

**GULISTAN DAVLAT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

QORAQALPOQ DAVLAT UNIVERSITETI

BEKPOLATOVA BAXTIGUL MADIREYMOVNA

**LAGOXILIN VA LAGOXIRZINNING BIOLOGIK FAOL HOSILALARI
SINTEZI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Gulistan - 2025

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati
mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on chemical sciences**

Bekpolatova Baxtigul Madireymovna Lagoxilin va lagoxirzinning biologik faol hosilalari sintezi.....	3
Бекполатова Бахтыгул Мадиреймовна Синтез биологически активных производных лагохилина и лагохирзина.....	23
Bekpolatova Baxtigul Madireymovna Synthesis of biologically active derivatives of lagohilin and lagohirzine	45
E‘lon qilingan ishlar ro‘uxati Список опубликованных работ List of published works.....	49

**GULISTAN DAVLAT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

QORAQALPOQ DAVLAT UNIVERSITETI

BEKPOLATOVA BAXTIGUL MADIREYMOVNA

**LAGOXILIN VA LAGOXIRZINNING BIOLOGIK FAOL HOSILALARI
SINTEZI**

02.00.10 – Bioorganik kimyo

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Gulistan - 2025

Kimyo fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.1.PhD/K465 raqam bilan ro'yhatga olingan.

Dissertatsiya Bioorganik kimyo institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.biochem.uz) va «ZiyoNet» Axborot ta'lim tarmog'ida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:	Matchanov Alimjon Davlatboyevich kimyo fanlari doktori, professor
Rasmiy opponentlar:	Abdulladjanova Nodira Gulomjonovna kimyo fanlari doktori, professor Mamadaliyeva Nilufar Zokirjonovna kimyo fanlari doktori,(DSc) professor
Yetakchi tashkilot:	Toshkent kimyo-texnologiya instituti

Dissertatsiya himoyasi Guliston davlat universiteti huzuridagi DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03 raqamli Ilmiy kengashning 2025 yil «__» _____ soatdagi majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 120100, Guliston shahri, 4-mavze, universitet kampusi. Тел: (+99867-225-24-90), e-mail: glisu_info@edu.uz).

Dissertatsiya bilan Guliston davlat universitetining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (№ raqami bilan ro'yhatga olingan).. (Manzil: 120100, Guliston shahri, 4-mavze, universitet kampusi. Тел: (+99867-225-24-90), e-mail: glisu_info@edu.uz).

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil «__» _____ kuni tarqatildi.

(2025 yil «__» _____dagi _____ raqamli reestr bayonnomasi)

H.H.Qo'shiyev

Fan doktori ilmiy darajalar beruvchi
ilmiy kengash raisi, b.f.d., professor

T.A.Djurayev

Fan doktori ilmiy darajalar beruvchi
ilmiy kengash kotibi, b.f.f.d., dots.

N.R.Xashimova

Ilmiy kengash qoshidagi Ilmiy seminar
raisi b.f.d., professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Dunyoda o‘simlik va o‘simlik xomashyosi asosida yaratilgan mahsulotlardan foydalanishga alohida e‘tibor berilmoqda. Ayniqsa, tibbiyotda shifobaxsh o‘simliklardan ajratib olingan tabiiy birikmalar asosida yaratilgan vositalardan foydalanish dolzarb masalalardan biridir. Shunga ko‘ra, o‘simliklarning kimyoviy tarkibini tadqiq qilish asosida biologik faol moddalarni ajratib olish va ularning xususiyatlariga ko‘ra kimyoviy modifikatsiya qilish, olingan birikmalarning kimyoviy tuzilishini aniqlash, spetsifik faolliklarini o‘rganish hamda ularni sanoat miqyosida ishlab chiqarishni yo‘lga qo‘yish ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Jahonda dorivor o‘simliklarning kimyoviy tarkibini o‘rganish, o‘simliklardan faol ta‘sir qiluvchi birikmalarini (terpenlar, terpenoidlar, polifenollar, alkaloidlar, flavonoidlar, kumarinlar, glikozidlar va boshqa moddalar) alohida erkin holda ajratib olish va fizik-kimyoviy usullar asosida kimyoviy tuzilishlarini tahlil qilish, ular asosida yuqori biologik faollikka ega dori vositalari substansiyalarini olish tadqiqotlar olib borilmoqda. Aynan ushbu yo‘nalishda ko‘pgina nufuzli tadqiqot markazlarida biologik faol moddalar manbalarini aniqlash, ulardan kerakli birikmalarni ajratib olish va modifikatsiya qilish, ularning tuzilishi hamda biologik faolligini zamonaviy usullar bilan tahlil qilishga alohida e‘tibor berilmoqda. Shunga ko‘ra, olib boriladigan tadqiqotlar natijasida samarali, xavfsiz va innovatsion preparatlar yaratilishi kutilmoqda.

Respublikamizda tog‘li xududlarida o‘sadigan *Lagochilus inebrians Bunge* o‘simligi tarkibidan ajratib olingan lagoxilin diterpenoidi asosida sintez qilingan birikmalar va ularning ayrim komplekslari, o‘zining kam zaharliligi hamda inson organizmida kechadigan kapillayrlardan qon ketish jarayonida samarali specifik ta‘sir ko‘rsatishi bo‘yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. Ushbu tadqiqotlarni amalga oshirishda O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha harakatlar strategiyasining 4-yo‘nalishida “Ilmiy tadqiqot va innovasion faoliyatni rag‘batlantirish, ilmiy va innovasion yutuqlarni amaliyotga joriy etishning samarali mexanizmlarini yaratish”¹ yuzasidan muhim vazifalar belgilab berilgan.

Bu boradagi vazifalarni amalga oshirishda lagoxilinning yangi hosilalarini sintez qilish, ularni suvda eruvchan shaklga o‘tkazish, ularning kimyoviy tuzilishi va farmako-toksikologik xususiyatlarini o‘rganish, ular asosida yuqori samarali qon to‘xtatuvchi, yallig‘lanish, allergiyaga qarshi dori vositalarini olishning iqtisodiy samarador texnologiyalarini yaratish, farmatsevtika bozorini yangi, samarali dori turlari bilan to‘ldirish imkoniyatini yaratishga yo‘naltirilgan ilmiy tadqiqotlar muhim ilimiy-amaliy ahamiyatga ega.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 10 apreldagi PF-5707-son «Respublikamizda 2019-2021 yillarda farmatsevtika sohasini jadal

¹ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-sonli “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida” gi Farmoni

rivojlantirishning keyingi chora-tadbirlari to'g'risida»gi Farmoni, 2020 yil 12 avgustdagi PQ-4805-son "Kimyo va biologiya yo'nalishlarida uzluksiz ta'lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora tadbirlari to'g'risida"gi va 2020 yil 6 noyabrdagi PQ-4884-son "Ta'lim-tarbiya tizimini yanada takomillashtirishga oid qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida" qarorlari, hamda 2017 yil 7-fevraldagi 4947-sonli "2017-2021 yillarda O'zbekistonni rivojlantirishning beshta ustuvor yo'nalishi bo'yicha Harakatlar strategiyasi" to'g'risidagi Farmoni va boshqa hujjatlarida belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining VI. «Tibbiyot va farmakologiya» va VII «Kimyo, kimyo texnologiyalari va nanotexnologiyalar» kabi ustuvor yo'nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o'rganilganlik darajasi.

Xalq tabobatida keng ishlatilib kelingan va o'zining tarkibida biologik faol diterpenoidlar, alkaloidlar, flavonoidlar saqlovchi *Lagochilus* turi o'simligi Markaziy Osiyo hududida qadimdan ma'lum va o'simlikning suvli qaynatmalari, damlamalari, spirtli ekstraktlari turli qon ketishlarda, shamollash, oshqozon - ichak kasalliklarini davolashda uzoq yillardan buyon keng ko'lamda ishlatib kelinmoqda. O'simlikning asosiy ta'sir etuvchi moddasi lagoxilin diterpenoidi va uning atsetil hosilalari hisoblanadi. Hozirgi vaqtda lagoxilin va uning hosilalarini o'simlikdan ajratib olish va sintez qilish, tuzilishi, farmako-toksikologik xususiyatlarini o'rganish va ularni sanoat miqyosida ishlab chiqarish texnologiyalarini yaratish bo'yicha jahon va respublikamizda ko'plab ilmiy izlanishlar olib borilgan. Jumladan, I.E.Akopov, P.F.Vlad, M.I.Ikramov, S.A.Yaparova, D.Popa, G.V.Lazurevskiy, M.M.Abramov, O.S.Chijov O.S.Sodiqov, M.Xatamov, X.A.Aslanov, I.I.Ibragimov, T.R.Abduraxmanov, S.A.Auelbekov, U.N.Zaynutdinov, D.N.Dalimov, Z.I.Mavlyankulova, M.P.Po'latova, A.D.Matchanov, S.A.Maulyanov kabi olimlar tomonidan o'rganilgan.

M.I.Ikramov va M.I.Chijlar tomonidan *L.inebrians* o'simligining vegetativ davriga qarab efir moylarining hosil bo'lish dinamikasi o'zgarib borishini o'rganishgan. R.L.Xazanovich tomonidan esa *L. inebrians*ning gullash va urug' hosil qilish davrida 0,217% efir moyi saqlashi aniqlangan. I.F.Proskurina va L.M.Utkinlar *L. inebrians* o'simligi tarkibidan staxidrin alkaloidini ajratib olishgan. O'zbekiston Milliy universiteti professori U.N. Zaynutdinov tomonidan *Lagochilus* turi o'simliklari tarkibidan 30 dan ortiq tabiiy birikmalar ajratib olingan, lekin ularning asosiy qismi suvda erimasligi aniqlangan. Shuning uchun G.A.Tolstikov va uning shogirdlari tomonidan glitsirrizin kislotasi va uning tuzlarining "solyubilizatsiya" xususiyati mavjudligini aniqlashgan. Professor D.N.Dalimov va A.D.Matchanovlar tomonidan glitsirrizin kislotasi hamda uning tuzlari bilan lagoxilinning suvda eruvchan supramolekulyar kompleks birikmalari

olingan va ularning suvli eritmalaridagi mitsellyar tuzilishi, turg'unligi va termodinamik xususiyatlari kompleks hosil qiluvchi komponentlar nisbatiga va ularning kimyoviy tuzilishiga bog'liqligi aniqlangan. Lekin olingan birikmalarning o'ziga xos kimyoviy tuzilishlari boshlang'ich moddalarning kimyoviy tuzilishlarini o'rganishda rentgen tuzilishi tahlili usullaridan nisbatan kam foydalanilgan.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim va ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya O'zbekiston Milliy universiteti va O'zR FA Bioorganik kimyo institutining ilmiy-tadqiqot ishlari IFA-2012-6-4 «Vena qon tomiri orqali qo'llaniladigan Lagovin gemostatik dori vositasi klinik sinovlarini o'tkazish, dori shaklini texnologiyasini o'zlashtirish va tajriba partiyasini ishlab chiqarish» (2012-2013), FA-I11-TO11 «Glilagin gemostatik preparatini ishlab chiqarish texnologiyasini o'zlashtirish va lagoxilinni olish texnik sharoitlarini ishlab chiqish» (2015-2016) mavzusida olib borilgan tadqiqotlar doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi lagoxilin diterpenoidining yangi hosilalarini sintez qilish va kristallarini olish usullarini ishlab chiqish, supramolekulyar komplekslarini olish va ularning kimyoviy tuzilishlari hamda biologik faolligini aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

