin hosilalari asosida yaratildan dorivor preparatlar va ularning tibbiyotda qo‘llanilishi bo‘yicha tahlil natijalari keltirilgan.

Jarayon quyidagi tartibda olib borildi. Dastlab, Colchikum Kesselringii o‘simligining yer usti qismlari va ildizpoyalari biologik faol moddalar yuqori konsentratsiyada bo‘lgan davrda, ya’ni gullash va meva berish davrida yig‘ib olindi. O‘simlik xomashyosi salqin joyda, 22°C xona haroratida quritilib, saqlandi. Quritilgan o‘simlik xom ashyosi mahsus tegirmonda 1-3mm gacha maydalanib, 200g o‘lchab olinib ekstraktorga joylandi va ustiga 7% li sirka kislotasining 1 litri solinib, xar 24 soatda 3 marta ekstraksiya qilindi. Natijada 2,6 litr ekstrakt olindi.

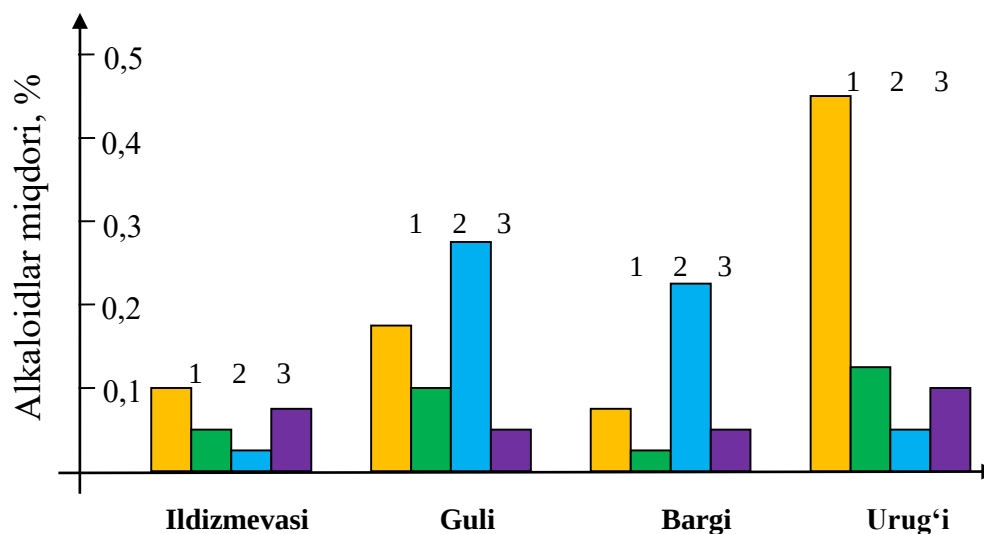
Keyin kislotali aralashma xlorid kislotaning 1:1 nisbatli eritmasi yordamida pH=1ga keltirildi, avval efir, so'ng xloroform bilan ekstraktsiya qilindi. Xloroformli qismi haydalib, undan individual kolxamin ajratib olindi. Ushbu jarayonda sof kolxamin kristallari hosil bo'ldi. Kolxamindan hosilalar sintez qilish jarayonida uning molekulyar tuzilishi turli kimyoviy reagentlar bilan o'zgartirildi.

Turli hududlarda (Surxondaryo viloyati va Xisor tog tizmalari) o'sgan Colchicum Kesselringii o'simliklardan ajratib olingan alkaloidlar fraksiyasi miqdori aniqlangan va olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

Qumqo'rg'on tumanida va Hisor hududida o'sadigan Colchicum Kesselringii o'simligining 1 kg miqdoridan ajratilgan alkaloidlar miqdori

Qumqo'rg'on tumanida o'sadigan Colchicum kesselringii o'simligining 1 kg miqdordan ajratilgan alkaloidlar miqdori:		Hisor hududida o'sadigan 1 kg miqdordagi Colchicum kesselringii o'simligidan ajratilgan alkaloidlar miqdori:	
Neytral alkaloidlar	2,1 g. (0,21%)	Neytral alkaloidlar	2,0 g. (0,20%)
Fenolli alkaloidlar	0,3 g. (0,03%)	Fenolli alkaloidlar	0,3 g. (0,03%)
Kislota xarakterli alkaloidlar	0,5 g. (0,05%)	Kislota xarakterli alkaloidlar	0,5 g. (0,05%)
Ishqorda erimaydigan asoslar	2,8 g. (0,28%)	Ishqorda erimaydigan asoslar	2,7 g. (0,27%)
Fenol-asosli alkaloidlar	1,7 g. (0,17%)	Fenol-asosli alkaloidlar	1,6 g. (0,16%)
Alkaloidlar yig'indisi	7,4 g. (0,74%)	Alkaloidlar yig'indisi	7,1 g. (0,71%)

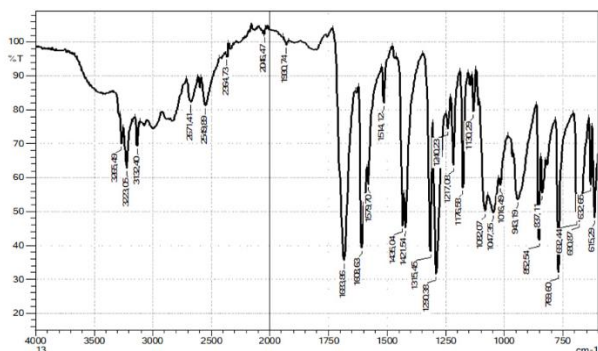


1-rasm. Alkaloidlarning Colchicum kesselringii turli qismlarida tarqalish miqdori: 1) kolxitsin, 2) 3-demetilkolxitsin, 3) 2-demetilkolxitsin, 4) kolxamin

Colchicum Kesselringii o'simligining turli organlarida alkaloidlar miqdori o'rganilgan va 1-rasmida keltirilgan.

Kolxaminning molekulyar tuzilishini aniqlash. Kolxamin molekulasiining IQ-spektroskopik tahlili natijalari quyidagilarni ko'rsatdi:

3223,05 cm^{-1} va 1579,70 cm^{-1} sohalarida N-H guruhiga tegishli v hamda δ tebranishlar hosil bo'lgan. 3266,49 cm^{-1} va 1514,12 cm^{-1} sohalarida O-H guruhiga



2-rasm. Kolxamin alkaloidining IQ-spektri tahlili natijalari

tegishli oʻrtacha intensivlikka ega boʻlgan ν hamda δ tebranishlar namayon boʻlgan. xalqadagi C-H guruhiga tegishli ν hamda δ tebranishlar $3132,40 \text{ sm}^{-1}$ - $1435,04 \text{ sm}^{-1}$ sohalarda kuchsiz intensive choʻqqilar hosil qilgan. sp^3 gibridlangan C-H guruhiga tegishli ν hamda δ tebranishlar $2998,41 \text{ sm}^{-1}$ – $1421,54 \text{ sm}^{-1}$ sohada hosil boʻlgan.

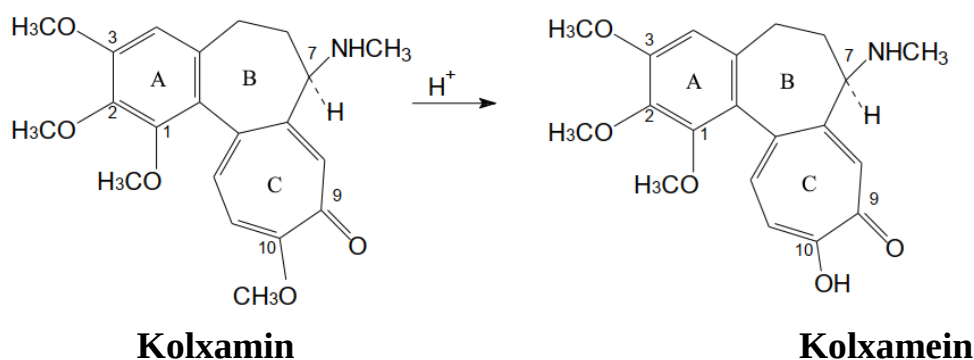
2-jadval

Kolxaminning PMR spektri

T/r	Kimyoviy siljish (δ , m.u.)	Proton turi	Bogʻlanish turi
1	2.20	3H, singlet (N-CH ₃)	Azotga birikkan metil guruhi (N-CH ₃).
2	3.34	singlet (N-CH ₃)	azotga birikkan metil guruhi (N-CH ₃).
3	3.58	3H, singlet (1-OCH ₃)	Birinchi holatdagi metoksi guruhi (OCH ₃).
4	3.82-3.85	3 x OCH ₃ , singlet	Uchta metoksi guruhi (OCH ₃)
5	3.96	3H, singlet (CH ₃)	Metil guruhi (CH ₃).
6	4.70	OCH ₃	metoksi guruhi (OCH ₃).
7	6.48	H-4	Aromatik halqadagi toʻrtinchi holatdagi proton (H-4).
8	7.38-7.56	H-4, H-II, fenil radikali	Aromatik halqadagi protonlar (fenil radikali).
9	7.80-8.00	H-8, H-12, fenil radikali	Aromatik halqadagi protonlar (fenil radikali).
10	8.16	Metil protonlari, nitrilga geminal	Nitril guruhga yaqin joylashgan metil protonlari.

Kolxaminning hosilalari. Kolxamin tuzilishining asosini aromatik halqa A, aminlangan siklogeptadien halqa B va tropolon halqa S dan tashkil topgan kondensirlangan trisiklik yadro tashkil etadi. Kolxaminning ayrim hosilalarini olish, ayniqsa kolxaminning atsetilen bogʻli murakkab efirlari, shuningdek kolxaminning asetilen bogʻli karbinollar bilan birikmalari sintezi usullarini oʻrganish va yangi hosilalarini yaratish muhim tadqiqotlardan biridir.

Kolxamin turli funksional guruhlariga uchta kondensirlangan yadrodan tashkil topgan: birinchi A yadro 1-,2-,3-holatlarda metoksil guruhlari mavjud boʻlgan aromatik yadro; B siklogeptadien yadro 7-holatida esa metillangan aminoguruh mavjud; S halqa aromatik yetti aʼzoli va 9-holatda karbonil, hamda 10-holatda metoksil guruhi tutuvchi yadro. Koʻplab oʻsmaga qarshi faollikka ega kimyoviy birikmalar orasida tropolon alkaloidlariga katta eʼtibor qaratilmoqda. Ushbu qator birikmalar orasidan kamroq toksik xususiyatga ega boʻlgan kolxaminning koʻplab hosilalari sintez qilingan.



Kolxaminning propargil spirt bilan yangi hosilalari sintez jarayoni kimyoviy reaksiyalarga asoslangan bo'lib, uning laboratoriya sharoitida amalga oshirilishi sintezning aniq raqamlar va reagentlar bilan ishlashni talab qiladi. Ushbu jarayon yangi hosilalarni sintez qilish va ularning kimyoviy xossalarini o'rganish orqali amalga oshiriladi. Sintez jarayoni quyidagi aniq bosqichlar va miqdorlar asosida o'tkaziladi.

Tajriba uchun 500 mg sof kolxamin olinadi. Kolxaminni sintez jarayoniga tayyorlash uchun tozalangan kolxamin mahsuloti olinadi. 25 ml dimetilsulfoksid (DMSO) yoki etanol erituvchisi sifatida qo'llaniladi. DMSO yoki etanol kolxaminni eritib, propargil spirt bilan reaksiyaga kirishishga tayyorlaydi.

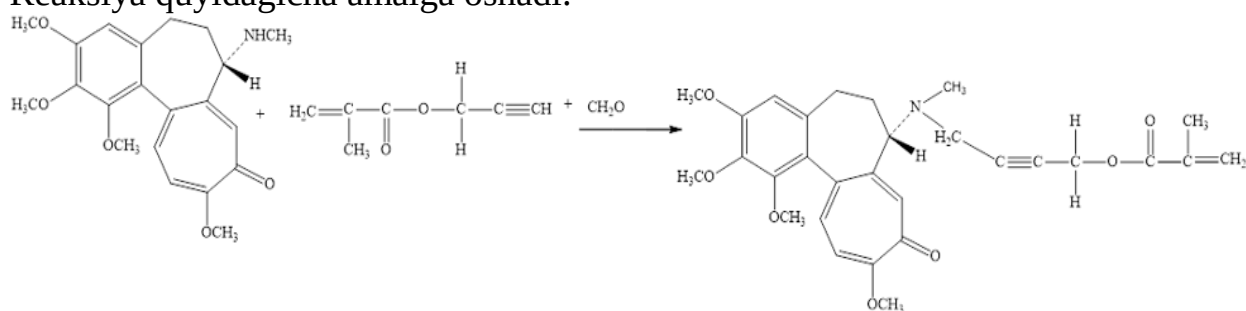
Kolxamin eritma holiga kelguncha magnit aralashtirgich yordamida 30 daqiqa davomida 25°C haroratda aralashtiriladi. Eritmaga 5 mmol (0,3 ml) propargil spirt qo'shiladi. Propargil spirt alkin bog'laridan tashkil topgan birikma bo'lib, u kolxamin bilan kimyoviy o'zaro ta'sirga kirishadi. Propargil spirt va kolxamin o'rtasidagi reaksiyani boshlash uchun aralashma 10-12 soat davomida 30-35°C haroratda doimiy ravishda aralashtiriladi. Haroratni barqaror saqlash orqali reaksiya samaradorligi oshiriladi va ortiqcha reaksiyalarning oldi olinadi.

Reaksiya davomida katalizator sifatida CuCl (formaldegid, gidroksinon) qo'shiladi. Bu katalizator propargil spirtning kolxamin bilan reaksiyasini tezlashtiradi va optimal kimyoviy sharoit yaratadi. Eritmaga CuCl eritmasi qo'shiladi va reaksiyaning pH darajasi 8-9 oralig'ida saqlanadi. Bu sharoitlar propargil spirtning kolxamin bilan optimal bog'lanishini ta'minlaydi. Reaksiya tugagach, hosil bo'lgan mahsulotni ajratish uchun eritmaga 50 ml xloroform qo'shiladi. Bu jarayon mahsulotni boshqa komponentlardan ajratishga yordam beradi.

Olingan mahsulot distillangan suv va xloroform bilan yuvildi, bu mahsulotning qolgan reaktivlar va aralashmalardan tozalanishini ta'minlaydi. Suvli fraksiyalar uch marta yuviladi va ajratiladi. Reaksiya mahsulotlarini tozalash uchun kolonkali xromatografiyasi usuli qo'llaniladi. Ushbu usul yordamida propargil spirti bilan sintez qilingan yangi hosilalarni boshqa aralashmalardan ajratish va ularning sof holatini olish amalga oshiriladi.

Kolxaminning atsetilen bog'li murakkab efirlar bilan yangi hosilalari sintezi. Kolxaminning propargil spirt bilan reaksiyasi. Reaksiya natijasida, 4-(Kolxamino-N-1-butin-2-il) karbinol hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha amalga oshadi:

1. Kolxaminning metakril kislotaning propargil efiri (1) bilan reaksiyasi. Natijada, metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il) efiri hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha amalga oshadi:

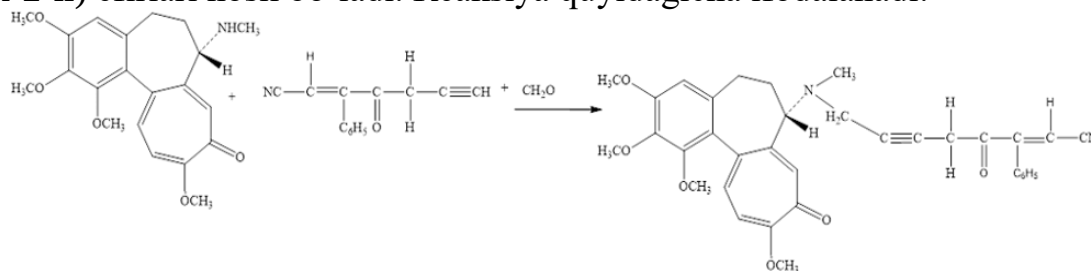


3-jadval

Metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il) efirining IQ-spektr tahlili

T/r	Soha ko'rinadigan chastotalar oralig'i (sm ⁻¹)	Tebranish turi
1	1100 sm ⁻¹	C-O bog'ining tebranishi
2	1250 sm ⁻¹	C-N bog'ining tebranishi
3	1450 sm ⁻¹	CH ₂ /CH ₃ bog'larining tebranishi
4	1640 sm ⁻¹	C=C (qo'sh bog') bog'ining tebranishi
5	1720 sm ⁻¹	C=O (karbonil) bog'ining tebranishi
6	2220 sm ⁻¹	Alkin bog'ining tebranishi
7	2800-3000 sm ⁻¹	C-H (metil va metilen) bog'ining tebranishi
8	3400 sm ⁻¹	O-H bog'ining tebranishi
9	3550 sm ⁻¹	N-H bog'ining tebranishi

2. Kolxaminning α -fenil- β -sian akril kislotaning propargil efiri (2) bilan reaksiyasi. Reaksiya natijasida, α -Fenil- β -tsianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il) efirlari hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha ifodalanadi:

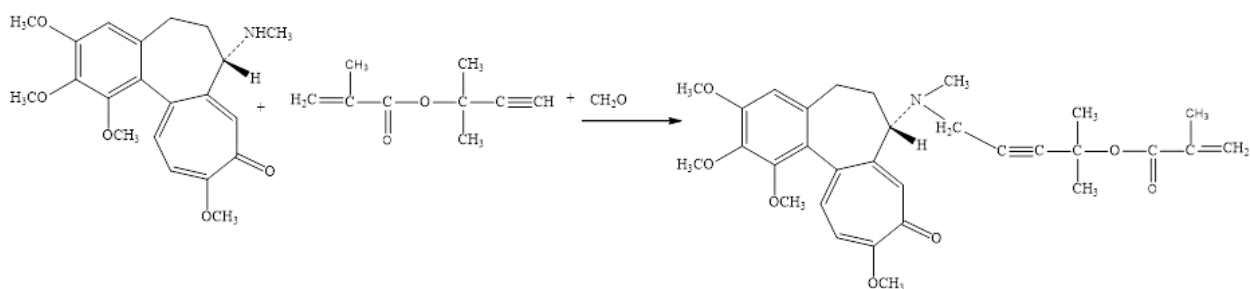


4-jadval

α -Fenil- β -tsianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il) efiri PMR spektri

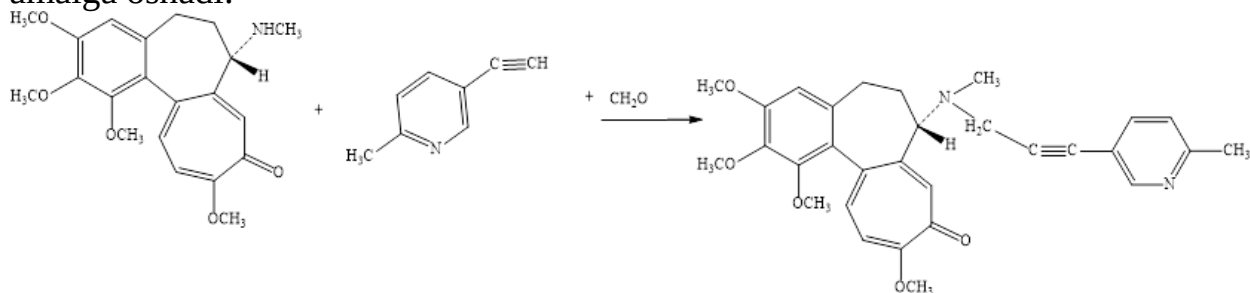
T/r	PMR spektri, m.u.	Bog'lar
1	2.20	Azotga birikkan metil guruhi (N-CH ₃)
2	3.34	Azotga birikkan metil guruhi
3	3.58	metoksi guruh
4	3.82-3.85	Uchta metoksi gurug

3. Kolxaminning metakril kislotaning dimetiletinilkarbinol efiri (3) bilan reaksiyagasi. Reaksiya natijasida, metakril kislotaning 4-(Kolxamino-N/1,1-dimetilbutin-2-il) efirlari hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha amalga oshadi:

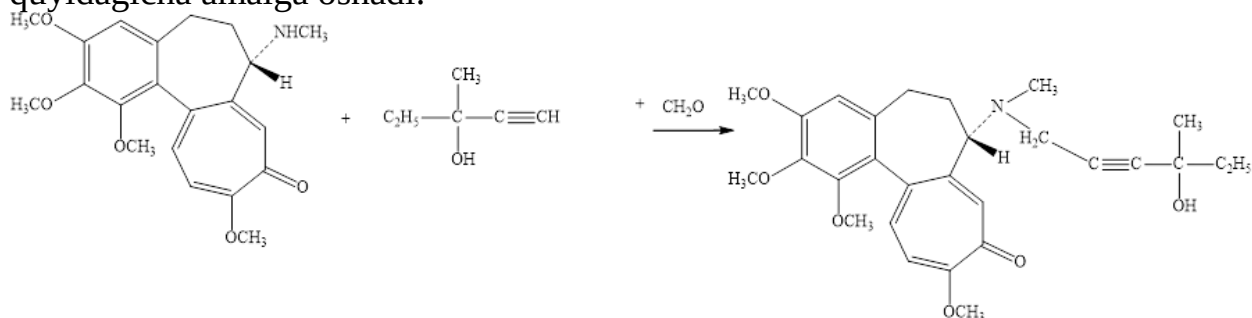


Kolxamining asetilen bog'li karbinollar bilan yangi hosilalari sintezi.

4. Kolxamining dimetiletinilkarbinol (4) bilan reaksiyasi. Reaksiya natijasida, 4-(Kolxamino-N/2'-metil-5'-propin-1) piridin hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha amalga oshadi:

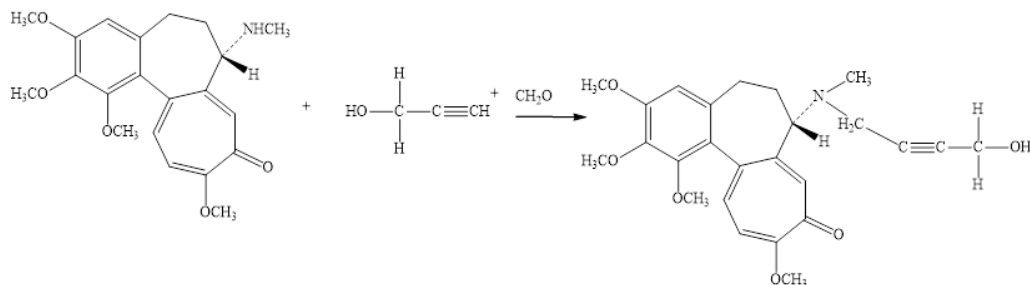


5. Kolxamining Metiletiletinilkarbinol (5) bilan reaksiyasi. Reaksiya natijasida, 4-(Kolxamino-N/1,1-metiletilbutin-2) karbinol hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha amalga oshadi:



Bu reaksiyada α -holatidagi metil va etil guruhlari, shuningdek, etinil guruhlari ishtirokida yangi mahsulot hosil bo'ladi. Reaksiya natijasida hosil bo'lgan mahsulotning IQ va PMR spektrlari asosida funksional guruhlarni va ularning tuzilishini tahlil qilish mumkin.

6. Kolxamining propargil spirt (6) bilan reaksiyasi Reaksiya natijasida, 4-(Kolxamino-N-1-butin-2-il) karbinol hosil bo'ladi. Reaksiya quyidagicha amalga oshadi:



PMR-spektr: 1,26; 1,45; 1,49 (CH_3CH_2), 1,98 (CH_3), 2,16 (N- CH_3), 3,58; 3,85 x 2, 3,80 (3H x 4, cc, 4OCH₃), 5,16 (OH), 6,48 (H-4), 6,94 (H-11), 7,24 (H-12 va H-8) m.u.

Kolxamining propargil spirt bilan reaksiyasi:

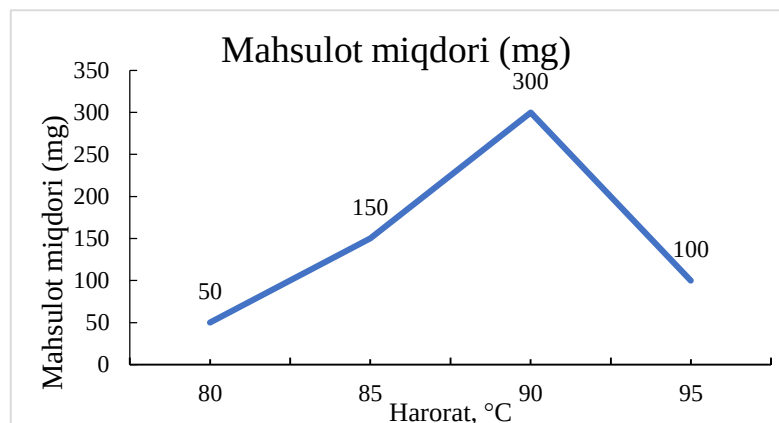
Kolxaminning propargil spirti (6) bilan bo'lgan reaksiyasi natijasida 4-(Kolxamino-N-1-butin-2-il) karbinol hosil bo'ladi. Bu reaksiya ayniqsa kumarinlar va ularning hosilalari bilan bog'liq organik sintez jarayonida muhim ahamiyatga ega.

5-jadval

Kolxaminning atsetilenidlar bilan reaksiyalarining sharoitlari

№	Reagent	Reagentning hisoblangan miqdori, g	Reagentning olingan miqdori, g	Mahsulot unumi, %
1	Metakril kislotaning propargil efiri (1)	0.33	0.50	72
2	α -fenil- β -sian akril kislotaning propargil efiri (2)	0.57	0.70	62
3	Metakril kislotaning dimetiletinilkarbinol efiri (3)	1.20	1.50	38
4	2-metil-5-etinilpiridin (4)	0.91	1.00	92
5	Metiletiletinilkarbinol (5)	0.78	1.00	93
6	Propargil spirt (6)	0.45	0.60	86

Kolxaminning yangi hosilalari sinteziga ta'sir etuvchi omillar. Kolxaminning propargil spirt bilan sintez jarayonida turli omillarning ta'siri tadqiqotning muhim qismini tashkil etadi. Bu jarayonda harorat, pH, reagentlar konsentratsiyasi va reaksiya vaqti kabi omillar sintezning samaradorligi va hosil bo'ladigan yangi birikmalarning miqdori va sifati uchun muhim ahamiyat kasb etadi. Ushbu omillarni laboratoriya sharoitida o'rganish va tajriba orqali tekshirish tajribasi quyidagi bosqichlarda o'tkaziladi:



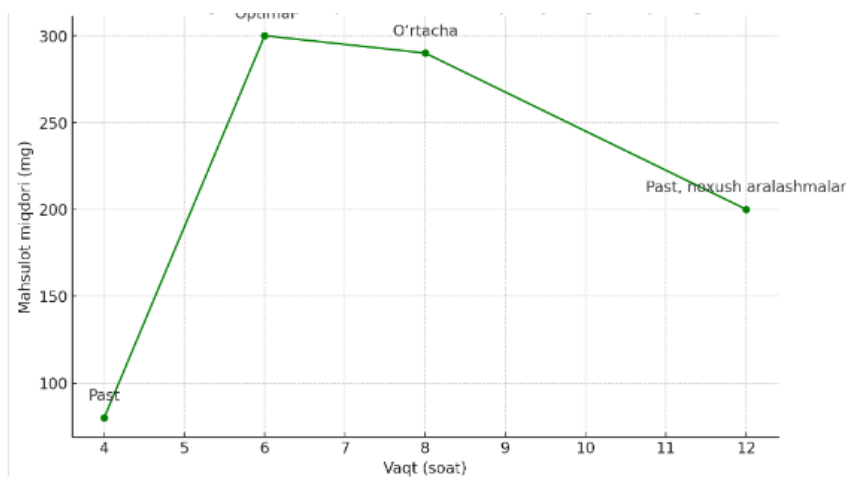
3-rasm. Kolxaminning propargil spirt bilan sintezi jarayonining haroratga bog'liqligi.