Lagochilus inebrians Bunge o'simligidan lagoxilin diterpenoidini oldindan ma'lum usulga asoslanib ajratib olish, qayta kristallab tozalash va fizik – kimyoviy kattaliklarini adabiyot ma'lumotlari bilan taqqoslash;

Lagoxilin asosida uning degidrogenlanish mahsuloti 18-norgidroksimetilen-3-O-3'-3-O-18'-dilagoxirzinni sintez qilish, tozalash, monokristalini olish;

Lagoxilinning 15,16,18-triatsetil hosilasini sintez qilish, tozalash, fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'rganish hamda monokristalini olish usulini ishlab chiqish;

Lagoxirzinni sintez qilish va uning monokristalini olish, u asosida GK va GKMAT bilan turli xil molyar nisbatlardagi supramolekulyar komplekslarini olish, fizik-kimyoviy va spektral xususiyatlarini aniqlash;

Lagoxilin asosida lagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinlarni sintez qilish, tozalash, fizik-kimyoviy xususiyatlarini aniqlash va monokristalini olish;

sintez qilingan va monokristallari olingan lagoxilin hosilalarining kimyoviy tuzilishlarini RTT, YaMR spektroskopiyasi va mass-spektrometriya usullari asosida tahlil qilish;

olingan birikmalarning spetsifik gemostatik faolliklarini o'rganish va kimyoviy tuzilishi bilan biologik faolligi orasidagi bog'liqlik qonuniyatlarini tahlil qilish.

Tadqiqotning obykti sifatida Bozulbung (*Lagochilus inebrians Bunge*), o'simligi, lagoxilin diterpenoidi, supramolekulyar komplekslar olingan.

Tadqiqotning predmeti lagoxilin diterpenoidi hosilalari sintezi, monokristallari, supramoleklyar komplekslarini olish, ularning fizik-kimyoviy xossalari hamda spetsifik gemostatik faolligini o'rganish hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqotlar jarayonida ekstraksiya qilish, cho'ktirish, qayta kristallash, tozalash, fizik-kimyoviy, ^1H YaMR-, ^{13}C YaMR-spektroskopiya, xromato-mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografik (yupqa qatlamli (YuQX) va kolonkali (KX) xromatografiya) va biologik usullar qo'llanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

Lagochilus inebrians Bunge o'simlikdan ajratib olingan lagoxilin diterpenoidi asosida ilk bor 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin sintez qilingan va monokristalini olish usuli ishlab chiqilgan hamda RTT, PMR va mass-spektrometriya usullari asosida unung kimyoviy tuzilishi isbotlangan;

birinchi marotaba 18-Norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin sintezi mexanizmi o'rganilgan va ushbu jarayonida bir molekula suv bilan birga bir molekula metil spirti ajralib chiqishi hamda natijada 3-O-3';3-O-18' bog'ining hosil bo'lishi asoslab berilgan, uning kristall tuzilishi rombik kristall tuzilishga ega ekanligi isbotlangan va yangi modda Kembridj kristallografik ma'lumotlar bazasiga LOFHIX Ref Codi bilan kiritilgan;

ilk bor lagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinlarning monokristallarini olish usullari ishlab chiqilgan, kimyoviy tuzilishlari RTT usuli asosida tasdiqlanib, kristall panjaralari rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan va Kembridj kristallografik ma'lumotlar bazasiga mos ravishda maxsus raqamlar (Ref Code): XATPEO, MUFVOY, EKIQEU, EKIQIY, MUFVUE bilan kiritilgan;

Diterpenoid lakton Lagoxirzinning GK va uning monoammoniyli tuzlari asosida birinchi marta turli xil molyar nisbatlardagi supramolekulyar komplekslari olinigan, kimyoviy tuzilishlari IQ, UB spektroskopiya usullari asosida tahlil qilingan va kompleks hosil bo'lish jarayonida molekulalararo vodorod bog'lari ishtirok etishi $3600-3200\text{ sm}^{-1}$ sohada $-\text{OH}$ guruhlariga valent tebranishlari keng elka korinishda namoyon bo'lishi hamda UB spektrlarida maksimum nur yutishi 3-5nmga katta to'lqin uzunligiga siljishi bilan asoslab berildi.

Tadqiqotning amaliy natijalari lagoxilinning 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinlar hosilalari sintezi usullari va ularning kristallarini olish usullari ishlab chiqilgan. Olingan kristallar RTT usuli asosida tahlil qilinib, kristall panjaralari tuzilishlari aniqlanib, olingan natijalar Kembridj kristallografik bazasiga maxsus raqamlar (Ref Code) bilan kiritilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi lagoxilinning yangi hosilalari sintez qilinganligi va zamonaviy IQ-, ^1H YaMR-, ^{13}C YaMR-spektroskopiya, xromato-mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografik (yupqa qatlamli

(YuQX) va kolonkali (KX) xromatografiya), biologik va boshqa tadqiqot usullaridan olingan natijalar mutaxassislarining ekspert baholari, tadqiqot natijalarining xalqaro ilmiy konferensiyalardagi muhokamasi va retsenziyalangan ilmiy manbalarda maqolalar sifatida chop etilganligi bilan asoslandi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, lagoxilinning bir qator hosilalari, jumladan, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin va 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinlar sintez qilingan, fizik-kimyoviy xususiyatlari va monokristalini olish sharoiti o'rganilgan, RTT usuli asosida kimyoviy tuzilishi isbotlangan, 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin sintezi jarayonida suv molekulasini bilan birga bir molekula metil spirti ajralib chiqib ketishi natijasida 3-O-3';3-O-18' bog'i hosil bo'lishi ilmiy asoslab berilgan.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati lagoxilin diterpenoidi asosida lagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin va 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinlarning monokristallari RTT usuli asosida o'rganilib, ularning kimyoviy tuzilishlari to'la isbotlanganligi va ular Kembridj kristallografik bazasiga XATPEO, MUFVOY, EKIQU, EKIQUY, MUFVUE, LOFHIX maxsus kodlari bilan deponent raqamlar orqali kiritilganligi va undan kelajakda barcha kimyogar olimlar foydalanish imkoniyatlarini ochilishi hamda bu esa o'z navbatida yangi gemostatik dori vositalarni yaratishda ilmiy asos bo'lib xizmat qilishi bilan belgilanadi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Lagoxilinning bir qancha hosilalarining monokristallarini olish va ularning kimyoviy tuzilishlarini tahlil qilish hamda biologik faollini o'rganish bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

Diterpenoid lagoxilinning lagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, monokristallari olinib, tahlil qilingan va Kembridjning kristallografik bazasiga XATPEO, MUFVOY, EKIQU maxsus kodlari bilan kiritilgan (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). Natijada ushbu qator birikmalarining monokristallarni olish usullaridan keng foydalanish imkoniyati yuzaga kelgan.

Lagoxilin diterpenoidining tetraformiati, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin va 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinlarning monokristallari olingan va Kembridjning kristallografik bazasiga EKIQUY, MUFVUE, LOFHIX maxsus kodlari bilan kiritilgan (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). Natijada ushbu kristallarni olish usullari hamda ularning kimyoviy tuzilishlaridan kimyogar olimlar, ilmiy izlanuvchilar va talabalar keng foydalanishlari uchun imkoniyatlari yaratilgan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 5 ta xalqaro va 12 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 28 ta ilmiy ish nashr etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Vazirlar

Mahkamasi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda, jumladan, 1 monografiya, 10 ta ilmiy maqola, shundan, 2 tasi respublika, 8 tasi xorijiy jurnallarda nashr etilgan. 5 ta xalqaro va 12 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlar to'plamlarida tezislari nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, uchta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiya hajmi 112 bet.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati asoslab berilgan, tadqiqotning maqsad va vazifalari, obykti va predmetlari ifodalangan, uning O'zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ishonchligi, tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, ularning amaliyotga joriy qilish istiqboli borasida xulosalar keltirilgan hamda chop ettirilgan ishlar va dissertatsiyaning tuzilishi to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning «**Lagochilus turkumi o'simliklarining kimyoviy tuzilishi, di va triterpenoidlarining biologik xususiyatlari**» deb nomlangan birinchi bobida Lagochilus turkum o'simligining kimyoviy tarkibi, lagoxilin hosilalarining biologik faolligi, gemostaz va gemostatik dorilarning sintezi, molekulyar va kristall tuzilishlari, xossalari va biologik faolligining qo'llanish sohalari hamda fizik-kimyoviy xossalari bo'yicha adabiyot manbalari batafsil tahlil qilingan.

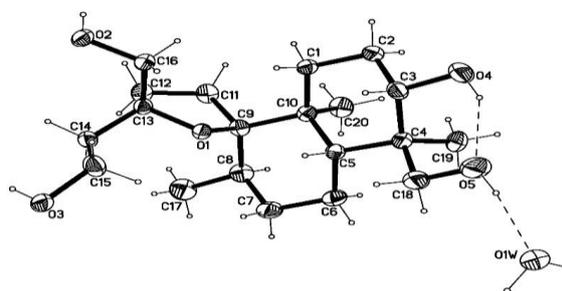
Dissertatsiyaning «**Lagochilus inebrians o'simligidan lagoxilinni ajratib olish va tozalash uning hosilalarinini sintez qilish, supramolekulyar birikmalarni olish sharoitlari**» deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot obyektlari va usullariga bag'ishlangan bo'lib, unda Lagochilus Inebrians o'simligidan lagoxilinni ajratib olish va tozalash, qayta kristallash, ajratib olingan 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin, 15,16,18-triasetilagoxilin, lagoxilintetraformiat, lagoxirzidin, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin va lagoxirzin sintezi usullari ko'rsatilgan, RTT, IQ- va mass-spektrometriyasi, ¹³C YaMR-spektroskopiyasi tahlili kabi moddalarning tuzilishini aniqlaydigan va zamonaviy kvant-kimyoviy usullari keltirilgan. Lagochilus turkumi o'simliklaridagi ayrim diterpenoidlarning qon plazmasi koagulyasiyasi tizimiga ta'sirini aniqlash usullari sharhlangan.