Haroratning sintez jarayoniga ta'sirini o'rganish. Kolxamin va propargil spirtning sintez jarayoni turli haroratlarda o'tkaziladi: 80°C, 85°C, 90°C, va 95°C. Har bir tajribada reaksiya davomiyligi 6 soat etib belgilangan.

Kolxaminning propargil spirt bilan yangi hosilalari sintez jarayoniga haroratning ta'siri.

Reaksiya vaqtining ta'sirini o'rganish. Haroratni 90°C darajada ushlab, sintez jarayoni turli vaqt oralig'ida o'tkazildi: 4 soat, 6 soat, 8 soat, va 12 soat.

Kolxaminning propargil spirt bilan yangi hosilalari sintez jarayoniga reaksiya vaqtining ta'siri



4-rasm. Kolxaminning propargil spirt bilan sintez jarayonining vaqtga bog'liqligi

Kolxaminning propargil spirt bilan sintez jarayonida vaqtning ta'sirini ko'rsatuvchi diagramma. Diagrammada vaqt (soat) va mahsulot miqdori (mg) o'rtasidagi bog'liqlik aks ettirilgan.

4 soat davomida mahsulot

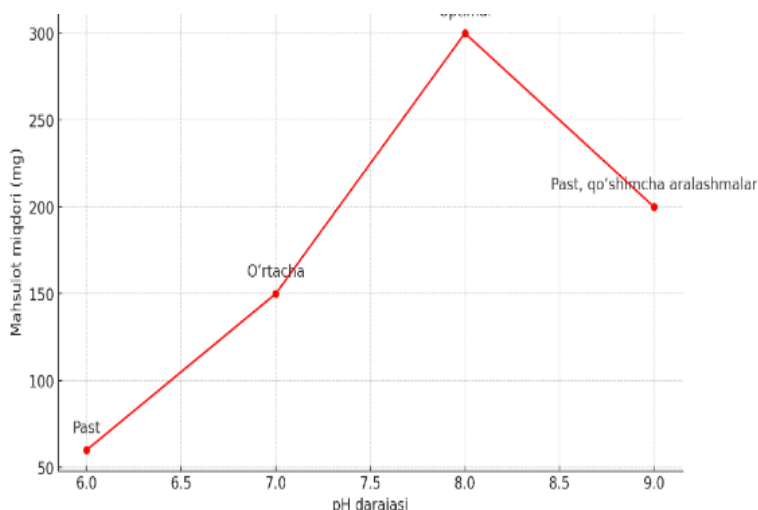
miqdori 80 mg ni tashkil qiladi va mahsulot sifati past bo'ladi.

6 soat optimal vaqt bo'lib, mahsulot miqdori 300 mg ga yetadi, bu vaqtda mahsulot sifati eng yaxshi natija beradi.

8 soat da mahsulot miqdori ozgina kamayib, 290 mg ni tashkil etadi, va sifat o'rtacha darajada bo'ladi.

12 soat davomida mahsulot miqdori 200 mg ga tushib ketadi va noxush aralashmalar hosil bo'ladi, bu esa sifatni pasaytiradi.

Ushbu diagramma sintez jarayonining optimal vaqti 6 soat ekanligini ko'rsatadi, chunki bu vaqtda mahsulot miqdori ham, sifati ham yuqori bo'ladi. Uzoqroq vaqt davom etganda mahsulot miqdori kamayib, sifat ham pasayadi.



5-rasm. Kolxaminning propargil spirt bilan sintez jarayoniga pH darajasining ta'sirini ko'rsatuvchi diagramma

4 soat davomida sintez qisman amalga oshdi, mahsulotning miqdori va sifati yetarli darajada bo'lmadi. **6 soat** davomida mahsulotning miqdori maksimalga yetdi va sifati yuqori bo'ldi. **8 soat** davomida hosil bo'lgan mahsulot miqdori oshmagan, balki ortiqcha qoldiqlar paydo bo'ldi. **12 soat** davomida mahsulotda qo'shimcha aralashmalar ko'payib, mahsulotning sifati pasayib ketdi. Eng samarali reaksiya vaqti **6**

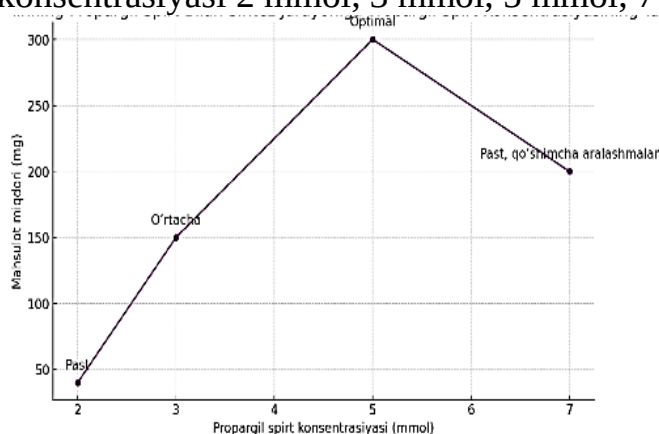
soat deb belgilandi.

pH darajasining sintez jarayoniga ta'sirini o'rganish. Reaksiya aralashmasining pH darajasining mahsulotning sifatiga va sintez jarayonining samaradorligiga ta'sirini o'rganish. Sintez jarayoni turli pH darajalarida o'tkazildi: pH 6, pH 7, pH 8, va pH 9.

pH 9 da mahsulot miqdori 200 mg ga kamayadi, va sifat qo'shimcha aralashmalar tufayli past bo'ladi.

pH 6 da sintez juda sekin kechdi, mahsulot miqdori kam va sifati past bo'ldi. pH 7 da mahsulotning miqdori ortdi, lekin sifat bo'yicha hali ham optimal emas edi. pH 8 da sintez optimal sharoitda kechdi, mahsulotning sifati va miqdori eng yaxshi ko'rsatkichlarga erishdi. pH 9 da mahsulot sifati pasaya boshladi, qo'shimcha mahsulotlar paydo bo'ldi. Reaksiyada pH 8 da eng qulay sharoit deb belgilandi, chunki bu sharoitda sintez samaradorligi eng yuqori darajaga chiqdi.

Reagentlar konsentratsiyasining ta'sirini o'rganish. Propargil spirtning konsentratsiyasi 2 mmol, 3 mmol, 5 mmol, 7 mmol miqdorida qo'llanildi.



6-rasm. Kolxaminning propargil spirt bilan yangi hosilalari sintez jarayoniga propargil spirt konsentratsiyasining ta'siri

jarayonining eng optimal natijasi kuzatiladi, mahsulot miqdori 300 mg bo'lib, sifat eng yuqori darajada.

4. 7 mmol da mahsulot miqdori 200 mg ga kamayadi, va sifat qo'shimcha aralashmalar sababli pasayadi.

Bu diagramma sintez jarayonida 5 mmol propargil spirt konsentratsiyasi optimal ekanligini ko'rsatadi, chunki bu darajada mahsulot miqdori va sifati eng yaxshi bo'ladi.

2 mmol da sintezning samaradorligi past bo'ldi, mahsulotning miqdori kam bo'ldi. **3 mmol** da mahsulotning miqdori va sifati yaxshilandi. **5 mmol** konsentratsiyada mahsulotning sifati va miqdori optimal bo'ldi. **7 mmol** konsentratsiyada mahsulotning ortiqcha reagent bilan reaksiyaga kirishishi natijasida qo'shimcha aralashmalar paydo bo'ldi. **5 mmol** propargil spirt konsentratsiyasi eng samarali natijalarni berdi.

Optimal sharoitlar aniqlandi: harorat: 90°C. reaksiya vaqti: 6 soat. pH darajasi: 8. Propargil spirt konsentratsiyasi: 5 mmol. Katalizator miqdori: CuCl. Bu

Kolxaminning propargil spirt bilan yangi hosilalari sintez jarayoniga propargil spirt konsentratsiyasining ta'siri tahlili

Kolxaminning propargil spirt bilan sintez jarayoniga propargil spirt konsentratsiyasining ta'sirini ko'rsatuvchi diagramma.

1. 2 mmol propargil spirt konsentratsiyasida mahsulot miqdori 40 mg bo'lib, sifat past darajada.

2. 3 mmol da mahsulot miqdori 150 mg ga yetadi, bu o'rtacha sifatni ko'rsatadi.

3. 5 mmol da sintez

sharoitlar mahsulotning eng yuqori sifati va miqdorini ta'minlab, sintez jarayonining samaradorligini oshirdi.

Dissertatsiyaning **“Colchikum kesselringii o'simligidan kolxamin ajratib olishning takomillashgan texnologiyasi”** deb nomlangan to'rtinchi bobida Colchikum Kesselringii o'simligidan kolxamin ajratib olish va uning hosilalarini sintez qilish bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijasida jarayonning prinsipial texnologik sxemasi keltirilgan:

Colchikum kesselringii o'simligining gullari, barglari va ildizlari maxsus davrda yig'ib olinadi. O'simlikning yig'ilgan qismlari soya joyda yoki past haroratli quritish moslamasida quritiladi. Quritilgan o'simlik materiallari maydalanadi va maydalangan xomashyo ekstraksiyaga tayyorlanadi. Quritilgan va maydalanib tayyorlangan o'simlik xomashyosi 5% li sirka kislotasi bilan (1:3 nisbatda) ekstraksiya qilinadi. Ekstraksiya jarayoni xona haroratida 24 soat davom etadi.

Birinchi bosqichdan so'ng suyuq ekstrakt filtrlanadi. Filtrdan chiqqan o'simlik qoldig'iga yana 5% li yangi sirka kislotasi qo'shilib, yana 24 soat ekstraksiya qilinadi. Ushbu jarayon uch marotaba takrorlanadi va barcha ekstraktlar birlashtiriladi. Birlashtirilgan suyuq ekstraktga teng miqdorda (1:1 nisbatda) xlorid kislotasi (HCl) qo'shiladi va pH qiymati 1 ga keltiriladi. Bu jarayon alkaloidlarning suvda eruvchan kislotali shaklini hosil qilishga yordam beradi.

6-jadval

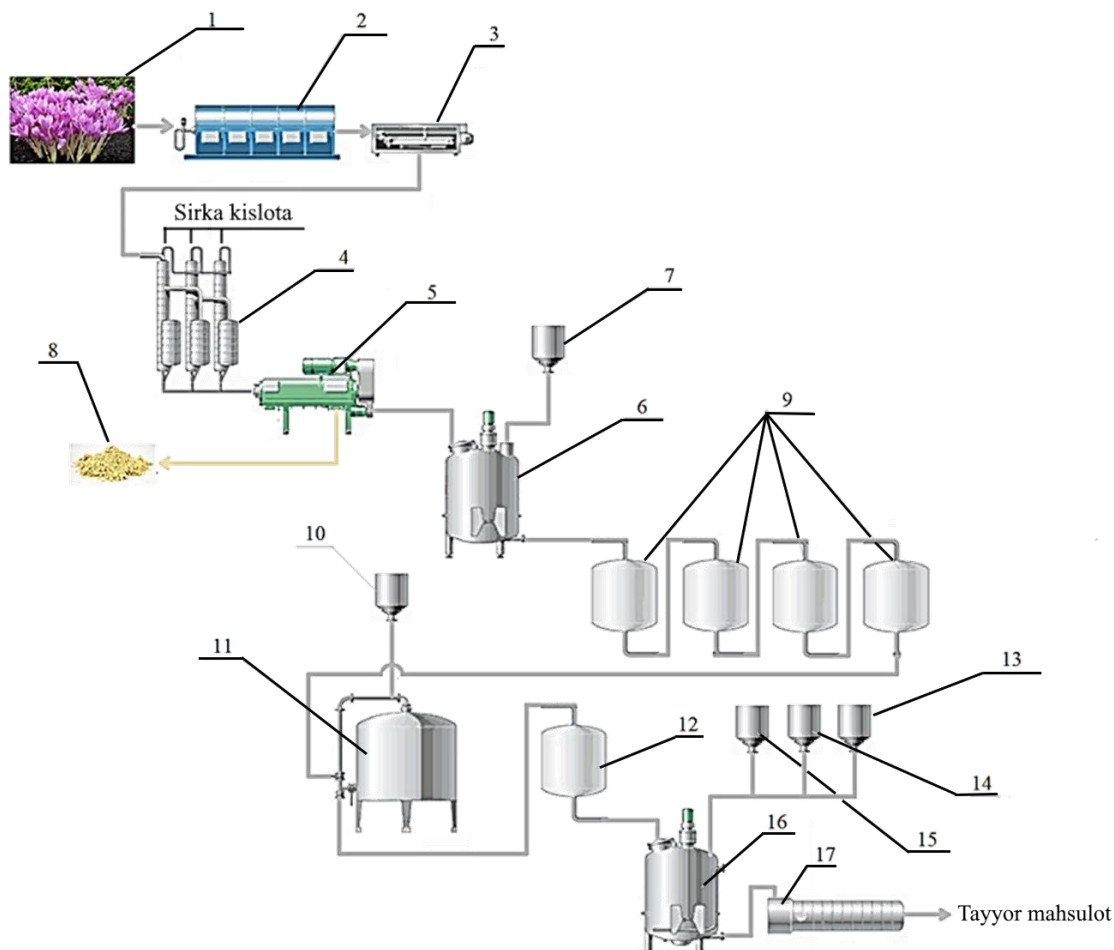
1 kg kolxamin ishlab chiqarish xarajatlari

Xomashyo nomi	Miqdori (kg)	1 kg narxi (so'm)	Umumiy xarajat (so'm)
Colchikum kesselringii	10	500 000	5 000 000
Xloroform	10	75 000	750 000
Dibutil efir	10	35 000	350 000
Xlorid kislotasi	10	35 000	350 000
Ammoniy gidroksid	10	11 500	115 000
Suv (distillangan)	100	10,000	1 000 000
Energiya sarfi	-	-	700 000
Yordamchi reagentlar	1	200,000	200 000
Qadoqlash materiallari	-	-	100 000
Mehnat haqi	-	-	500 000
Transport va logistika	-	-	150 000
Texnologik chiqindilarni qayta ishlash	-	-	100 000
Boshqa xarajatlar	-	-	92 500
Umumiy xarajat			9 407 500

Kislotali muhitda hosil bo'lgan ekstrakt ajratgich voronkaga joylashtirilib, xloroform bilan aralashtiriladi. Xloroform kislotali muhitdagi alkaloidlarni o'z ichiga oladi. Chayqatishdan so'ng ikki qatlam hosil bo'ladi: suvli qatlam va xloroformli qatlam. Xloroformli qatlam voronkadan ajratib olinadi. Ushbu jarayon natijasida alkaloidlar xloroformli eritmada to'planadi. Xloroformli eritma distillatsiya qilinadi. Natijada xloroform haydalib, distilyatorda neytral fraksiyali alkaloid qoldiqlari qoladi. Kolbaning yuqori qatlamidagi suvli ekstrakt ammiak eritmasi (25% NH₄OH) bilan pH = 9 darajaga keltiriladi va yana xloroform bilan

yuviladi. Jarayon natijasida ishqoriy muhitda alkaloidlar ajralib chiqadi va ular distillatsiya orqali olinadi.