Dissertatsiyaning «**Lagochilus inebrians o'simligidan lagoxilinni ajratib olish va tozalash uning hosilalarinining sintezi, supramolekulyar birikmalar ularning kimyoviy tuzilishi va biologik faolligi**» deb nomlangan uchinchi bobida Lagochilus Inebrians o'simligidan ajratib olingan va sintez qilingan birikmalarini tuzilishi va xossalarini RTT yordamida molekulyar va kristall tuzilishlari, IQ-, mass-, ¹³C YaMR spektroskopiya va biologik faolligini aniqlash usularining tahlili muhokama qilingan. O'simlikdan lagoxilinni ajratib olishning bir qancha usullari

bor bo‘lib, ular etanol va dixloretan bilan ekstraksiyalash, shuningdek suvli ekstraksiyalash yo‘llari mavjud. Biz o‘simlikdan lagoxilinni dixloretan yordamida ajratib olish usulini asos sifatida tanladik, o‘simlikni birlamchi ishqor bilan ishlov berish takomillashtirildi.



1-rasm. Lagoxilin monogidratining kristall ko‘rinishi

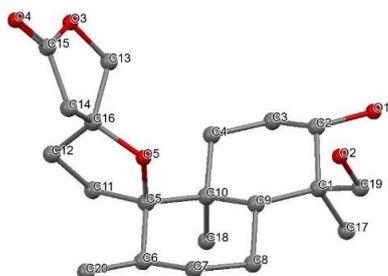


2-rasm. Lagoxilin molekulasini atomlarining raqamlanishi

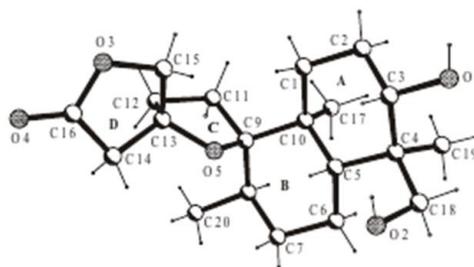
Ekstraksiya va issiq filtrlashdan so‘ng eritma faollashtirilgan ko‘mirdan o‘tkaziladi va elyuent tiniqlanadi. Sovutgandan so‘ng, deyarli tozalangan lagoxilin nozik kristall shaklida cho‘kmaga to‘shadi. Usulning asosiy afzalligi shundaki, dixloretan 15-17 marta faollashtirilgan ko‘mir bilan oldindan tozalash orqali regeneratsiyasiz qayta ishlanadi va shu bilan birga, har safar oxirgi mahsulot - texnik lagoxilin miqdori ortadi. Olingan lagoxilin monokristallarining difraktogrammasi pastda 1-rasmda ko‘rsatilgan. Lagoxilinning monogidrati shaklidagi monokristali erituvchilar: atseton:toluol:etanol aralashmalaridan olingan (1-rasm). Lagoxilinning takroriy rentgen tuzilishi o‘rganildi, uning tuzilishi 40 yildan ko‘proq vaqt oldin R-faktori 11% bilan vodorod atomlarini lokalizatsiya qilmasdan aniqlangan. Ushbu tadqiqot takomillashtirilgan strukturaviy tajriba orqali amalga oshirildi va ushbu tabiiy birikmaning assimetrik markazlarining mutlaq konfiguratsiyasi aniqlandi. Ishimizning keyingi bosqichlarida lagoxilin asosida uning hosilalarini sintez qilib olish va ularning tuzilishlarini zamonaviy usullardan YaMR spektroskopiya va rentgen tuzilishi tahlili usullaridan foydalanib aniqlashga qaror qildik.

Lagoxirzinni sintez qilish va kimyoviy tuzilishini aniqlash

Lagoxilin CuSO_4 va atseton ishtirokida qizdirildi va 3, 18 gidroksil guruhlari izopropiliden holatida himoya qilindi, hosil bo‘lgan 3,18-monoizopropiliden lagoxilin KMnO_4 ishtirokida oksidlandi. Oksidlash jarayoni nikel Reney katalizatori ishtirokida olib borildi. Hosil bolgan mahsulot kuchsiz kislotali muhitda gidroliz qilib lagohirzin olindi. Unum 19-22% ni tashkil qildi. Olingan lagoxirzin atsetonda qayta kristallab monokristall olindi va kimyoviy tuzilishi tahlil qilish uchun monokristalidan foydalanildi. Buning uchun olingan monokristall RTT usuli asosida tahlil qilindi. Struktura Kembrij Strukturaviy ma’lumotlar bankida ro‘yxatdan o‘tgan. Maxsus raqami XATPEO.



3-rasm. Lagoxirzinning kristall panjarasi ko'rinishi



4-rasm. Lagoxirzin molekulasini atomlarining raqamlanishi

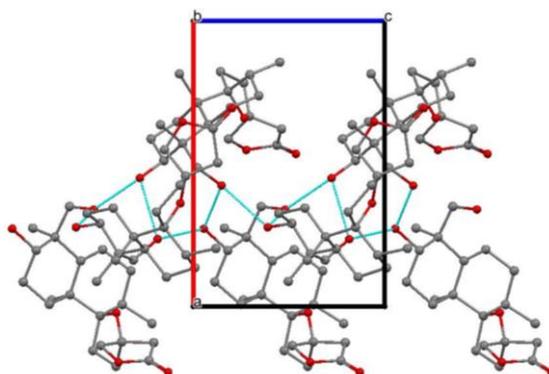
Molekulyar konformasiya va atom raqamlanishi 4-rasmda ko'rsatilgan.

1-Jadval

Lagoxirzinning kristall tuzilishidagi molekullararo H-bog'i

H-Bog'	Simmetriya	O-H, (Å)	O...H, (Å)	O...O, (Å)	Burchak, (°)
O1-H...O2	1-x+y, 1-x, -2/3+z	0.75(6)	2.04(7)	2.739(7)	1.55(9)
O2-H-O1	1-x+y, 1-x, 1/3=z	0.83(6)	2.02(6)	2.824(7)	1.63(5)

Lagoxirzin molekulasining tuzilishida 7 ta assimetrik atomlar C3, C4, C5, C8, C9, C10, C13 qayd etiladi. Olingan monokristallarning sifati absolyut konfiguratsiyani aniqlash uchun yetarli miqdorda aks ettirishga imkon bermadi, shuning uchun biz faqat xiral markazlarning konfiguratsiyasini taklif qilishimiz mumkin: C3S, C4R, C5S, C8R, C9R, C10S, C13S, lagoxilin va uning hosilalari molekullarida shunga o'xshash xiral markazlarning konfiguratsiyasi bilan muvofiqlashtirilgan. Lagoxirzin molekulasining kristall tuzilishida har bir gidroksil guruhi ham donor, ham proton akseptor rolini bajaradi (1-jadval), shuning uchun vodorod lagoxirzinning bir molekulasini 3 tartibli o'q atrofida to'rtta boshqa molekula bilan bog'lanib, yo'nalishida cheksiz zanjirlar hosil qiladi. (5-rasm). Umuman olganda, kuzatilgan kristall strukturasi ancha bo'sh (qadoqlash koeffitsienti 65,5%).



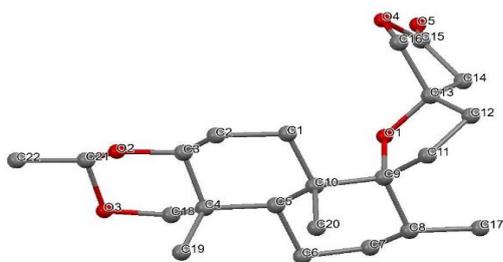
5-rasm. Lagoxirzinning kristall tuzilishi. Tekislikka proeksiya (101). Punktir chiziqlar - H-bog'lanishlar. Faqat vodorod bog'lanishlarida ishtirok etadigan vodorod atomlari ko'rsatilgan

Ishimizning keyingi bosqichida sirka anhidridi ishtirokida lagoxirzin asosida lagoxirzidin sintezi amalga oshirildi.

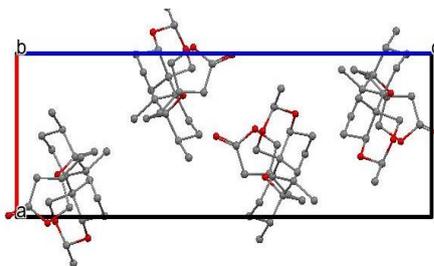
LAGOXIRZIDIN SINTEZI

Lagoxirzidan lagoxirzidin olish jarayoni degidrogenlash asosida olib borildi. Buning uchun lagoxilinning toluoldagi eritmasiga faollashtirilgan nikel-Reney katalizatoridan qo'shiladi va reaksiyon aralashma 3 soat davomida qaynatiladi. Reaksiyaning borishi YuQX tomonidan nazorat qilinadi. Reaksiya oxirida katalizator filtrlanadi. Olingan eritma 5% li natriy gidroksid eritmasi bilan ekstraksiya qilindi va 20% li sulfat kislotasi eritmasi qo'shildi. Kislotasi qo'shilgan eritma dietilefir bilan ekstraksiya qilinadi. Efir eritmasi 0,5% li natriy gidrokarbonat eritmasi bilan, keyin distillangan suv bilan yuviladi. Efir haydalgandan so'ng, qoldiq umumiy va sorbent 1:50 nisbatda LC 100/160 mk silikagel markali kolonkali xromotografiya usulida ajratiladi. Benzol bilan suyultiriladi. Birinchi olti fraksiyada modda kuzatilmaydi. Benzol-dietilefir 100:1 aralashmasi bilan elyuasiya qilingandan so'ng, R_f 0,72 birikma keyingi fraksiyalardan ajratildi, u metanolda qayta kristallandi. Suyuqlanish harorati 256-258 °C, unumi 43-45%. Metanolda qayta kristallangan lagoxirzidinning monokristallari RTT usuli asosida tahlil qilindi. Molekulyar konformasiya va atom raqamlanishi 1 rasmda ko'rsatilgan.