Kolxamin hosilalarini sintez qilish. Kolxamin-propargil spirt hosilasini sintez qilish. Kolxamin propargil spirt bilan aralashtiriladi va reaksiyaga kirishishi uchun katalizator sifatida piridin qo‘shiladi. Reaksiya 0-5°C haroratda 4-6 soat davomida aralashtiriladi. Reaksiya mahsuloti kristallash usuli bilan tozalanadi.



1-Colchikum Kesselringii o‘simligi, 2-quritish pechi, 3-maydalagich, 4-ekstraktor, 5-filtrlash qurilmasi, 6, 16-reaktor, 7-xlorid kislota uchun sig‘im, 8-chiqindi mahsulot, 9,12-yuvish qurilmalari, 10-xloroform uchun sig‘im, 11-ekstraktor, 13,14,15-reagentlar uchun sig‘im, 17-tozalash qurilmasi

7-rasm. Colchikum Kesselringii o‘simligidan kolxamin ajratib olish va uning hosilalarini sintez qilishning texnologik sxemasi

1 kg kolxamin olish jarayonining iqtisodiy samaradorligini hisoblash uchun bir necha asosiy omillarni ko‘rib chiqish zarur: xomashyo miqdori, energiya sarfi, texnologik jarayonlar narxi, va mahsulot yetkazib berish xarajatlari. Ushbu jarayonni tahlil qilish uchun keling, bir tonna kolxamin olish uchun har bir bosqichni bosqichma-bosqich hisoblab chiqilgan (6-jadval).

1 kg kolxamin olish uchun barcha xarajatlar 9 407 500 so‘m. Bozor talabi va narxi yuqori bo‘lganligi sababli ushbu jarayon juda yuqori iqtisodiy samaradorlikka ega. Hozirda 1 kg kolxaminning narxi jahon bozorida 50 950 000 so‘mdan 76 425 000 so‘mgacha ekvivalentda ekanligini hisobga olsak, biz taklif etayotgan

texnologiya asosida, mahalliy xomashyodan olinadigan kolxamin va uning hosilalari 5-7 baravar arzonga tushadi.

XULOSALAR

1. Colchicum Kesselringii o'simligi tarkibidagi alkaloidlar ajratib olindi hamda geografik o'sish joyiga qarab alkaloidlar miqdori farq qilishi aniqlandi.

2. Colchicum Kesselringii o'simligi tarkibidan kolxaminni ekstraksiya qilishda sirka kislotasining 5-7% li eritmasi qo'llanishi natijasida o'simlik xomashyosidan selektiv ajratib olinish usuli ishlab chiqildi.

3. Kolxaminning metakril kislotaning propargil efiri reaksiyasi natijasida metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il), α -fenil- β -sian akril kislotaning propargil efiri reaksiyasi natijasida α -Fenil- β -tsianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il), metakril kislotaning dimetiletinilkarbinol efiri reaksiyasi natijasida, metakril kislotaning 4-(Kolxamino-N/1,1-dimetilbutin-2-il) efirlari hamda dimetiletinilkarbinol bilan reaksiyasi natijasida, 4-(Kolxamino-N/2'-metil-5'-propin-1) piridin sintez qilindi.

4. Kolxamindan metakril kislotaning 4-(kolxamino-N-butin-2-il), α -Fenil- β -tsianakril kislotaning 4-(kolxamino N-butin-2-il), metakril kislotaning 4-(Kolxamino-N/1,1-dimetilbutin-2-il) efirlari hamda 4-(Kolxamino-N/2'-metil-5'-propin-1) piridin sintez qilishning optimal sharoitlari aniqlandi.

5. Propargil spirt bilan muhit pH 8, harorat 90°C, 6 soat davomida mis xlorid katalizatori (formaldegid, gidroxinon) ishtirokida kolxaminning hosilalari sintezining eng samaradorlikka erishildi.

6. Colchicum Kesselringii o'simligidan alkaloidlar aralashmasini va ulardan kolxaminni ajratib olishning yaxlit texnologiyasi ishlab chiqilgan hamda amaliyotga joriy qilindi.

7. Markaziy Osiyoda o'sadigan Loladoshlar oilasiga kiruvchi Colchicum Kesselringii tarkibidagi alkaloidlar va ularning hosilalari saraton kasalligiga qarshi faolligi yuqoriligi sababli ajratib olish usuli "NOVA PHARM" M.CH.J qo'shma korxonasida amaliyotga muvaffaqiyatli joriy etildi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/31.01.2023.К/Т.78.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТЕРМЕЗСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

ТЕРМЕЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

АТАМУРАТОВА ДИЛОРОМ МАМАТМУМИНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ
КОЛХАМИНА ИЗ РАСТЕНИЯ COLCHICUM KESSELRINGII И
СИНТЕЗ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.14 – Технология органических веществ и материалов на их основе

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

Термез – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2024.4.PhD/T5002.

Диссертация выполнена в Термезском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.tersu.uz и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель:

Аликулов Рустам Валиевич
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Камолов Лукмон Сирожиддинович
доктор химических наук, доцент

Бозоров Лутфулла Убайдуллаевич
доктор философии технических наук, доцент

Ведущая организация:

Бухарский государственный университет

Защита диссертации состоится «20» XII 2024 г. в 1100 часов на заседании Научного совета DSc.03/31.01.2023.K/T.78.01 при Термезском государственном университете по адресу: 190111, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Баркамол авлод, 43. Тел.: (+99876) 221-74-55, факс: (+99876) 221-71-17, e-mail:termizdu@umail.uz).

Диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Термезского государственного университета за № 269, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (190111, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Баркамол авлод, 43. Тел.: (+99876) 221-74-55, факс: (+99876) 221-71-17, e-mail:termizdu@umail.uz).

Автореферат диссертации разослан «7» XII 2024 года.
(протокол рассылки № 15 от «7» XII 2024г.).



И.А.Умбаров

Председатель научного совета
по присуждению ученой
степени, д.т.н., проф.

Ш.А.Касимов

Ученый секретарь научного
совета по присуждению
ученой степени, д.х.н., проф.

Аликулов Р.В.

Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
ученой степени, д.х.н., проф.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философский (PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мировой практике для лечения различных заболеваний широко используются лекарственные средства, созданные на основе органического синтеза и биоактивных веществ – алкалоидов, находящихся в составе растений. Алкалоиды-древнейшие лекарственные вещества, использовавшиеся человечеством, и в настоящее время спрос и потребность населения Земли в этих веществах растет. Учитывая это, важное значение на внутреннем рынке нашей республики приобретает создание, производство и внедрение в науку и медицину новых лекарственных средств, получаемых из местного сырья и по эффективности не уступающих импортным.

В мире проводятся научные исследования по выделению соединений - алкалоидов с различной биологической активностью из растений семейства безвременников. В связи с этим, выявление таких важных свойств алкалоидов, как антиоксидантность, антибактериальность, получение новых физиологически активных, высокоэффективных производных алкалоидов растений и их производство по современным усовершенствованным технологиям, выделение алкалоидов из растения *Colchicum kesselringii* рода *Colchicum*, наиболее важными из которых являются колхамин и колхицин, позволяют получить ценные лекарственные препараты, применяемые в медицине при лечении онкологических заболеваний, особое внимание уделяется совершенствованию технологии синтеза, получения в промышленности их новых производных.

В целях развития химической и фармацевтической промышленности в нашей стране осуществляются широкомасштабные работы по выделению из состава растений биологически активных веществ, синтезу на их основе новых средств с низкой токсичностью, изготовлению и применению лекарственных препаратов с высокой эффективностью из полученных продуктов синтеза. В «Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»¹ определены приоритетные направления развития экономики и особо обозначены вопросы увеличения ассортимента готовой продукции с высокой добавленной стоимостью, освоения качественно новых видов продукции и технологий на основе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов. В связи с этим важное значение приобретает совершенствование технологии извлечения в чистом виде алкалоида колхамина из отечественного растения рода *Colchicum* *Colchicum kesselringii* для медицинских препаратов, используемых для лечения опухолевых заболеваний, в том числе импортируемых из-за рубежа на основе отечественного сырья.

Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-3236 от 23 августа 2017 года «О программе развития химической промышленности на 2017-2021 годы», ПП-3246 от 29 августа 2017 года «О мерах по

¹Указ Президента Республики Узбекистан, от 28 января 2022 года УП-60 “О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы”

совершенствованию экспортно-импортной деятельности организаций химической промышленности» и ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности в Республики Узбекистан», ПП-4805 от 12 августа 2020 года «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «химия» и «биология», Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы». Результаты данного диссертационного исследования служат в определенной степени при реализации задач, определенных в других нормативных правовых документах, связанных с данной деятельностью.

Результаты диссертационного исследования в определенной степени послужат реализации задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 23 августа 2017 года № ПП-3236 “О программе развития химической промышленности на 2017-2021 годы”, от 29 августа 2017 года № ПП-3246 “О мерах по совершенствованию экспортно-импортной деятельности организаций химической промышленности” и от 25 октября 2018 года № ПП- № 3983 ”О мерах по ускоренному развитию химической промышленности в Республике Узбекистан“, ”О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям химии и биологии " от 12 августа 2020 года № ПП-4805, а также других нормативно-правовых актов, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Данное исследования выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан. VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Теоретические и практические исследования, связанные с созданием алкалоидсодержащих лекарственных средств из растительного сырья путём выделения алкалоидов из растительного сырья, их химическим исследованиям, с изучением фармакологических и токсикологических свойств получаемых веществ, с созданием новых лекарственных средств на основе веществ с высокой биологической активностью, соответствующих требованиям в области фармацевтики и медицины, их качественным и количественным анализом, над созданием производственных технологий были проведены в Осацком университете (Япония), в Пекинском университете традиционной китайской медицины, в фармацевтической компании “Крка”, в университете Аданы (Турция) такими учеными-исследователями, как Жоффре, А. Корделла, Роберт Фрэнсис Раффауф, Тадх Р., Беглеу (США), Мишель Винк (Германия), Маргарет Ф., Робертс (Англия), Синдзи Фунаяма (Япония), Гуй-Цю Хан, Я-Ян, Цзинь-Цзюнь Лу (Китай), Бхакуни Д.С. (Индия), Питер Р., Чик (Канада), Тадеушевский и др.

В России под руководством А.Р.Орехова была проведена большая научно-исследовательская работа в области алкалоидов. Большой вклад в развитие алкалоидов внесли такие ученые, как А.Бутлеров, А.Н.Шацкий,

А.Е.Чичибабин, Г.Р.Меншиков, Р.А.Коновалова, Н.А.Преображенский, Н.А.Измайлов, Б.А.Быков, М.С.Юнусов, С.А. Минина.

Ученые Узбекистана, в частности академик С.Й.Юнусов одним из первых в Узбекистане провел научные исследования по изучению алкалоидов. Такие ученые, как О.С.Садыков, С.И.Искандаров, Г.Р.Сидякин, П.Х.Асланов, Р.Ш. Шакиров, С.Ф.Арипова, А.А.Ибрагимов, М.К.Юсупов, Р.В. Аликулов выделили различные виды алкалоидов из сотен растений, произрастающих в нашей стране, и определили их структуры.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Термезского государственного университета в рамках проекта «Алкалоиды растений безвременника, произрастающих в Средней Азии, и их исследование» № Ф-7-29 (2012-2016 гг.).

Целью исследования является выделение колхамина из состава растения *Colchicum kesselringii*, синтез его новых производных на основе полученного колхамина и совершенствование технологии производства.

Задачи исследования:

выявление алкалоидов в растениях *Colchicum Kesselrigii*, произрастающих на южной территории Узбекистана и в горах Гисар в Таджикистане, выделение их из состава растения;

определение и сравнение качества и количества алкалоидов, выделенных из растения *Colchicum kesselringii*, произрастающего на разных территориях;

разработка нового метода извлечения колхамина из экстракта растения *Colchicum kesselringii* и изучение его биологической активности;

синтез новых производных из выделенного колхамина;

совершенствование технологии промышленного производства колхамина и его новых производных.