Molekulyar konformasiya va atom raqamlanishi 6 rasmda ko'rsatilgan. Taxminiy tarzda, A, B, C sikllari lagoxilinning asosiy skeleti molekulasi bir qismi, (1) uchun D - besh a'zoli, E sikl esa olti a'zoli trans-bo'g'inli geterosikl, C(3) va C(4) atomlari orqali A halqaga nisbatan deb faraz qilamiz. Barcha sikllarning konformasiyasini aniqroq baholash uchun RING dasturidan foydalanib, berilgan konformasiyaning idealdan chetlanish darajasini tavsiflovchi assimetriya parametrlarini hisoblab chiqdik. Lagoxilinning dastlabki molekulasi bo'lgani kabi, ko'rib chiqilayotgan birikmaning olti a'zoli siklogeksan halqalari A va V bir oz buzilgan kreslo konformasiyasiga ega (ΔS_s va ΔC_2 kattaligi kichik bo'lgan). Assimetriya parametrlarini tahlil qilish besh a'zoli C halqalarining konformasiyasini aniqlashga imkon berdi: agar 1 birikma uchun yarim kreslo konformasiyasi yaqinroq bo'lsa (pastroq qiymatlar bilan tavsiflanadi ($\Delta C_2(O1)=1.0^\circ$), ($\Delta C_s(C12)=4.6$) va C9, C11, C13, O1 atomlari tekisliklari o'rtacha kvadratining maksimal 0.02Å va C12 atomi bu tekislikdan 0.45Å ga (chetlanish kuzatildi) og'adi.



6-rasm. Lagoxirzidinning kristall panjarasi ko'rinishi



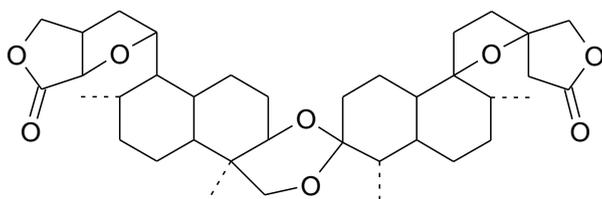
7-rasm. Lagoxirzidinning kristall panjarasi molekulasi joylashishi

Besh a'zoli geterosikl D konvert konformasiyasiga ega $\Delta C_2(C_{13})=5.9$), C14, C15, C16, O4 atomlari tekislikda maksimal o'rtacha kvadratik og'ish 0.02\AA yotadi, C13 atomining og'ishi. 0.04\AA Sikl E geteroatomlarning mavjudligi sababli biroz buzilgan kreslo. A/B A/E sikllari trans holatda. Birikmada C4 va C10 atomlaridagi metil guruhlari aksial, C8 atomidagi metil guruhi esa ekvatorial holatida bo'ladi. Lagoxirzidinning kristall tuzilishi molekulalarning Van-der-Vaals o'zaro ta'siriga bog'liq bo'lishi aniqlandi.

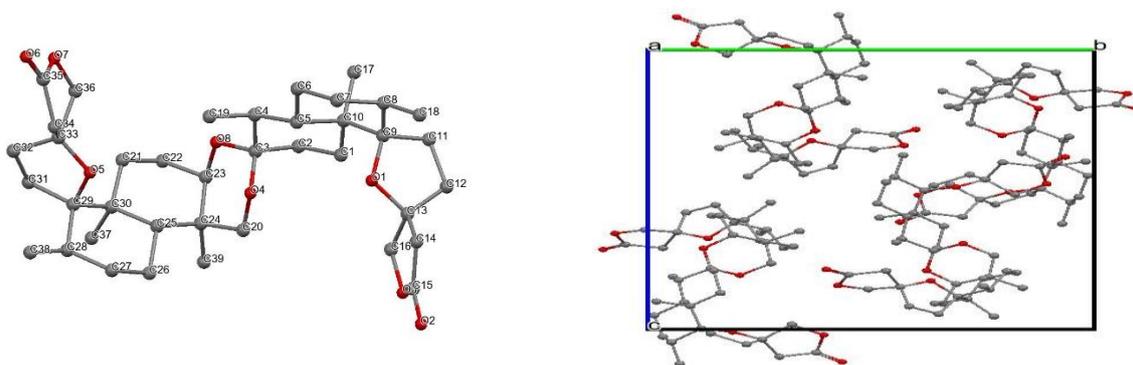
Ishimizning keyingi bosqichida 2 lagoxirzin molekulasini degidrogenlanish hisobiga 2 ta molekula suv chiqib ketishidan - 3-O-3';3-O-18-18'-dilagoxirzin sintezi dilagoxirzin hosil bo'lish ehtimolligi tekshirib ko'rish uchun ishlar olib borildi.

Lagoxirzinning degidrogenlanish mahsuloti **18-norgidroksimetilen-3-o-3';3-o-18'-dilagoxirzin sintezi**

Hosil bo'lgan mahsulot oldin PMR spektroskopiyasi va Rentgen tuzilishi tahlili orqali o'rganildi. Ushbu birikmaning molekulasini C3 va C4 uglerod atomlari ishtirokida lagoxirzin molekulasining ikkita fragmentining asimmetrik dimer birikmasiga ega ekanligi aniqlandi. Dimer strukturasi tahlil qilish natijasida, ikkita lagoxirzin molekulasining kondensatsiyalanishidan bitta suv molekulasini va bitta metil spirtining hosil bo'lishi aniqlandi. Ushbu jarayon lagoxilindan lagoxirzin olish jarayonida oxirgi mahsulot Reney nikel katalizatori ishtirokida suvsizlantirildi va birikmalar aralashmasini oldik: lagoxirzin (15-20%), anhidrolagoxilin (4-5%), 9,13-epoksi-3,6,18-3 gidroksi-15-metillabdan (10-15%). Lagoxilinning degidrogenlanishidagi qo'shimcha ajralgan mahsulotlarni chuqur o'rganish yana bir kichik degidrogenlanish mahsulotning hosil bo'lishiga olib keldi. Suyuqlanish harorati $256-258\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bu birikma suyultirilgan kislotalar ta'sirida o'zgarmaydi, lekin ishqorlar bilan gidrolizlanadi. Kislotalar gidrolizidan hosil bo'lgan mahsulot yana avvalgi moddani hosil qila oladi. Demak, birikmaning tarkibida lakton halqasi bor, molekulyar og'irligi lagoxilindan va lagoxirzindan yuqori ekanligini va bir qator fizik-kimyoviy konstantalarida sezilarli darajada farq borligini hisobga olib, ushbu birikmaning tuzilishi PMR spektroskopiya va RTT usullari asosida tahlil qilindi.



8-rasm. 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinning kimyoviy tuzilishi



9-rasm. 18-norgidroximetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinning kristall tuzilishi va molekulasini joylashishi

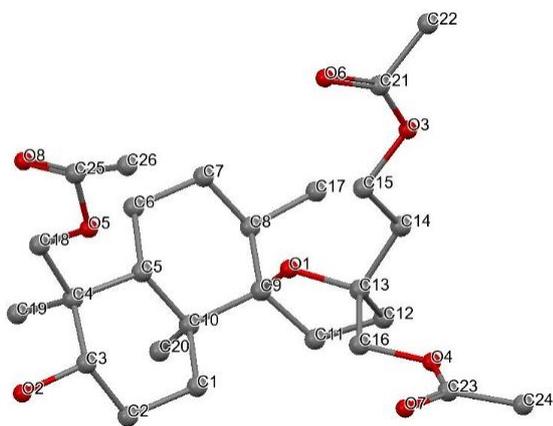
Shunday qilib, ikkita lakton halqa signallari to'plami 5-molekulaning dimerik tabiyatini ko'rsatadi, bitta H3 signali va bitta C-18 metilen guruhining mavjudligi esa dimer birikma C3 va C4 uglerod atomlari ishtirokida sodir bo'lganligini ko'rsatadi. moddaning yakuniy strukturasi Rentgen tuzilishi tahlili bilan isbotlangan. Rentgen nurlari difraksiyasi tahlili 5-molekulada 2-molekulaning ikkita fragmentining asimmetrik dimer artikulyatsiyasiga ega ekanligini tasdiqladi. Molekulaning konformasiyasi va atomlarning raqamlanishi rasmda ko'rsatilgan. Biz shartli ravshda A, B, C, D davrlari dimerning birinchi qismi, A', B', C', D' - ikkinchisi va E sikli bog'langan deb hisoblaymiz. 1-da bo'lgani kabi, olti a'zoli siklogeksan halqalari A,B, A',B' bir oz noto'g'ri kreslo konformasiyasiga ega, besh a'zoli C,D, C',D' esa yarim kresloga ega. E sikli biroz buzilgan kresloning konformasiyasiga ega. A, B, A', B', A'/E sikllarining artikulyatsiyasi – trans. Barcha sikllar uchun endosiklik burilish burchaklarining qiymatlari asosida (3-jadval) RING dasturidan foydalanib assimetriya parametrlari hisoblab chiqilgan.

Ishimizning keyingi bosqichida lagoxilinning atsetil xosilalarini sintez qilish va ulardan kristall tuzilishga ega bo'lgan atsetil hosilasini ajratib olish RTT asosida uning kimyoviy tuzilishni aniqlashdan iborat bo'ldi.

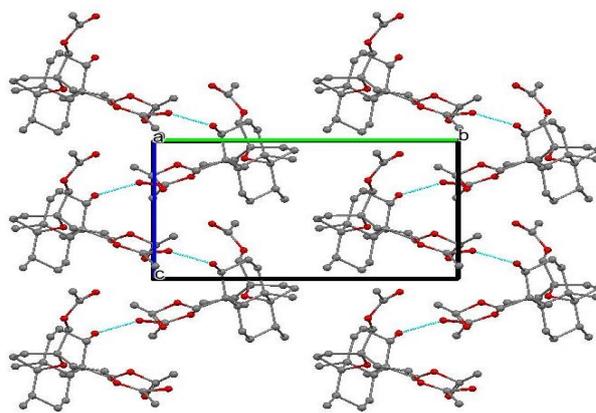
15,16,18-triatsetillagoxilinni sintez qilish va kimyoviy tuzilishi aniqlash

Ishimizda lagoxilinning atsetil hosilalari summasini sirka angidridi ishtirokida olib borildi. Buning uchun lagoxilinga atsetonli eritmasiga sirka angidridi qo'shib kuchsiz kislotali muhitda aralashtirib turilgan holda qizdirildi. Hosil bo'lgan aralashmadan atseton haydab olindi va qoldiq sovuq suv bilan yuvildi. Kolonkali xromatografiya usulida (Silikagel 100/160) efir:benzol (1:2) nisbatda elyuatsiya qilindi. Kolonkadan 18-23 fraksiyalarida R_f 0,36 sistema (benzol- atseton 5:1) modda ajratib olindi. Olingan modda efir:benzol (30:70) sistemada qayta kristallanganda oq cho'kma kristalga tushdi. Kristallar suv bilan yuvildi va quritildi. Unum 8%. Kristall moddaning kimyoviy tuzilishi va atsetillanmagan gidroksil guruhini aniqlash uchun RTT amalga oshirildi.

Triatsetillagoxilin monokristallarining kristallografik parametrlari Syntex-P21 to'rt doirali difraktometrda 15 ta ko'zgu orqali aniqlandi va isbotlandi.



10-rasm. Lagoxilinning 15.16.18-triatsetil hosilasining kristall tuzilishi



11-rasm. Lagoxilinning 15.16.18-triatsetil hosilasining rentgen tuzilishi molekulyar upakovkasi

Triatsetillagoxilin molekularining kristall tuzilishida uzunligi 2,76Å bo‘lgan O(2) -H(I)...O(6)(II) vodorod bog‘i orqali Z o‘qi bo‘ylab cho‘zilgan spiral zanjirlarga birlashadi. Shunday sintez qilib kolonkada ajratib olingan moddaning kimyoviy tuzilishi 15.16.18- tri atsetillagoxilin ekanligi aniqlandi. Ishimizning keyingi bosqichida lagoxilinning atsetil hosilalari bilan birqatorda uning formiatini sintez qilish ishlari olib borildi.

Lagoxilinning tetraformiatini sintez qilish va tuzilishini aniqlash

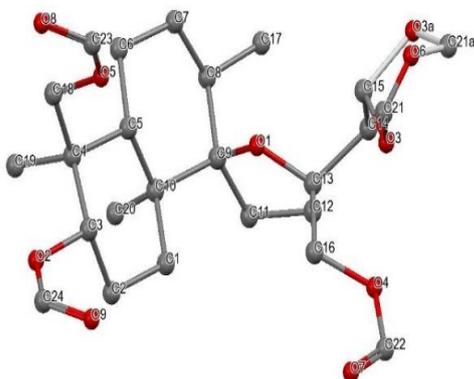
Lagoxilinga chumoli kislotasi qo‘shiladi va 15 soatga xona haroratida qoldirildi. So‘ngra probirkaga ustiga distillangan suv qo‘shiladi va uch marta etil efiri bilan ekstraksiya qilindi. Efir ekstraktlari birlashtirilib, distillangan suv bilan yuviladi va suvsiz natriy sulfat bilan quritildi. Erituvchi haydab olingandan keyin qoldiq efir bilan qayta kristallanadi. Natijada oq kristall modda olindi. Olingan birikmaning suyuqlanish harorati $T_{\text{suyuq}} 124-125^{\circ}\text{C}$ va reaksiya unumi 85%.

IQ-spektr (sm^{-1}): 2980-2910, 1715, 1460, 1375, 1185. PMR spektr (CHCl_3): 0.79 (s, 3H-20); 0.80 (d, $J=6\text{Gts}$, 3H-17), 0.89 (s, 3H-19); 3.71 (d, $J=12\text{Gts}$, H-18); 3.91 (d, $J=12\text{Gts}$, H-18); 4.09 (s, 2H-16); 4.29 (t, $J=6\text{Gts}$, 2H-15); 4.85 (m, H-3); 7.94; 7.97; 8.60; 8.03; (s, 4C=O). Mass-spektr(m/z): 468(M^+) 439, 421, 385, 375, 254, 253, 242, 241, 228, 227, 213, 201, 195, 167, 149, 136, 135, 133, 123, 121, 119, 109, 107, 106.

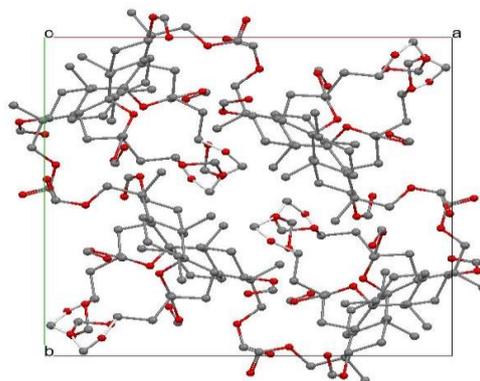
Integratsiyalashgan intensivliklar xona haroratida gravitatsion kristalldan monoxromatlangan CuK_α -nurlanishidan foydalangan holda $\theta/2\theta$ -skanerlash usuli bilan o‘lchandi. Lorents omillari, polyarlanish va kuchsiz aks ettirishini $I < 2\sigma$ olib tashlashni hisobga olgandan so‘ng, ishchi massiv 2547 iborat edi. Strukturalar SHELXS-86 dasturiy ta‘minot to‘plami yordamida to‘g‘ridan to‘g‘ri usulda takomillashtirildi va SHELX-76 eng kichik kvadratlarning to‘liq matritsali usuli bilan yo‘q qilindi. Farqli Fure sintezidan foydalanib, molekulaning barcha vodorod atomlari lokalizatsiya qilindi. Pozitsion va anizotropik termal parametrlarni takomillashtirishning yakuniy bosqichidan keyin farqlanish omillari $R_f=0,087$ (2) ni tashkil etdi. Lagoxilin tetraformiatning elementar yacheyka parametrlari:

$a=17.221(2)\text{\AA}$, $b=17.221(2)\text{\AA}$, $c=16.645(3)\text{\AA}$, $V=4936/3(12)\text{\AA}^3$, $Z=8$, $\rho=1.26\text{ g/sm}^3$, singoniya-tetragonalli.

Lagoxilin tetraformiatning kristall tuzilishi molekularning Van-der-Vaals o‘zaro ta’siriga bog‘liq.



12-rasm. Lagoxilin tetraformiatning rentgen tuzilishi



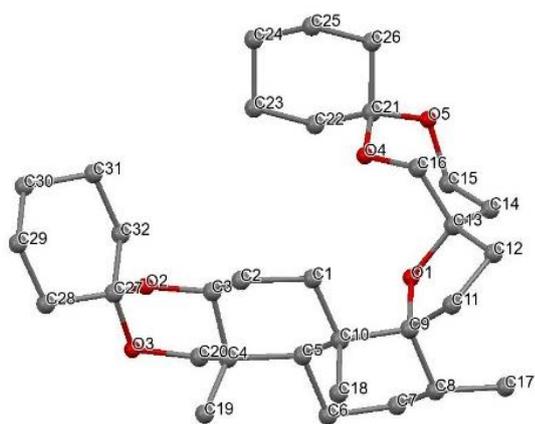
13-rasm. Kristallarining molekulyar upakovkasi

Ishimizning keyingi bosqichida lagoxilinning bir qator aromatik aldegidlar bilan hosilari sintezi amalga oshirilgan, lekin to‘yingan halqali birikmalar bilan hosilari sintez qilinmagan. Shuning uchun bizga siklogeksanon bilan hosilasini olib o‘rganish qiziqarli edi.

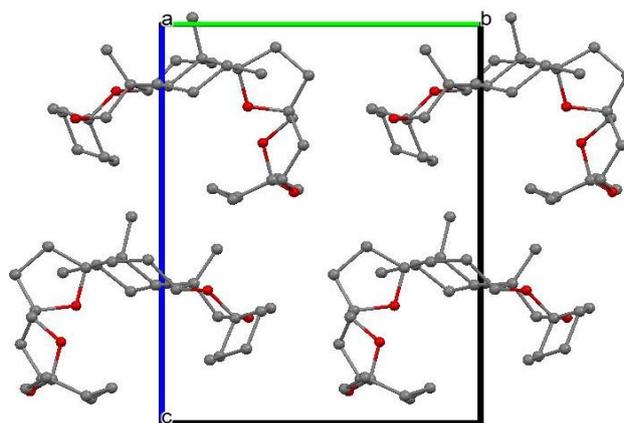
Lagoxilinning di(o,o'-siklogeksiliden) lagoxilini sintez qilish va kimyoviy tuzilishini aniqlash

Buning uchun lagoxilin kristallari kislotali muhitda siklogeksanonda 5 soat davomida teskari sovutkich bilan jixozlangan sistemada qizdirib aralashtirildi. Aralashma sovutilib suv qoshilib di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin chuktririb olindi. Mahsulot benzol: atseton sistemasida qayta kristallab kristallari olindi. Reaksiya sxemasi quyida 14-rasmda keltirilgan. Brutto formula: $C_{32}H_{52}O_5$, T.suyuq. 156-158 °C. Unumi: 39%. IQ-spektr (sm^{-1}): 2810-2990, 1420, 1340, 1250, 1140. PMR spektr: 0,76 (d, 3H-17), 0,85 (s, 3H-20), 0,97 (s, 3H-19), 3,38-3,90 (m, H-3, 2H-18, 2H-16). Mass-spektr (m/z): 516(M), 473, 418, 388, 386, 303, 278, 265, 252, 173, 167, 154, 149, 147, 137, 135,133,123.

Besh a’zoli geterosikl D konvert konformasiyasiga ega $\Delta C_2(C13)=5.9$), C14, C15, C16, O4 atomlari tekislikda maksimal o‘rtacha kvadratik og‘ish $0,02\text{\AA}$ yotadi, C13 atomining og‘ishi $0,04\text{\AA}$. Etti a’zoli geterosikl D $\Delta C_2(C21)=1.2^\circ$ yarim kreslo konformasiyaga ega, sikl E geteroatomlarning mavjudligi sababli biroz buzilgan kreslo. Almashtirilgan F va G siklogeksan halqalari konformasiyasi ideal kreslogiga yaqin (eng pastki ma’nosi ΔC_s va ΔC_2). A/B A/E sikllari trans holatda. Birikmada C4 va C10 atomlaridagi metil guruhlari aksial, C8 atomidagi metil guruhi esa ekvatorial holatida bo‘ladi. Di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinning kristall tuzilishi molekularning Van-der-Vaals o‘zaro ta’siriga bog‘liq.



14-rasm. Di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinning kristall tuzilishli



15-rasm. Di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinning kristall tuzilishli molekulyar upakovkasi

Rentgen tuzilish tahlilini o'rganish yordamida lagoxilin guruhining diterpenoidi borligi aniqlandi: di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin, chunki E va D sikllarining konfiguratsiyasini, shuningdek C₂₁ va C₈ da metil guruhlarini Overxauzer yadroviy effektini o'lchash bo'yicha eksperimentlar ma'lumotlaridan foydalangan holda PMR spektrlari ma'lumotlari bizga aniqlik kiritishga imkon bermadi. Bu diterpenoid birikma lagoxilinning kimyoviy sintezi natijasida ajratilgan. Besh a'zoli geterosikl D konvert konformatsiyasiga ega $\Delta C_2(C13)=5.9$, C₁₄, C₁₅, C₁₆, O₄ atomlari tekislikda maksimal o'rtacha kvadratik og'ish 0,02Å yotadi, C₁₃ atomining og'ishi 0,04Å. Etti a'zoli geterosikl D $\Delta C_2(C21)=1.2^\circ$ yarim kreslo konformatsiyaga ega, sikl E geteroatomlarning mavjudligi sababli biroz buzilgan kreslo. Almashtirilgan F va G siklogeksan halkalari konformatsiyasi ideal kreslosiga yaqin (eng pastki ma'nosi ΔC_s va ΔC_2). A/B A/E sikllari trans holatda. Birikmada C₄ va C₁₀ atomlaridagi metil guruhlar aksial, C₈ atomidagi metil guruhi esa ekvatorial holatida bo'ladi. Di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinning kristall tuzilishi molekullarning Van-der-Vaals o'zaro ta'siriga bog'liq.