Объект исследования. В качестве объекта исследования были взяты полученные из сырья растения *Colchicum kesselringii* колхамин, хлороформ, диэтиловый эфир, уксусная кислота, соляная кислота, аммиак.

Предметом исследования являются технологии процессов экстракции и выделения алкалоидов из растения *Colchicum kesselringii*, синтеза новых производных из выделенного колхамина

Методы исследования. В исследовании использованы современные методы физико - химического анализа (инфракрасная спектроскопия (ИК), ПМР-спектроскопия, хроматографический анализ).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Обнаружена и выделена в растении *Colchicum kesselringii*, произрастающего в Сурхандарьинской области и Гиссарском хребте, фракция алкалоидов, количество полученных алкалоидов варьируется в зависимости от географического региона произрастания;

установлено, что селективное извлечение алкалоидов из растения *Colchicum kesselringii* с использованием 5-7% раствора уксусной кислоты дает эффективный результат;

доказано, что в результате реакции колхамина с пропаргильным эфиром метакриловой кислоты образуется 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) метакриловой кислоты, в результате реакции α -фенил- β -цианакриловой кислоты с пропаргильным эфиром-4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) α -фенил- β -цианакриловой кислоты, метакриловая кислота в результате реакции кислоты с эфиром диметилэтинилкарбинола были синтезированы 4-(колхамино-Н/1,1-диметилбутин-2-Ил) эфиры метакриловой кислоты, а также 4-(колхамино-Н/2'-метил-5'-пропин-1) пиридин в результате реакции метакриловой кислоты с диметилэтинилкарбинолом;

доказано, что из колхамина получают эфиры 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) метакриловой кислоты, 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) α -фенил- β -цианакриловой кислоты, 4 - (колхамино-Н/1,1-диметилбутин-2-Ил) метакриловой кислоты, а также 4 - (Определены оптимальные условия синтеза колхамино-Н/2'-метил-5'-пропина-1) пиридина;

определены синтезированные из колхамина эфиры 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) метакриловой кислоты, 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) α -фенил- β -цианакриловой кислоты, 4 - (колхамино-Н/1,1-диметилбутин-2-Ил) метакриловой кислоты, а также 4- (Колхамино-Н/2'-метил-5'-пропин-1) пиридиновый компонент, определяемый методами ИК -, ПМР-спектроскопии;

разработана комплексная технология извлечения из растения *Colchicum kesselringii* смеси алкалоидов и колхамина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан усовершенствованный метод извлечения колхамина из состава растения *Colchicum kesselringii*;

получены малотоксичные производные колхамина, аминокислоты и пропаргильного спирта, обладающие высокой активностью против рака желудка, пищевода и кожи;

с помощью сложных эфиров метакриловой кислоты, образующихся с тройными спиртами, в относительно мягких условиях были получены важные для органического синтеза и медицинской практики соединения.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования. Достоверность научной значимости результатов исследования подтверждается применением современных методов исследования (инфракрасная спектроскопия (ИК), ПМР-спектроскопия, хроматографический анализ) и полученными в больших объемах экспериментальными материалами, а также проведенными актовыми испытаниями по внедрению.

Научное и практическое значение результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в результате выделения колхамина из растения *Colchicum kesselringii* и синтеза его новых производных, изучения ИК-, ПМР - спектров алкалоидов и их производных, наличия общности и обособленности в его структуре, реакциях, протекающих в ходе исследований, их механизмы объясняются теоретической органической химией, изучением алкалоидов трополона, их тройных аналогов.

Синтез колхаминов и их производных служит для разработки эффективных методов получения продуктов реакции практического значения, получения противоопухолевых препаратов на основе веществ с высокой противораковой активностью против рака кожи, желудка и пищевода, выявленных среди полученных соединений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов выделения алкалоидов из состава растения *Colchicum kesselringii*, совершенствования технологии индивидуального выделения колхамина из количества полученных алкалоидов и синтеза его производных:

Технология выделения суммарных алкалоидов из растения *Colchicum kesselringii* внедрена в практику в СП ООО “NOVA PHARM” (Справка СП ООО «NOVA PHARM» № 77 от 6 ноября 2023 г.). В результате уксуснокислый метод извлечения суммарных алкалоидов из растения *Colchicum kesselringii* позволил извлечь его с высокой урожайностью;

Технология извлечения колхамина из *Colchicum Kesselringii* - растения семейства тюльпановых, произрастающего в Средней Азии, успешно внедрена на практике на СП ООО «NOVA PHARM» (Справка СП ООО «NOVA PHARM» № 77 от 6 ноября 2023 год). В результате метод извлечения алкалоидов из растения позволил использовать его в производстве.

Технология выделения колхамина из растения *Colchicum kesselringii* семейства тюльпановых, произрастающего в Центральной Азии, внедрена в практику СП “NOVA PHARM” (Справка СП ООО «NOVA PHARM» № 77 от 6 ноября 2023 года). В результате метод извлечения алкалоидов из растения позволил использовать его в производстве.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 республиканских и 1 международной научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследований. Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан. Из них 10 в республиканских, 1 в международном научном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении представлена информация о структуре данной работы, где обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, указывается ее соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, анализируется степень изученности проблемы, определяются цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, освещаются методы исследования, научная новизна, приведены

сведения о внедренных в практику результатов исследования, теоретическая и практическая значимость и опубликованные работы.

В первой главе диссертации «**Алкалоиды растений и основные критерии совершенствования технологий их извлечения**» проанализированы исследования, проведенные учеными по выявлению, выделению и изучению фармакологических свойств алкалоидных растений. Представлены перспективы совершенствования технологий извлечения биологически активных алкалоидов из растительного сырья.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Исследование алкалоидов растения Colchicum Kesselringii**», представлены объекты, выбранные для исследования, методы исследования, а также используемые инструменты и оборудование, методы выделения колхамина путем экстракции из растительного сырья.

В третьей главе диссертационной работы «**Получение производных колхамина**» представлены результаты анализа синтеза новых производных колхамина с ацетиленсвязанными сложными эфирами и карбинолами, описаны факторы, влияющие на синтез новых производных колхамина, лекарственные препараты, созданные на основе производных колхамина, и их применение в медицине.

Процедура проводилась в следующем порядке. Первоначально надземные части и корневища растения Colchicum kesselringii собирали в период, когда биологически активные вещества находятся в высокой концентрации, то есть в период цветения и плодоношения. Растительное сырье сушили и хранили в прохладном месте при комнатной температуре 22⁰ С. Высушенное растительное сырье измельчали на специальной мельнице до 1-3 мм, отмеряли 200 г и помещали в экстрактор, на который помещали 1 литр 7%-ной уксусной кислоты и экстрагировали 3 раза каждые 24 часа. В результате получилось 2,6 литра экстракта.

Таблица 1

Количество алкалоидов, выделенных из 1 кг растения Colchicum Kesselringii, произрастающего в Кумкурганском районе и Гиссарском хребте

Количество алкалоидов, выделенных из 1 кг Colchicum Kesselringii, произрастающего в Кумкурганском районе:	Количество алкалоидов, выделенных из 1 кг растения Colchicum Kesselringii, произрастающего в Гиссарском хребте:
Алкалоиды нейтрального характера 2,1 г. (0, 21%)	Алкалоиды нейтрального характера 2,0 г. (0,20%)
Фенольные алкалоиды 0,3 г. (0,03 %)	Фенольные алкалоиды 0,3 г. (0,03%)
Кислые алкалоиды 0,5 г. (0,05 %)	Кислые алкалоиды 0,5 г. (0,05%)
Основания, нерастворимые в щелочах 2,8 г. (0, 28%)	Основания нерастворимые в щелочах 2,7г. (0,27%)
Алкалоиды фенола 1,7 г. (0, 17%)	Алкалоиды на основе фенола 1,6г. (0,16%)
Всего алкалоидов 7,4 г. (0,74 %)	Всего алкалоидов 7,1 г. (0,71 %)

Затем кислую смесь доводили до $\text{pH}=1$ с помощью раствора соляной кислоты в соотношении 1:1, экстрагировали сначала эфиром, а затем хлороформом. Хлороформная часть вспаривалась и из нее выделялся индивидуальный колхамин. При этом образовывались чистые кристаллы колхамина. В процессе синтеза производных колхамина его молекулярная структура изменялась различными химическими реагентами.

Определено количество суммарных алкалоидов, выделенных из растений *Colchicum kesselringii*, произрастающих в различных регионах Сурхандарьинской области и Гисарского хребта, а полученные результаты представлены в таблице 1. Алкалоиды изучены в различных частях растения *Colchicum Kesselringii* и представлены на рис. 1.

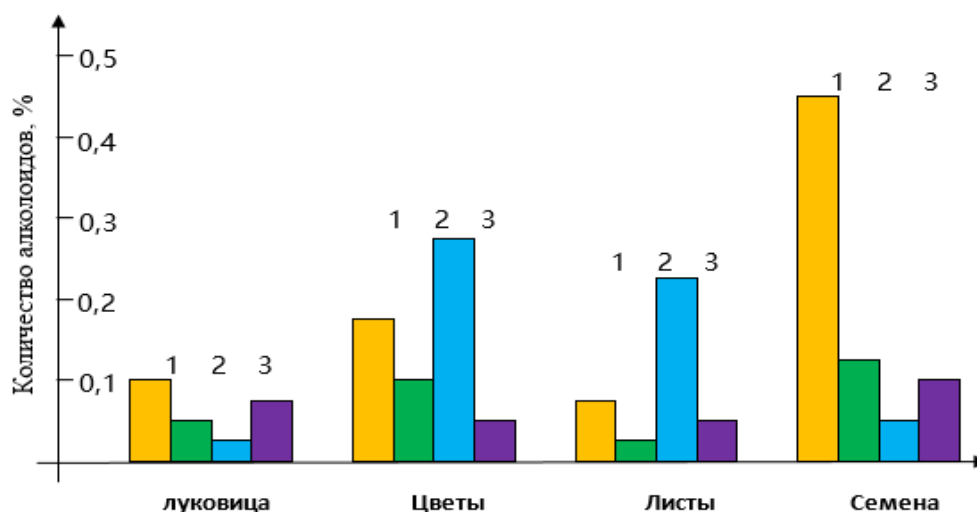


Рисунок 1. Степень распределения алкалоидов в разных частях желтого сорго: 1) колхицин, 2) 3-деметилколхицин, 3) 2-деметилколхицин, 4) колхамин

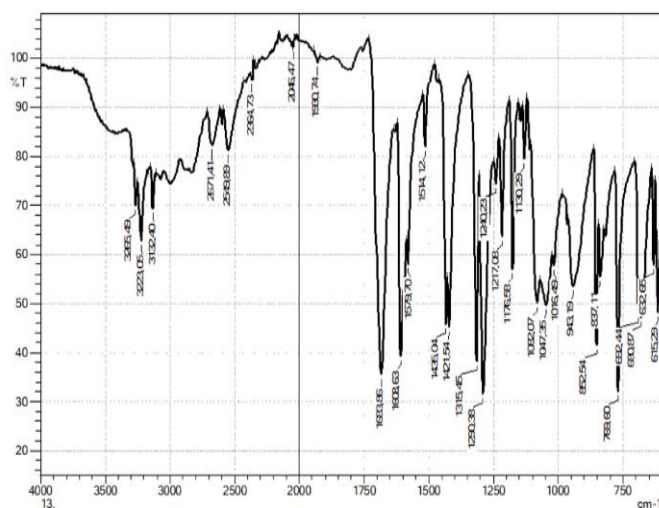


Рисунок 2. Результаты ИК-спектрального анализа алкалоида колхамина

Определение молекулярной структуры колхамина. Результаты ИК-спектроскопического анализа молекулы колхамина показали следующее:

В областях $3223,05 \text{ см}^{-1}$ и $1579,70 \text{ см}^{-1}$ образовались ν - и δ -колебания, принадлежащие группе N-H. В областях $3266,49 \text{ см}^{-1}$ и $1514,12 \text{ см}^{-1}$ проявлялись ν - и δ -колебания средней интенсивности, относящиеся к группе OH. Колебания ν и δ , принадлежащие группе C-H в кольце, образовывали слабые интенсивные пики в областях $3132,40 \text{ см}^{-1}$ - $1435,04 \text{ см}^{-1}$.

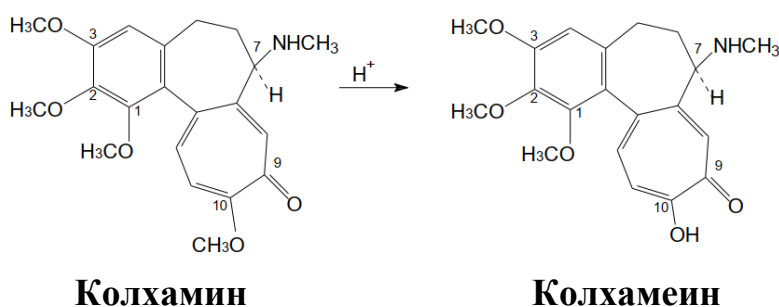
Колебания ν - и δ -, относящиеся к sp^3 -гибридизированной группе CH, формировались в области $2998,41 \text{ см}^{-1}$ - $1421,54 \text{ см}^{-1}$.

Таблица 2

ПМР-спектр колхамина

Т/р	Химический сдвиг (δ , м.д.)	Тип протона	Тип связи
1	2.20	3H, синглет (N-CH ₃)	Метильная группа присоединена к азоту (N-CH ₃).
2	3.34	синглет (N-CH ₃)	Еще одна метильная группа, связанная с азотом (N-CH ₃).
3	3,58	3H, синглет (1-OCH ₃)	Метоксигруппа в первом положении (OCH ₃).
4	3,82-3,85	3 x OCH ₃ , синглетный	Три метоксигруппы (OCH ₃) (многопозиционные).
5	3,96	3H, синглет (CH ₃)	Метильная группа (CH ₃).
6	4,70	OCH ₃	Метоксигруппа (OCH ₃).
7	6.48	H-4	Протон в четвертом положении ароматического кольца (H-4).
8	7.38-7.56	H-4, H-11, фенильный радикал	Протоны ароматического кольца (фенильный радикал).
9	7.80-8.00	H-8, H-12, фенильный радикал	Протоны ароматического кольца (фенильный радикал).
10	8.16	Метильные протоны являются геминальными по отношению к нитрилу.	Метильные протоны близки к нитрильной группе.

Производные колхамина. Производные колхамина. Основой структуры колхамина является конденсированное трициклическое ядро, состоящее из ароматического кольца А, аминированного циклогептадиенового кольца В и трополонового кольца С. Одним из важных исследований является изучение методов синтеза некоторых производных колхамина, особенно сложных эфиров колхамина с ацетиленовой связью, а также соединений колхамина с ацетиленовой связью карбинолами и создание новых производных.



Процесс синтеза новых производных колхамина с пропаргильным спиртом основан на химических реакциях, реализация которых в лабораторных условиях требует работы синтеза с определенными числами и реагентами. Этот процесс осуществляется путем синтеза новых производных и изучения их химических свойств. Процесс синтеза осуществляется посредством следующих конкретных этапов и количеств

Для эксперимента берется 500 мг чистого колхамина. Для подготовки колхамина к процессу синтеза получают очищенный колхаминовый продукт. В качестве растворителя используют 25 мл диметилсульфоксида (ДМСО) или

этанола. ДМСО или этанол растворяет колхамин и подготавливает его к реакции с пропаргиловым спиртом.

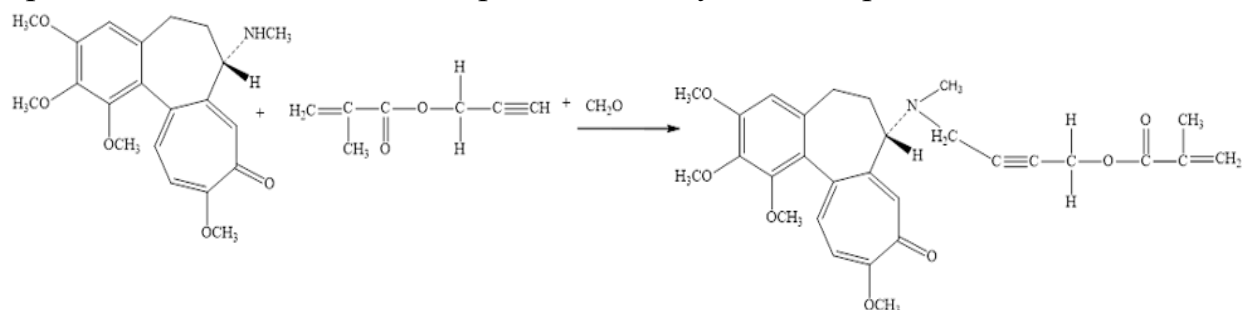
Колхамин перемешивают при 25°C в течение 30 минут с помощью магнитного миксера, пока он не превратится в раствор. В раствор добавляют 5 ммоль (0,3 мл) пропаргилового спирта. Пропаргиловый спирт-это соединение, состоящее из алкиновых связей, которое вступает в химическое взаимодействие с колхамином. Чтобы начать реакцию между пропаргиловым спиртом и колхамином, смесь непрерывно перемешивают при температуре 30-35°C в течение 10-12 часов. Поддерживая постоянную температуру, эффективность реакции повышается, а чрезмерные реакции предотвращаются.

В ходе реакции в качестве катализатора добавляют CuCl (формальдегид, гидрохинон). Этот катализатор ускоряет реакцию пропаргилового спирта с колхамином и создает оптимальные химические условия. К раствору добавляют раствор CuCl и поддерживают pH реакции в пределах 8-9. Эти условия обеспечивают оптимальное связывание пропаргилового спирта с колхамином. По окончании реакции в раствор добавляют 50 мл хлороформа, чтобы отделить полученный продукт. Этот процесс помогает отделить продукт от других компонентов.

Полученный продукт промывали дистиллированной водой и хлороформом, что обеспечивало очистку продукта от оставшихся реагентов и примесей. Водные фракции промывают и отделяют трижды. Для очистки продуктов реакции используется метод колоночной хроматографии. С помощью этого метода осуществляется выделение новых производных, синтезируемых пропаргиловым спиртом, из других смесей и получение их чистого состояния.

Синтез новых производных колхамина с ацетиленсвязанными сложными эфирами. Реакция колхамина с пропаргиловым эфиром (1) метакриловой кислоты. В результате образуются 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфиры метакриловой кислоты. Реакция протекает следующим образом:

1. Реакция колхамина с пропаргиловым эфиром (1) метакриловой кислоты. В результате образуется 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфир метакриловой кислоты. Реакция протекает следующим образом:



2. Реакция колхамина с пропаргиловым эфиром (2) α-фенил-β-цианокриловой кислоты. В результате реакции образуются 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфиры α-фенил-β-цианокриловой кислоты. Реакция выражается следующим образом:

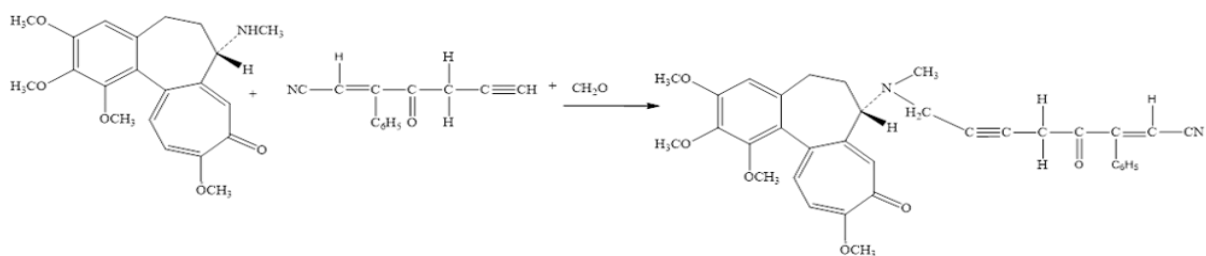


Таблица 3

ИК-спектральный анализ 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфира метакриловой кислоты

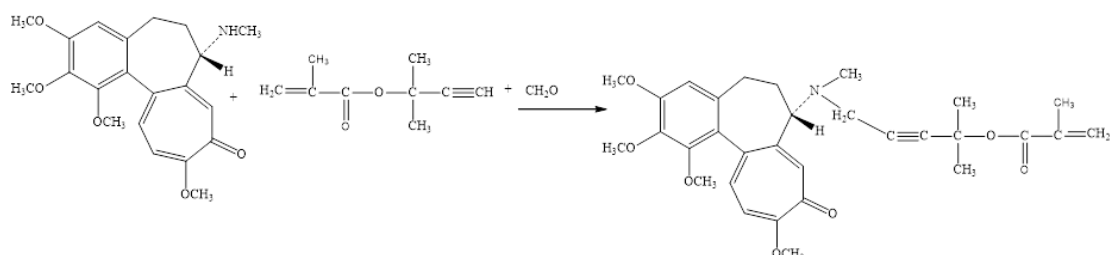
№	Видимый диапазон частот (см ⁻¹)	Тип колебаний
1	1100 см ⁻¹	Колебаний связи C-O
2	1250 см ⁻¹	Колебаний связи C-N
3	1450 см ⁻¹	Колебаний связи CH ₂ /CH ₃
4	1640 см ⁻¹	Колебаний связи C=C (двойная связь)
5	1720 см ⁻¹	Колебаний связи C=O (карбонильная)
6	2220 см ⁻¹	Колебаний алкинных связей
7	2800-3000 см ⁻¹	Колебаний связи C-H (метил и метилен)
8	3400 см ⁻¹	Колебаний связи O-H
9	3550 см ⁻¹	Колебаний связи N-H

Таблица 4

ПМР-спектр 4-(колхамино-N-бутин-2-ил) эфира α-фенил-β-цианакриловой кислоты

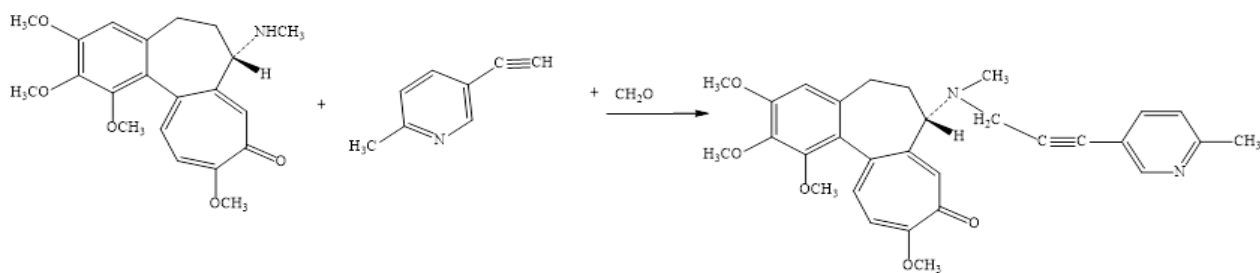
№	ПМР-спектр, м.д.	Связи
1	2.20	Метильная группа, присоединенная к азоту (N-CH ₃)
2	3.34	Метильная группа, присоединенная к азоту
3	3.58	Метоксигруппа
4	3.82-3.85	Тройная метоксигруппа

3. Реакция колхамина с диметилэтинилкарбиновым эфиром (3) метакриловой кислоты. В результате реакции образуются 4-(колхамино-N/1,1-диметилбутин-2-ил) эфиры метакриловой кислоты. Реакция протекает следующим образом:

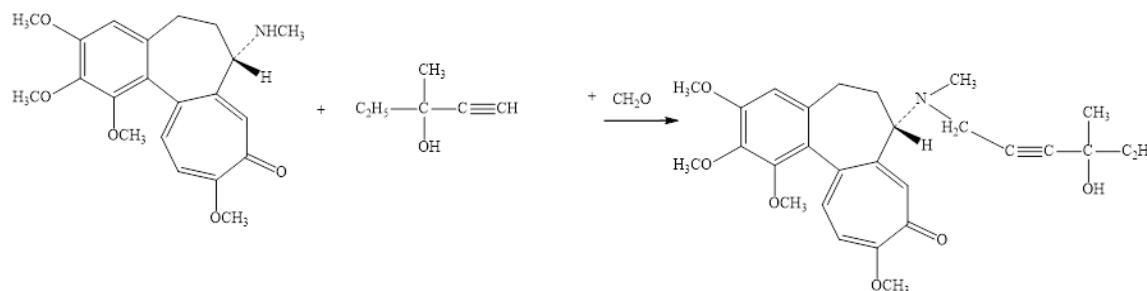


Синтез новых производных колхамина с ацетиленсвязанными карбинолами.

4. Реакция колхамина с диметилэтинилкарбинолом (4). В результате реакции образуется 4-(Колхамино-N/2'-метил-5'-пропин-1)пиридин. Реакция протекает следующим образом:

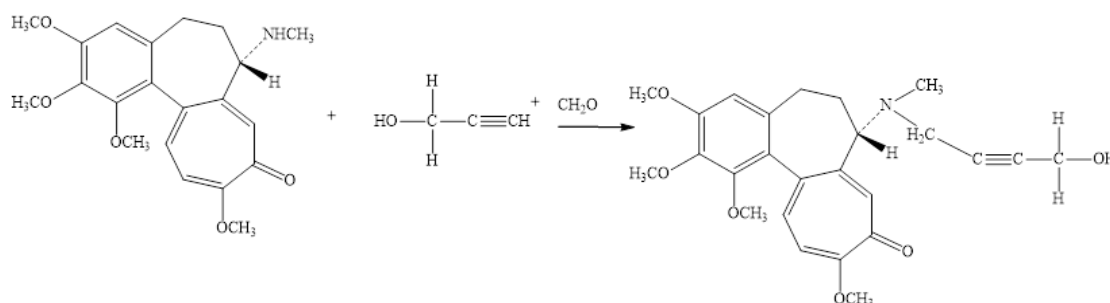


5. Реакция колхамина с метилэтилэтинилкарбинолом (5). В результате реакции образуется 4-(Колхамино-N/1,1-метилэтилбутин-2) карбинол. Реакция протекает следующим образом:



В этой реакции образуется новый продукт с участием метильной и этильной групп в α -положении, а также этинильной группы. Функциональные группы и их структуру можно проанализировать на основе ИК- и ПМР-спектров продукта, образующегося в результате реакции.

6. Реакция колхамина с пропаргиловым спиртом (6) В результате реакции образуется 4-(Колхамино-N-1-бутин-2-ил)карбинол. Реакция протекает следующим образом:



ПМР-спектр: 1,26; 1,45; 1,49 (CH_3CH_2), 1,98 (CH_3), 2,16 (N-CH_3), 3,58; 3,85 x 2, 3,80 (3H x 4, cc, 4OCH₃), 5,16 (OH), 6,48 (H-4), 6,94 (H-11), 7,24 (H-12 и H-8) м.д.

Реакция колхамина с пропаргиловым спиртом: В результате реакции колхамина с проаргиловым спиртом (6) образуется 4-(Колхамино- N -1-бутин-2-ил)карбинол. Эта реакция особенно важна в органическом синтезе кумаринов и их производных.

Факторы, влияющие на синтез новых производных колхамина. Влияние различных факторов на синтез колхамина с пропаргиловым спиртом составляет значительную часть исследований. В этом процессе такие факторы, как температура, pH, концентрация реагентов и время реакции, становятся важными для эффективности синтеза, а также количества и качества образующихся новых соединений.