Lagoxirzinning glitsirrin kislota va uning monoammoniyli tuzi bilan supramolekulyar komplekslari, fizik-kimyoviy va biologik faolligi

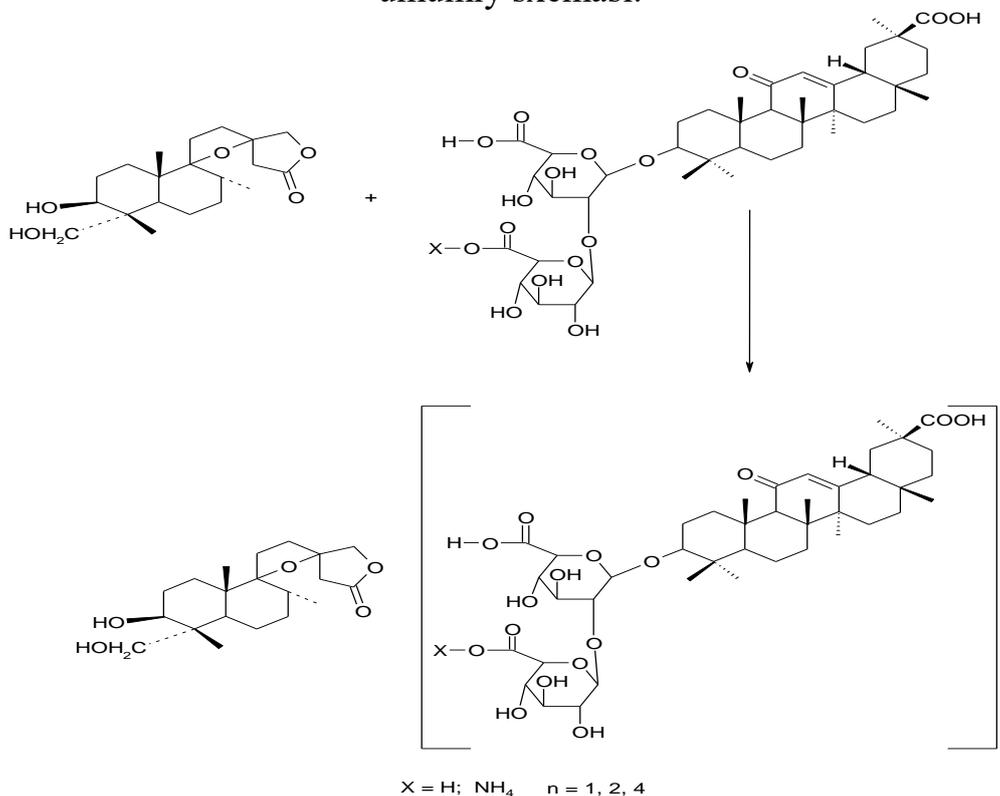
Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra lagoxirzinni litiy alyuminiy gidrid bilan qaytarilishi tetraol hosil bo'lishiga olib keladi, buning fizik-kimyoviy ko'rsatkichlari lagoxilinga mos keladi. Lagoxirzin o'z molekulasida lagoxilin skeletini o'z ichiga oladi. Lagoxilin va uning hosilalarining gemostatik ta'sirining samaradorligini oshirish uchun ularning suvda eriydigan polimerlar bilan molekulyar komplekslari olinadi. Polimerlardan tashqari bir qator kuyi molekulyar birikmalar kompleks hosil qiluvchi xususiyatlarga ega.

Lagoxirzin (LXZ) sintezi oldindan ma'lum bo'lgan usul bo'yicha sintez qilindi. lagoxirzin asosida GK va GKMAT bilan turli xil molyar nisbatlarda olingan molekulyar komplekslar 1:1; 2:1 va 4:1. Komplekslarni sintez qilish uchun tozalangan GK va GKMAT ishlatilgan (tozalik darajasi 94-96%).

GK:L (1:1), (2:1) va (4:1) molekulyar kompleksining IQ spektrida quyidagi xarakterli tebranish chastotalarni kuzatish mumkin. $3000-3600\text{ cm}^{-1}$ da keng yelka kurinishida intensiv tebranish chastotasi - har ikkala kompleks hosil qiluvchi birikmalarda mavjud bo‘lgan OH-guruhlarining valent tebranishlariga mos keladi;

Sxema 1.

Lagoxirzinning GK va GKMAT bilan molekulyar komplekslarini olishning umumiy sxemasi.



1733 cm^{-1} da glitsirizin kislotaning karboksil guruhlari karbonilining valent tebranishini va 1648 cm^{-1} dagi chastota qo‘sh bog‘ning yonida joylashgan C=O ning valent tebranishiga to‘g‘ri keladi. Adabiyot ma‘lumotlariga ko‘ra, kompleks hosil bo‘lish jarayonida karbonil guruhlarining valent tebranish chastotasi boshlang‘ich moddaga nisbatan kuchli maydonda namoyon bo‘ladi.

Lagoxirzinning GK va GKMAT bilan molekulyar komplekslarining ba'zi fizik-kimyoviy ko'rsatkichlari.

Komplekslar	Nisbatlar r	R _f			IQ-spektr, sm ⁻¹	Erish harorati, °C
		I	II	III		
GK	-	0,83	0,75	0,52	3000-3600, 2800, 1718, 1650, 1560, 1550, 890	205-209
GKMAT	-	0,10	0,06	0,04	3433, 1733, 1643	242-245
LXZ	-	0,48	0,43	0,38	3000-3600, 1783	141-142
GK:LXZ	1:1	0,17	0,16	0,91	1733, 1700, 1640	168-170
GK:LXZ	2:1	0,35	0,39	0,88	1733, 1700, 1640	180-182
GK:LXZ	4:1	0,46	0,58	0,87	1733, 1700, 1640	184-186
GKMAT:LXZ	1:1	0,15	0,54	0,92	3010-3580, 1795, 3415, 1745	182-184
GKMAT:LXZ	2:1	0,42	0,65	0,86	3011-3580, 1797, 3415, 1745	190-192
GKMAT:LXZ	4:1	0,85	0,94	0,82	3010-3580, 1798, 3415, 1745	198-200

Sistema: I - etanol: xloroform (1:3), II - metanol: xloroform (1:3), III - metanol: atseton (2:1),

GK:LXZ (1:1), (2:1) va (4:1) molekulyar kompleksining IQ-spektrlarida quyidagi xarakterli tebranish chastotalari kuzatiladi: 1740 sm⁻¹ da lagoxirzinning lakton halqasidagi karbonilning valent tebranishi; 1734 sm⁻¹ dagi chastota GK ning karboksil guruhlarining karbonillarining valent tebranishini bildiradi; glitsirrizin kislotasi molekulasidagi qo'sh bog'ning yonida joylashgan karbonilning valent tebranishiga 1650 sm⁻¹ to'g'ri keladi. Karboksil guruhlarining tebranish chastotasining 1718 sm⁻¹ dan (glitsirrizin kislotasi molekulasining IQ-spektrida) 1734 sm⁻¹ ga o'zgarishi GK:LXZ kompleksidagi kabi molekulararo vodorod bog'i glitsirrizin kislotaning karbonil bilan Lagoxirzin gidroksil guruhi o'rtasida hosil bo'ladi. Bundan tashqari, ushbu komplekslarning IQ-spektrida lagoxirzinning lakton halqasidagi karbonil guruhining tebranish chastotasi 1783 sm⁻¹ dan 1740 sm⁻¹ ga o'zgaradi. Bu GK:LXZ kompleksida molekulararo vodorod bog' hosil bo'lishida lagoxirzinning gidroksil guruhlarini bilan bir qatorda lagoxirzinning lakton halqasidagi C=O guruhi ham ishtirok etishini ko'rsatadi.

Lagoxirzinning glitsirrizin kislotasi va uning monoammoniyli tuzi bilan molekulyar komplekslari gemostatik faolligini o'rganish

Ko'rinib turibdiki, 3-jadvalda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, lagoden kiritilgandan 98sek minut o'tgach qonning ivish vaqti 56% ga - 265±20 sek dan 98±10,0 sek gacha kamaydi. Shu bilan birga, eng katta ta'sir glitsirrizin kislotasining monoammoniy tuzining molekulyar komplekslarini lagoxilin bilan 4:1 va glitsirrizin kislotasining monoammoniy tuzini lagoxirzin bilan 4:1 nisbatda kiritish bilan kuzatildi

Olingan birikmalarning spetsifik gemostatik faolligi

№	Moddalar nomlari	Gemostatik faolligi
1	Lagoxilin	130±12,6 67
2	Lagoxirzin	129±13,0 60
3	Lagoxirzidin	163,7±14,8 33
4	18-norgidroksimetilen-3-O-3`-3-O-18`-dilagoxirzin	163,7±13,5 33
5	Di(O,O'-diklogeksiliden) lagoxilin	165±14,7 32
6	15,16,18 uchatsetillagoxilin	117±10,6 81
7	Tetraatsetillagoxilin	130±13,0 67
8	Tetraformiat lagoxilin	129±13,0 60
9	GK:LXZ 1:1	115±11,4 83
10	GK:LXZ 2:1	117±10,8 82
11	GK:LXZ 4:1	116±10,5 81
12	GKMAT:LXZ 1:1	114±10,6 84
13	GKMAT:LXZ 2:1	113±10,1 87
14	GKMAT:LXZ 4:1	115±11,0 83
15	Diizopropiliden lagoxilin	266±16,0 0
16	GKMAT:Lagoxilin 2:1	101±10,1 98
17	Lagoden	98±10,0 100
18	Nazorat	265±15,6

Shunday qilib, GKMAT komplekslari bilan GK komplekslari solishtirilganda, GKMAT asosida olingan komplekslarning yuqori gemostatik faolligi ko'rsatilgan. Bu GKMAT ning GK ga nisbatan past bo'lgan kritik mitsella hosil qilish konsentratsiyasiga ega ekanligi bilan izohlanadi. Ya'ni, bu holda preparatning ushbu kompleksdan qon oqimiga tarqalishida ma'lum farqlar mavjud, shuning uchun biz ushbu molekulyar komplekslarning gemostatik faolligidagi farqlarni kuzatamiz. Agar GK:LXZ (4:1) molekulyar kompleksini o'xshash GKMAT:LXZ (4:1) bilan solishtirsak, GKMAT kompleksi GK:LXZ kompleksidan 2 marta faolroq ekanligi aniq bo'ladi. Bundan tashqari, gemostatik faollikning namoyon bo'lishida boshlang'ich moddalarning molyar nisbatlari ham katta rol o'ynaydi va bu GKMAT:LXZ komplekslarini 2:1 va 4:1 nisbatda solishtirish misolida aniq ko'rinadi. 2:1 nisbatda faollik juda past, 4:1 nisbatda esa bu faollik 3 barobar ortadi. Bu shuni ko'rsatadiki, lagoxirzin molekulasi 4:1 nisbatda 2:1 nisbatga qaraganda biosamaradorlik shakli ko'proq. Shunday qilib, olingan komplekslarning gemostatik xususiyatlarini qiyosiy o'rganish ular kompleks hosil qiluvchi agentning tabiatiga va boshlang'ich moddalarning molyar nisbatiga bog'liqligini ko'rsatdi.