Таблица 5

Условия реакции колхамина с ацетиленидами

№	Реагенты	Расчетное количество реагента, г	Взятое количество реагента, г	Выход продукта, %
1	Пропаргиловый эфир метакриловой кислоты (1)	0.33	0.50	72
2	Пропаргиловый эфир α -фенил- β -цианокриловой кислоты (2)	0.57	0.70	62
3	Диметилэтинилкарбиноловый эфир метакриловой кислоты (3)	1.20	1.50	38
4	2-метил-5-этинилпиридин (4)	0.91	1.00	92
5	Метилэтилэтинилкарбинол (5)	0.78	1.00	93
6	Пропаргиловый спирт (6)	0.45	0.60	86

Эксперимент по изучению и экспериментальной проверке этих факторов в лабораторных условиях проводится в следующие этапы:

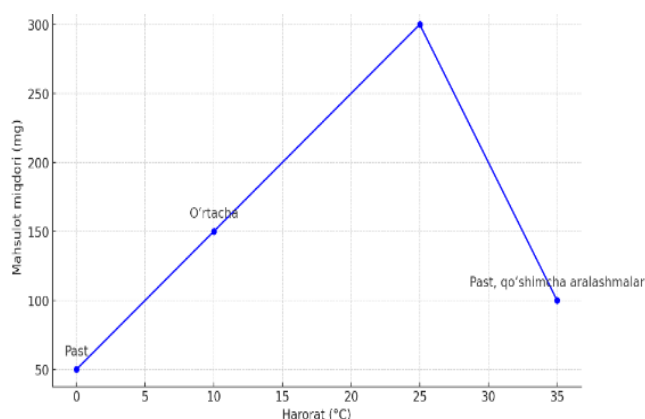


Рисунок 3. Температурная зависимость процесса синтеза колхамина с пропаргиловым спиртом

Исследование влияния температуры на процесс синтеза. Процесс синтеза колхамина и пропаргилового спирта проводят при различных температурах: 80°C, 85°C, 90°C, и 95°C. Продолжительность реакции в каждом эксперименте составляла 6 часов.

Влияние температуры на процесс синтеза новых производных колхамина с пропаргиловым спиртом

Исследование влияния времени реакции. Поддерживая

температуру 90°C, процесс синтеза проводили в разные промежутки времени: 4 часа, 6 часов, 8 часов и 12 часов.

Влияние времени реакции на синтез новых производных колхамина с пропаргиловым спиртом

Диаграмма, показывающая влияние времени на синтез колхамина с пропаргиловым спиртом. На диаграмме показана связь между временем (часы) и количеством продукта (мг).

1. За 4 часа количество продукта составляет 80 мг, качество продукта низкое.
2. 6 часов – оптимальное время, когда количество продукта достигает 300 мг, в это время качество продукта будет наилучшим.
3. Через 8 часов количество продукта немного снижается до 290 мг, качество среднее.
4. В течение 12 часов количество продукта падает до 200 мг и образуются неприятные примеси, снижающие качество.

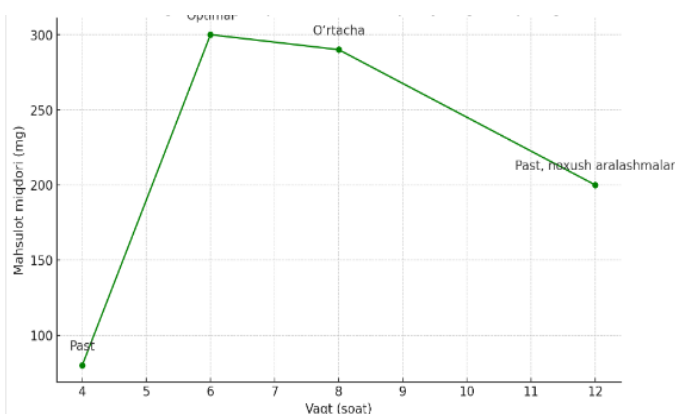


Рисунок 4. Зависимость от времени процесса синтеза колхамина с пропаргиловым спиртом

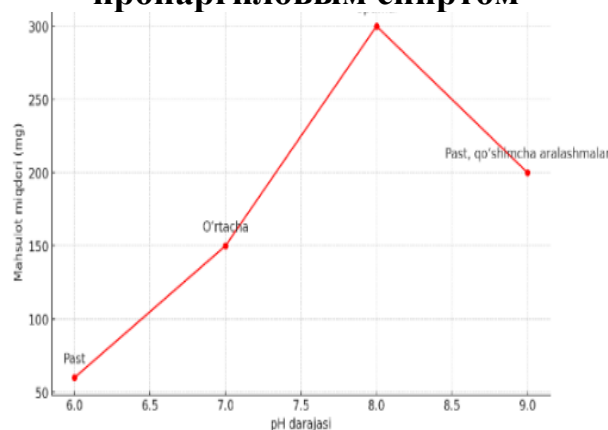


Рисунок 5. Диаграмма, показывающая влияние pH на синтез колхамина с пропаргиловым спиртом

реакции было определено как 6 часов.

Изучение влияния pH на процесс синтеза. Изучить влияние уровня pH реакционной смеси на качество продукта и эффективность процесса синтеза. Процесс синтеза проводился при различных уровнях pH: pH 6, pH 7, pH 8 и pH 9.

При pH 9 количество продукта снижается до 200 мг, а качество снижается из-за дополнительных примесей.

При pH 6 синтез происходил очень медленно, количество продукта было меньшим, а качество низким. При pH 7 количество продукта увеличилось, но все еще не было оптимальным с точки зрения качества, при pH 8 синтез проходил в оптимальных условиях, качество и количество продукта достигали наилучших показателей. При pH 9 качество продукции стало снижаться, появились побочные продукты. В реакции pH был определен как наиболее благоприятный при 8, так как эффективность синтеза в этих условиях была наивысшей.

Изучение влияния концентрации реагентов. Применялись концентрации пропаргилового спирта в количестве 2 ммоль, 3 ммоль, 5 ммоль, 7 ммоль (Рис.6.). Диаграмма, показывающая влияние концентрации пропаргилового спирта на синтез колхамина с пропаргиловым спиртом.

На этой диаграмме видно, что оптимальное время процесса синтеза составляет 6 часов, поскольку в это время как количество, так и качество продукта высоки. Чем дольше продолжительность, тем меньше количество продукта и тем ниже качество.

В течение 4 часов синтез происходил частично, количество и качество продукта были недостаточными. В течение 6 часов количество продукта достигло максимума, а качество было высоким. В течение 8 часов количество образующегося продукта не увеличивалось, а образовывались излишки остатков. В течение 12 часов количество дополнительных примесей в продукте увеличивалось, а качество продукта снижалось. Наиболее эффективное время

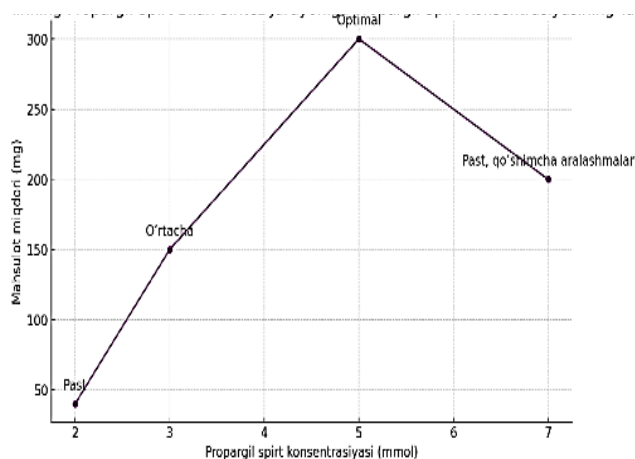


Рисунок 6. Влияние концентрации пропаргилового спирта на процесс синтеза новых производных колхамина с пропаргиловым спиртом

дополнительных примесей.

Из этой диаграммы видно, что концентрация пропаргилового спирта 5 ммоль является оптимальной в процессе синтеза, поскольку на этом уровне количество и качество продукта являются лучшими.

Определены оптимальные условия: температура: 90°C. время реакции - 6 часов, уровень pH: 8. Концентрация пропаргилового спирта: 5 ммоль. Количество катализатора: CuCl. Эти условия обеспечивали высочайшее качество и количество продукта, повышая эффективность процесса синтеза.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной **“Усовершенствованная технология извлечения колхамина из растения Colchikum kesselringii”**, в результате исследований представлена принципиальная технологическая схема процесса по извлечению колхамина из растения Colchikum kesselringii и синтезу его производных:

Цветы, листья и корни растения Colchikum kesselringii собирают в особый период. Собранные части растения сушат в затененном месте или в низкотемпературной сушилке. Высушенный растительный материал измельчают, а измельченное сырье готовят к экстракции. Высушенное и измельченное растительное сырье экстрагируют 5% - ной уксусной кислотой (в соотношении 1:3). Процесс экстракции занимает 24 часа при комнатной температуре.

После первого этапа жидкий экстракт фильтруют. К растительному остатку из фильтра добавляют еще 5% свежей уксусной кислоты и экстрагируют еще 24 часа. Этот процесс повторяется три раза, и все экстракты объединяются. К комбинированному жидкому экстракту добавляют равное количество (в соотношении 1:1) соляной кислоты (HCl) и доводят pH до 1. Этот процесс способствует образованию водорастворимой кислой формы алкалоидов.

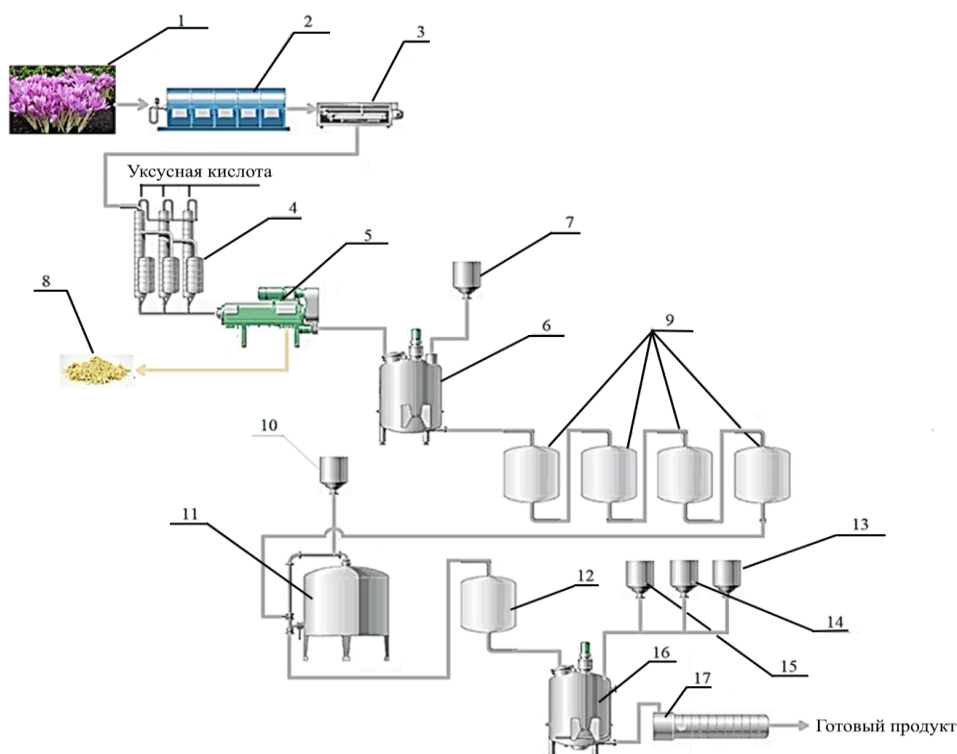
Полученный в кислой среде экстракт помещают в сепаратор в воронку и смешивают с хлороформом. Хлороформ содержит алкалоиды в кислой среде. После встряхивания образуются два слоя: водоносный слой и хлороформный слой. Хлороформный слой отделяют от воронки. В результате этого процесса алкалоиды накапливаются в растворе хлороформа. Раствор хлороформа перегоняют.

1. При концентрации пропаргилового спирта 2 ммоль количество продукта составляет 40 мг, качество низкое.

2. При 3 ммоль количество продукта достигает 150 мг, что свидетельствует о среднем качестве.

3. При 5 ммоль наблюдается оптимальный результат процесса синтеза, количество продукта составляет 300 мг, качество находится на высшем уровне.

4. При 7 ммоль количество продукта снижается до 200 мг, а качество снижается за счет



1-растение «*Colchicum kesselringii*», 2-сушильная печь, 3-дробилка, 4-экстрактор, 5-фильтровальное устройство, 6, 16-реактор, 7-емкость для соляной кислоты, 8-отходы продукта, 9,12-промывные устройства, 10 -емкость для хлороформа, 11-экстрактор, 13-14,15-емкость для реагентов, 17-устройство очистки

Рисунок 7. Технологическая схема выделения колхамина из растения *Colchicum Kesselringii* и синтеза его производных

Таблица 6

Затраты на производство 1 кг колхамина:

Название сырья	Количество (кг)	Цена 1 кг (сум)	Общая стоимость (сум)
<i>Colchicum kesselringii</i>	10	500 000	5 000 000
Хлороформ	10	75 000	750 000
Дибутиловый эфир	10	35 000	350 000
Соляная кислота	10	35 000	350 000
Гидроксид аммония	10	11 500	115 000
Вода (дистиллированная)	100	10 000	1 000 000
Потребление энергии	-	-	700 000
Вспомогательные реагенты	1	200 000	200 000
Упаковочные материалы	-	-	100 000
Заработная плата	-	-	500 000
Транспорт и логистика	-	-	150 000
Переработка технологических отходов	-	-	100 000
Прочие расходы	-	-	92 500
Общая стоимость			9 407 500

В результате хлороформ перегоняется, оставляя в дистилляторе остатки алкалоидов нейтральной фракции. Водный экстракт в верхнем слое колбы доводят до pH = 9 раствором нашатырного спирта (25% NH₄OH) и снова промывают хлороформом. В результате процесса в щелочной среде

выделяются алкалоиды, которые получают перегонкой. Для расчета экономической эффективности в процессе получения 1 кг колхамина необходимо учитывать несколько основных факторов: количество сырья, расход энергии, стоимость технологических процессов, и затраты на доставку продукции. Для того чтобы проанализировать этот процесс, давайте пошагово рассчитаем каждый этап получения тонны колхамина (табл.6). Все расходы на приобретение 1 кг колхамина составляют 9 407 500 сум. Из-за высокого рыночного спроса и цены этот процесс имеет очень высокую экономическую эффективность. Учитывая, что в настоящее время 1 кг колхамина на мировом рынке стоит в эквиваленте от 50950000 до 76425000 Сум, на основе предлагаемой нами технологии колхамин и его производные из местного сырья будут стоить в 5-7 раз дешевле.