XULOSALAR

1. lagoxilinning triatsetil, tetraformiat, lagoxirzin, lagoxirzidin hosilalari sintez qilinib, fizik-kimyoviy va spektral xususiyatlari aniqlandi hamda ularning monokristallarini olish usullari ishlab chiqilgan.
2. ilk bor Lagochilus inebrians o'simligidan ajratib olingan lagoxilin diterpenoidi asosida 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin sintez qilinib, fizik-kimyoviy xususiyatlari aniqlangan, RTT usuli asosida rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan va Kembridj kristallografik ma'lumotlar bazasiga LOFHIX (CCDC Ref Code: LOFHIX) shifri bilan kiritilgan.
3. lagoxilin asosida sintez qilingan triatsetil, tetraformiat, lagoxirzin va lagoxirzidinlarning kimyoviy tuzilishlari RTT usulida aniqlanishi natijasida ularning kristall panjaralari tuzilishlari rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan va Kembridj kristallografik ma'lumotlar bazasiga EKIQEU, EKIQIY, XATPEO, MUFVOY (CCDC Ref Code: EKIQEU, EKIQIY, XATPEO, MUFVOY,) shiflari bilan kiritilgan.
4. birinchi marta lagoxilin asosida uning di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin hosilasi sintez qilinib, fizik-kimyoviy xususiyatlari o'rganilgan RTT usuli asosida uning kristall panjarasi rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan va Kembridj kristallografik ma'lumotlar bazasiga MUFVUE (CCDC Ref Code: MUFVUE) shifri bilan kiritilgan.
5. sintez qilib olingan birikmalarning biologik faolliklari kimyoviy tuzilishi orasidagi bog'liqlikni organishda lagoxilinning hosilalarining biologik faolligi ularning suvda eruvchanligiga bog'liq ekanligi va molekula tarkibiga gidrofob gruppaning kiritilishi gemostatik faolligiga salbiy ta'sir ko'rsatishi isbotlangan.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.03/05.06.2020.К/В.91.03 ПРИ ГУЛИСТАНСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

КАРАКАЛПАКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

БЕКПОЛАТОВА БАХТЫГУЛ МАДИРЕЙМОВНА

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ЛАГОХИЛИНА И ЛАГОХИРЗИНА**

02.00.10 – Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ ПО ХИМИИ (PhD)**

Гулистан – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2022.1.PhD/K465.

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biochem.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Матчанов Алимжон Давлатбоевич**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Абдулладжанова Нодира Гуломжоновна**
доктор химических наук, профессор
Мамадалиева Нилуфар Зокиржоновна
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится "___" _____ 2025 года на заседании Научного совета DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03 при Гулистанском государственном университете. (Адрес: 120100, г. Гулистан, 4-й квартал, университетский кампус. Тел.: (+99867-225-24-90), e-mail: glsu_info@edu.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Гулистанского государственного университета Республики Узбекистан (зарегистрирована за №____). (Адрес: 120100, г. Гулистан, 4-й квартал, университетский кампус. Тел.: (+99867-225-24-90), e-mail: glsu_info@edu.uz).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2025 г.

(реестр протокола рассылки № «___» от _____ 2025 г).

Х.Х.Кушиев
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней доктора наук
д.б.н., профессор

Т.А.Джураев
Секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней доктора наук
к.б.н., доцент.

Н.Р.Хашимова
Председатель научного семинара при
Научном совете д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD)).

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире особое внимание уделяется использованию продукции, созданной на основе растений и растительного сырья. Особенно в медицине одним из актуальных вопросов является использование средств, созданных на основе природных соединений, выделенных из лекарственных растений. Соответственно, выделение биологически активных веществ на основе изучения химического состава растений и их химическая модификация в соответствии с их свойствами, определение химической структуры полученных соединений, изучение их специфической активности и налаживание их промышленного производства имеет научное и практическое значение.

В мире проводятся исследования по изучению химического состава лекарственных растений, выделению из растений активно действующих соединений (терпенов, терпеноидов, полифенолов, алкалоидов, флавоноидов, кумаринов, гликозидов и других веществ) в отдельном свободном виде и анализу их химической структуры на основе физико-химических методов, а также получению на их основе субстанций лекарственных средств с высокой биологической активностью. Именно в этом направлении во многих престижных исследовательских центрах особое внимание уделяется выявлению источников биологически активных веществ, выделению из них необходимых соединений и их модификации, анализу их структуры и биологической активности современными методами. Соответственно, ожидается, что в результате проводимых исследований будут созданы эффективные, безопасные и инновационные препараты.

В нашей республике проводятся исследования соединений и некоторых их комплексов, синтезированных на основе дитерпеноида лагохилина, выделенного из растения *Lagochilus inebrians* Bunge, произрастающего в горных районах. Изучается их низкая токсичность и эффективное специфическое действие при капиллярных кровотечениях в организме человека. При проведении этих исследований важные задачи определены в 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан, касающемся "стимулирования научно-исследовательской и инновационной деятельности, создания эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений в практику"¹.

Научные исследования, направленные на синтез новых производных лагохилина, перевод их в водорастворимую форму, изучение их химической структуры и фармако-токсикологических свойств, создание на их основе экономически эффективных технологий получения высокоэффективных кровоостанавливающих, противовоспалительных и противоаллергических

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года No УП-4947 "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан".

лекарственных средств, а также создание возможности наполнения фармацевтического рынка новыми, эффективными видами лекарств, имеют важное научно-практическое значение при реализации задач в этой области.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-5707 от 10 апреля 2019 года "О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли в республике в 2019-2021 годах," Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-4805 от 12 августа 2020 года "О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям "химия" и "биология" и в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 6 ноября 2020 года ПП-4884 "О дополнительных мерах по дальнейшему совершенствованию системы образования и воспитания", а также в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 "О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах" и других документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с требованиями VI. "Медицина и фармакология" и VII "Химия, химические технологии и нанотехнологии."

Степень изученности проблемы.

Растение *Lagochilus*, широко используемое в народной медицине и содержащее в своем составе биологически активные дитерпеноиды, алкалоиды, флавоноиды, известно на территории Центральной Азии с древних времен, а водные отвары, настои, спиртовые экстракты растения широко используются в лечении различных кровотечений, простудных, желудочно-кишечных заболеваний. Основным действующим веществом растения является лагохилиновый дитерпеноид и его ацетильные производные. В настоящее время в мире и нашей республике проведены многочисленные научные исследования по извлечению и синтезу лагохилина и его производных из растений, изучению структуры, фармако-токсикологических свойств и созданию технологий их промышленного производства. В частности, И.Э.Акопов, П.Ф.Влад, М.И.Икрамов, С.А.Япарова, Д.Попа, Г.В.Лазуревский, М.М.Абрамов, О.С.Чижов, О.С.Содиков, М.Хатамов, Х.А.Асланов, И.И.Ибрагимов, Т.Р.Абдурахманов, С.А.Ауелбеков, У.Н.Зайнутдинов, Д.Н.Далимов, З.И.Мавлянкулова, М.П.Пулатова, А.Д.Матчанов, С.А.Маулянов провели множество научных исследований.

М.И.Икрамов и М.И.Чиж изучали изменение динамики образования эфирных масел в зависимости от вегетационного периода растения *L.inebrians*. Р.Л.Хазанович установил, что в период цветения и

семенообразования *L. inebrians* содержит 0,217% эфирного масла. И.Ф.Проскурина и Л.М.Уткин выделили алкалоид стахидрин из растения *L. inebrians*. Профессором Национального университета Узбекистана У.Н. Зайнутдиновым из растений вида *Lagochilus* выделено более 30 природных соединений, но установлено, что основная их часть нерастворима в воде. Поэтому группой ученых под руководством Г.А.Толстикова было установлено, что глицирризиновая кислота и ее соли обладают солюбилизующими свойствами. Профессорами Д.Н.Далимовым и А.Д.Матчановым получены водорастворимые супрамолекулярные комплексные соединения лагохилина с глицирризиновой кислотой и ее солями и установлено, что мицеллярная структура, устойчивость и термодинамические свойства их водных растворов зависят от соотношения комплексообразующих компонентов и их химического строения. Однако при изучении химических структур исходных веществ методы рентгеноструктурного анализа использовались сравнительно редко.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного и научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ Национального университета Узбекистана и Института биоорганической химии АН РУз по темам ИФА-2012-6-4 "Проведение клинических испытаний кроветворного препарата Лаговин, освоение технологии лекарственной формы и производство опытной партии" (2012-2013), ФА-И11-ТО11 "Освоение технологии производства гемостатического препарата глилагин и разработка технических условий получения лагохилина" (2015-2016).

Целью исследования является разработка методов синтеза и получения кристаллов новых производных дитерпеноида лагохилина, получение супрамолекулярных комплексов и анализ их химической структуры и биологической активности.

Задачи исследования:

выделение дитерпеноида лагохилина из растения *Lagochilus inebrians* Bunge на основе ранее известного метода, перекристаллизацию и сравнение физико-химических параметров с литературными данными;

синтез, очистка, получение монокристалла 18-норгидроксиметил-3-О-3'-3-О-18'-дилагохиризина, продукта его дегидрирования на основе лагохилина;

синтез, очистка, изучение физико-химических свойств и разработка способа получения монокристалла 15,16,18-триацетильного производного лагохилина;

синтез лагохирзина и получение его монокристалла, получение на его основе супрамолекулярных комплексов с ГК и МАСГК в различных

молярных соотношениях, определение физико-химических и спектральных свойств;

синтез, очистка, определение физико-химических свойств и получение монокристаллов на основе лагохилина, лагохирзина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилинтетраформиата, ди-(О,О'-циклогексиден)лагохилина;

анализ химических структур синтезированных и полученных монокристаллов производных лагохилина на основе методов РСА, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии;

изучение специфической гемостатической активности полученных соединений и анализ закономерностей взаимосвязи химической структуры и биологической активности.

Объектом исследования являются растение Бозулбунг (*Lagochilus inebrians Bunge*), лагохилиновый дитерпеноид, супрамолекулярные комплексы.