ВЫВОДЫ

1. Выделены алкалоиды, содержащиеся в растении *Colchikum Kesselringii*, и установлено, что количество алкалоидов варьирует в зависимости от географического места произрастания.

2. Разработан метод селективного извлечения из растительного сырья при экстракции колхамина из состава растения *Colchicum kesselringii*. в результате применения 5-7% раствора уксусной кислоты

3. В результате реакции колхамина с пропаргиловым эфиром метакриловой кислоты 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) метакриловая кислота, 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) в результате реакции пропаргилового эфира метакриловой кислоты, α -фенил- β -цианакриловая кислота в результате реакции пропаргилового эфира метакриловой кислоты, метакриловая кислота в результате реакции метакриловой кислоты с пропаргиловым эфиром метакриловой кислоты синтезировали 4-(колхамино - N / 1,1-диметилбутин - 2-Ил) сложные эфиры метакриловой кислоты диметилэтинилкарбинола и 4 - (колхамино-N / 2' - метил-5' - пропин-1) пиридин.

4. Определены оптимальные условия синтеза колхамино-N/2'-метил-5'-пропина-1) пиридина. Из колхамина получают эфиры 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) метакриловой кислоты, 4-(колхамино-Н-Бутин-2-Ил) α -фенил- β -цианакриловой кислоты, 4 - (колхамино-Н/1,1-диметилбутин-2-Ил) метакриловой кислоты.

5. Наибольшая эффективность достигнута при синтезе производных колхамина в присутствии хлористого медного катализатора (формальдегида, гидрохинона) с пропаргиловым спиртом при рН среды 8, температуре 90оС, в течение 6 ч.

6. Разработана и внедрена в практику комплексная технология извлечения из растения *Colchicum kesselringii* смеси алкалоидов и колхамина из них.

7. Метод экстракции успешно внедрен в производство на совместном предприятии ООО "NOVA PHARM", так как алкалоиды и их производные, содержащиеся в *Colchicum kesselringii* из семейства тюльпанов, произрастающих в Центральной Азии, обладают высокой противораковой активностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/31.01.2023.K/T.78.01 ON AWARDING
THE ACADEMIC DEGREE AT TERMEZ STATE UNIVERSITY**

TERMEZ STATE UNIVERSITY

ATAMURATOVA DILOROM MAMATMUMINOVNA

**IMPROVEMENT OF COLCHAMINE EXTRACTION TECHNOLOGY
FROM COLCHICUM KESSELRINGII PLANT AND SYNTHESIS OF ITS
DERIVATIVES**

02.00.14 – Technology of organic substances and materials based on them.

**ABSTRACT OF A DOCTORAL PHILOSOPHICAL DISSERTATION IN
TECHNICAL SCIENCES**

Termez – 2024

The topic of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in technical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number B2024.4.PhD/T5002.

The dissertation was completed at Termez State University.

The dissertation abstract is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on the website of the Academic Council (www.terstu.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNET" (www.ziyounet.uz).

Scientific supervisor:

Alikulov Rustam Valiyevich
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Official opponents :

Kamolov Lukhmon Sirojiddinovich
Doctor of Chemical Sciences, Docent

Bozorov Lutfulla Ubaydullayevich
Doctor of Philosophy of Technical Sciences

Leading organization :

Bukhara State University

The defense of the thesis will take place "20" XII 2024 at "11⁰⁰" hours at a meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2023.K/T.78.01at Termez State University at the address: 190111, Surkhandarya region, Termez, st. Barkamol Avlod, 43. Tel. : (+99876) 221-74-55, fax: (+99876) 221-71-17, e-mail: termizdu@umail.uz.

The thesis is registered at the Information Resource Center of Termez State University under No. 269, which can be found at the IRC (190111, Surkhandarya region, Termez, Barkamol Avlod St., 43. Tel. : (+99876) 221-74-55, fax: (+99876) 221-71-17, e-mail: termizdu@umail.uz).

The abstract of the dissertation was sent out "7" XII 2024.
(Protokol at the register No. 15 dated "7" XII 2024).



L.A. Umbarov
Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor

Sh.A. Kasimov
Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

R.V. Alikulov
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific
Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to isolate colchamine from the composition of the *Colchicum Kesselringii* plant, to synthesize its new derivatives based on the obtained colchamine, and to improve the production technology. Research objectives:

The objects of the research work: *Colchicum Kesselringii* plant raw materials, colchamine, chloroform, diethyl ether, acetic acid, hydrochloric acid, ammonia were taken as the object of the research.

The scientific novelty of the study is as follows:

The fraction of alkaloids was extracted from the *Colchicum Kesselringii* plant growing in the Surkhandarya region and Hisar mountain ranges, and it was studied that the amount of alkaloids obtained varies depending on the geographical area of growth;

The selective extraction of alkaloids from the *Colchicum Kesselringii* plant using a 5-7% acetic acid solution has been found to be effective;

As a result of the reaction of colchamine with the propargyl ether of methacrylic acid, 4-(colchamino-N-butyn-2-yl) of methacrylic acid is obtained, as a result of the reaction of α -phenyl- β -cyano acrylic acid with the propargyl ether of α -Phenyl- β -cyanacrylic acid, 4-(colchamino N-butyn-2-yl), 4-(Colchamino-N/1,1-dimethylbutyn-2-yl) esters of methacrylic acid as a result of the reaction of methacrylic acid with dimethylethynylcarbinol ether and 4-(Colchamino-N/2') as a result of the reaction with dimethylethynylcarbinol -methyl-5'-propyn-1) pyridine was synthesized;

4-(colchamino-N-butyn-2-yl) of methacrylic acid from colchamine, 4-(colchamino-N-butyn-2-yl) of α -Phenyl- β -cyanacrylic acid, 4-(Colchamino-N/1,1) of methacrylic acid -dimethylbutyn-2-yl) esters and 4-(Colchamino-N/2'-methyl-5'-propyn-1) pyridine synthesis optimal conditions were determined;

4-(colchamino-N-butyn-2-yl) of methacrylic acid synthesized from colchamine, 4-(colchamino-N-butyn-2-yl) of α -Phenyl- β -cyanacrylic acid, 4-(Colchamino-N/1) of methacrylic acid ,1-dimethylbutyn-2-yl) ethers and 4-(Colchamino-N/2'-methyl-5'-propyn-1) pyridine component confirmed by IR, PMR-spectroscopy methods;

a comprehensive technology for extracting a mixture of alkaloids and colchamine from the *Colchicum Kesselringii* plant has been developed.

Implementation of the research results are as follows:

Based on the results obtained in the isolation of the alkaloid complex from the *Colchicum Kesselringii* plant, the improvement of the technology for the individual isolation of colchamine from the obtained alkaloid complex, and the synthesis of its derivatives:

The technology for the isolation of the alkaloid complex from the *Colchicum Kesselringii* plant was put into practice at the Joint Venture M.Ch.J "NOVA PHARM" (Reference No. 77 of the Joint Venture M.Ch.J "NOVA PHARM" dated November 6, 2023). As a result, the acetic acid method for the isolation of the alkaloid complex from the *Colchicum Kesselringii* plant allowed for high-yield isolation;

The technology for extracting Colchicine from the Colchicum Kesselringii plant, a member of the Tulip family, which grows in Central Asia, was put into practice at the Joint Venture "NOVA PHARM" M.Ch.J (Reference No. 77 of the Joint Venture "NOVA PHARM" M.Ch.J dated November 6, 2023). As a result, the method for extracting alkaloids from the plant made it possible to use it in production.

The structure and volume of the thesis. The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of used literature and an appendix, totaling 114 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATIONS

I bo'lim (I часть; part I)

1. Атамуратова Д.М., Аликулов Р.В., Тураев Х.Х., Умбаров И.А. Синтез нового производного аминоколхамина с 2-метил-5-этинилпиридина //НамДУ илмий ахборотномаси - Научный вестник НамГУ.Наманган,-2021-№.12.-С. 65-67. (02.00.00, №18);

2. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Bozorov Y.Sh., Haitov B.T. Synthesis of a new derivative of kolchamine with propargyl alcohol // International Scientific Journal Theoretical & Applied Science.-2021.- №.12-104.-С. 977-979. №23. SJIF. IF-7,18

3. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Safarov A.M., Haitov B.T. Syntesis of a new derivative of colchamine and aminocolchamin with propargyl ester of acrylic// International Scientific Journal Theoretical & Applied Science.-2021.- №.12-104.-С. 778-781. №23. SJIF. IF-7,18

4. Атамуратова Д.М., Аликулов Р.В., Тураев Х.Х. Алкалоиды Colchicum kesselringii. //Universum: химия и биология.-2021.-№.12-(90).-С.26-30. (02.00.00, №2)

5. Атамуратова Д.М., Аликулов Р.В., Тураев ХХ., Джумаев Х.А., Эшдавлатов Э.А. Синтез различных апорфиновых алкалоидов окислением ёдом // Universum: химия и биология.-2021.-№.10-(88).-С.39-41. (02.00.00, №2)

6. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Сафаров А.М. Синтез нового производного аминокалхамина с пропаргиловы спиртом. // Deutsche internationale Zeitschrift fur zeitgenossische Wissenschaft.-2021.- №.22.-С.85-87. №23. SJIF. IF-3,34

7. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Khaitov B.T. Homoaporphin and homoproaporphin bases colchicum and merendera. // Norwegian Journal of development of the International Science.-2022.-№ 79.-С.13-36. №23. SJIF. IF-5,99

8. Атамуратова Д.М., Аликулов Р.В., Хаитов Б.Т., Дурмонова С.С., Сафаров А.М., Сулаймонова М.Н. Синтез новых ацетиленовых производных колхамина //Universum: химия и биология.-2022.-№ 6-(96).-С.50-56. (02.00.00, №2)

9. Атамуратова Д.М., Аликулов Р.В., Нормуродова Г М., Холмуродова С.А., Икромов Ш.С. Синтез Нового Колхамина С Ацетиленом // Educational Research in Universal Sciences.-2023.-№.2-5.-С. 382-390. №23. SJIF. 2023 IF-5,64.

II Bo'lim (II часть; part II)

10. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Turayev Kh.Kh. Synthesis Of Dehydro- And Oxohomoproaporphine Alkaloids // Library Progress International. - 2024.- №.3-44. -pp.5115-5119.

11. Atamuratova D.M., Alikulov R.V. Determination of alkaloids in “colchikum kesselringii” plant by chromatographic method. //Ethiopian International Journal of Multidisciplinary.-2024.- №.11-7.-С.62-65.

12. Atamuratova D.M., Alikulov R. V, Safarov A.M., Turaeva Sh.Sh., Xamraeva M.F. Синтез производного аминоколхамина с диметилэтинилкарбиноловым эфиром метакриловой кислоты. // “Kimyo, oziq-ovqat hamda kimyoviy texnologiya mahsulotlarini qayta ishlashdagi dolzarb muammolarini yechishda innovatsion texnologiyalarning ahamiyati” mavzusidagi xalqaro ilmiy –amaliy anjumani. 23-24 noyabr Namangan,-2021.-470-472-b.

13. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Safarov A.M. Oq savrinjon o‘simligi alkaloidlari tadqiqoti. // “Kimyo, oziq-ovqat hamda kimyoviy texnologiya mahsulotlarini qayta ishlashdagi dolzarb muammolarini yechishda innovatsion texnologiyalarning ahamiyati” mavzusidagi xalqaro ilmiy –amaliy anjumani. 23-24 noyabr Namangan,-2021.-127-128-b.

14. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Botirov A.H., Karimova M.R. O‘simlik moddalaridan alkaloidlarni ajratib olishning usullari. // “Kimyo, oziq-ovqat hamda kimyoviy texnologiya mahsulotlarini qayta ishlashdagi dolzarb muammolarini yechishda innovatsion texnologiyalarning ahamiyati” xalqaro mavzusidagi ilmiy –amaliy anjumani. 23-24 noyabr Namangan,-2021.-125-126-b.

15. Atamuratova D.M., Aliqulov R.V., Xayitalieva A.A. Regkolinning Fotokimyoviy usulda olinishi. //“Zamonaviy organik kimyoning dolzarb muammolari” Respublika ilmiy amaliy anjumani materiallari. 1-may Qarshi, -2021.-104-105-b.

16. Atamuratova D.M., Alikulov R.V., Botirov A.H., Karimova M.R. Синтез нового производного аминоколхамина с диметилэтинилкарбинолом. // 1st Uzbekistan-Japan International Symposium on Green Chemisrty and Sustainable Development. 29 November 2021.-Tashkent. – p.32

Avtoreferatning o‘zbek, rus va ingliz (rezyume) tillaridagi nusxalari
«Surxondaryo ilm va fan» jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: 07.12.2024 yil.
Ofset bosma qog‘ozi. Qog‘oz bichimi 60×84 1/16.
“Times New Roman” garniturası. Ofset bosma usuli.
Shartli b.t. 2,8. Adadi 60 nusxa. Buyurtma № 267.

Termiz davlat universiteti nashr-matbaa markazida chop etildi.
Manzil: Termiz shahri, Barkamol avlod ko‘chasi, 43-uy.