Предметом исследования является синтез производных дитерпеноида лагохилина, их физико-химические свойства, получение монокристаллов, получение супрамолекулярных комплексов и изучение специфической гемостатической активности.

Методы исследования. В процессе исследований использовались методы экстракции, осаждения, перекристаллизации, очистки, физико-химические, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), хроматографические (тонкослойная (ТСХ) и колоночная (КХ) хроматография) и биологические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основе дитерпеноида лагохилина, выделенного из растения, был синтезирован 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин, разработан метод получения монокристалла и его химическая структура доказана на основе ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии и метода РСА.

впервые на основе изучения механизма была предположительная схема образования 3-О-3';3-О-18' связи из-за выделения одной молекулы метилового спирта с одной молекулой воды и образование 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина и химическая кристаллическая структура имеет ромбическую кристаллическую структуру, полученные данные РСА введено в Кембриджскую кристаллографическую базу данных специальным Ref Cod-ом LOFHIX.

впервые разработаны методы получения монокристаллов лагохирзина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилинтетраформиата, ди-(О,О'-циклогексиден)лагохилина и подтверждена их химическая структура методом РСА и на основе анализа сингоний их кристаллических решеток доказано, что структуры кристаллических решеток имеют ромбическое строение и были введены в Кембриджскую кристаллографическую базу

данных с специальными Ref Codami: ХАТРЕО, MUFVOY, ЕКIQEU, ЕКIQIY, MUFVUE соответственно.

получены супрамолекулярные комплексы дитерпеноиданого лактона лагохирзина с ГК и его моноаммониевой солью в различных молярных соотношениях, изучены физико-химические структуры а также их химическая структура проанализирована на основе ИК и УФ спектральных данных и показано, что супрамолекулярные комплексы стабилизированы за счет межмолекулярных водородных связей, которые в ИК спектрах 3600-3200 см⁻¹ области валентных колебаний –ОН групп наблюдаются в виде широкого плеча, а УФ спектрах максимумы поглощения сдвинуты на 3-5нм к длинноволновую область спектра.

Практические результаты исследования состоят из следующих: разработаны методы синтеза 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохиризина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилинтетраформиата, ди(О,О'-циклогексиден)лагохилина производных лагохилинов и способы получения их кристаллов. Полученные кристаллы были проанализированы методом РСА, определены структуры кристаллических решеток, полученные результаты внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу специальными номерами (Ref Code).

Достоверность результатов исследования обосновывается синтезом новых производных лагохилина и использованием современных методов ИК-¹H ЯМР-, ¹³C ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографических (тонкослойная (ТСХ) и колоночная (КХ) хроматография), биологических и других методов исследования, экспертными оценками специалистов, обсуждением результатов исследования на международных научных конференциях и публикацией в качестве статей в рецензируемых научных источниках.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что был синтезирован ряд производных лагохилина, в том числе лагохирзидин, 15,16,18-триацетиллагохилин, лагохилинтетраформиат, ди(О,О'-циклогексиден)лагохилин и 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирина, изучены физико-химические свойства и условия получения монокристалла, доказана химическая структура на основе метода РСА, научно обосновано образование 3-О-3';3-О-18'-связи в результате выделения одной молекулы метилового спирта вместе с молекулой воды в процессе синтеза 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохиризина.

Практическая значимость исследования заключается в том, что монокристаллы лагохирзина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилинтетраформиата, ди(О,О'-циклогексиден)лагохилина и 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохиризинов на основе дитерпеноида лагохилина изучены методом РСА и полностью доказана их

химическая структура, и они введены в Кембриджскую кристаллографическую базу через депонентные номера со специальными кодами ХАТРЕО, MUFVOY, EKIQEU, EKIQIY, MUFVUE, LOFNIX, что открывает возможности для использования всеми химиками в будущем, а это, в свою очередь, служит научной основой для создания новых гемостатических препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по получению монокристаллов ряда производных лагохилина, анализу их химической структуры и изучению биологической активности:

Получены и проанализированы монокристаллы дитерпеноида лагохилина лагохирзина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, которые внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу под специальными кодами ХАТРЕО, MUFVOY, EKIQEU. В результате появилась возможность широкого использования методов получения монокристаллов соединений данного ряда.

Получены монокристаллы тетраформиата дитерпеноида лагохилина, ди-(О,О'-циклогексиден)лагохилина и 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина, которые включены в Кембриджскую кристаллографическую базу под специальными кодами EKIQIY, MUFVUE, LOFNIX. В результате разработаны методы получения этих кристаллов и возможности использования их химической структуры учеными-химиками, научными исследователями и студентами.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 12 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 1 монография, 10 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 8 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD). Опубликованы тезисы в сборниках 5 международных и 12 республиканских научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность, цель и задачи темы диссертации, а также характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность

полученных результатов, изложены теоретическая и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **"Химическая структура растений рода *Lagochilus*, биологические свойства ди и тритерпеноидов"** подробно проанализированы литературные источники по химическому составу растения рода *Lagochilus*, биологической активности производных лагохилина, синтезу гемостаза и гемостатических препаратов, молекулярной и кристаллической структуре, свойствам и области применения биологической активности, а также физико-химическим свойствам.

Вторая глава диссертации под названием **"Выделение и очистка лагохилина из растения *Lagochilus inebrians*, синтез его производных, условия получения супрамолекулярных соединений"** посвящена объектам и методам исследования, включающим выделение и очистку лагохилина из растения *Lagochilus inebrians*, перекристаллизацию, выделению, показаны методы синтеза 18-Норгидроксиметил-3-О-3';3-О-18'-дилагохирина, триацетиллагохилина, тетраформиата лагохилина, лагохирзидина, бис (О,О-циклогексиден) лагохилина и лагохирзина, приведены современные квантово-химические методы, определяющие строение веществ, такие как РСА, ИК-и масс-спектрометрия, анализ ¹³С ЯМР-спектроскопии. Проведен обзор методов определения влияния некоторых дитерпеноидов растений рода *Lagochilus* на систему плазменной коагуляции крови.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **"Выделение и очистка лагохилина из растения *Lagochilus inebrians*, синтез его производных, их химическое строение и биологическая активность супрамолекулярных соединений"** обсуждены структура и свойства соединений, выделенных и синтезированных из растения *Lagochilus inebrians*, молекулярная и кристаллическая структура с помощью РСА, ИК-, масс-, ¹³С ЯМР спектроскопия и анализ биологической активности. Существует несколько способов извлечения лагохилина из растений, которые включают экстракцию этанолом и дихлорэтаном, а также водную экстракцию. В качестве основы нами был выбран способ извлечения из растения лагохилина с помощью дихлорэтана, усовершенствована обработка растения первичной щелочью. После экстракции и горячей фильтрации раствор пропускают через активированный уголь и просвечивают элюент. После охлаждения практически очищенный лагохилин падает в осадок в виде тонкого кристалла. Основное преимущество метода заключается в том, что дихлорэтан перерабатывается без регенерации путем предварительной очистки активированным углем в 15-17 раз, при этом количество конечного продукта - технического лагохилина увеличивается каждый раз.

Дифрактограмма полученных монокристаллов лагохилина показана ниже на рисунке 1. Монокристаллические растворители в виде моногидрата лагохилина: получены из смесей ацетон:толуол:этанол (рис. 1).



Рис. 1. Кристаллический вид моногидрата лагохилина

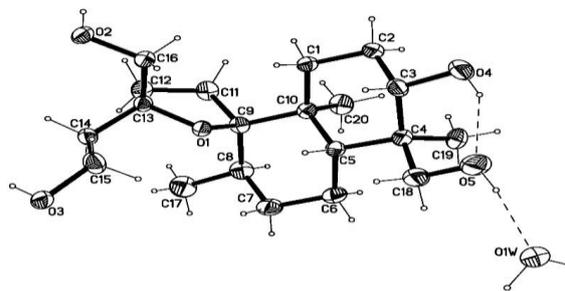


Рис. 2. Нумерация атомов молекулы лагохилина

Изучена повторная рентгеноструктура лагохилина, структура которой была установлена более 40 лет назад без локализации атомов водорода с R-фактором 11%. Данное исследование проведено с помощью усовершенствованного структурного эксперимента и определена абсолютная конфигурация асимметричных центров данного природного соединения. На следующих этапах нашей работы мы решили синтезировать его производные на основе лагохилина и определить их структуру с использованием современных методов ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Синтез и определение химического строения лагохирзина

Лагохилин нагревали в присутствии безводного CuSO_4 и ацетона и защищали 3,18 гидроксильные группы в виде изопропилидена, образующийся 3,18-моноизопропилиден лагохилинокисляли в присутствии KMnO_4 . Процесс окисления проводили в присутствии катализатора никель Ренея. Полученный продукт гидролизовали в слабокислой среде и получили лагохирзин. Выход составил 19-22%. Полученный лагохирзин перекристаллизовали в ацетоне, получен монокристалл и анализирован методом РСА. Структура зарегистрирована в Кембриджском банке структурных данных. Специальный номер ХАТРЕО.

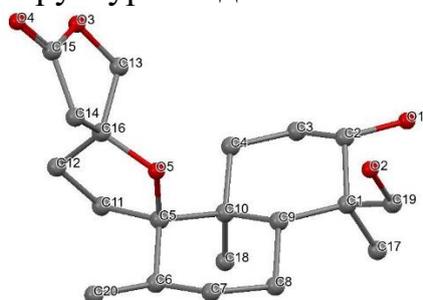


Рис. 3. Вид кристаллической решетки лагохирзина

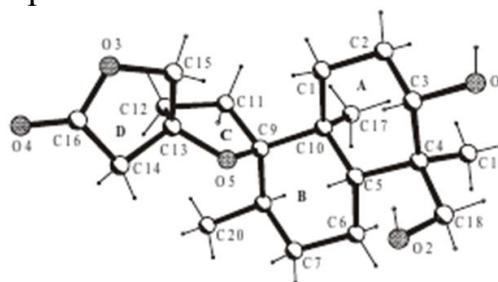


Рис. 4. Нумерация атомов молекулы лагохирзина

Молекулярная конформация и нумерация атомов показаны на рис. 4. Для более точной оценки конформации всех циклов на основе программного

обеспечения были рассчитаны параметры асимметрии, характеризующие степень отклонения данной конформации от идеальной.

Таблица 1

Межмолекулярная Н-связь в кристаллической структуре лагохирзина

Н-связь	Симметрия	О-Н, (Å)	О...Н, (Å)	О...О, (Å)	Угол, (°)
O1-Н...O2	1-x+y, 1-x, -2/3+z	0.75(6)	2.04(7)	2.739(7)	1.55(9)
O2-Н-O1	1-x+y, 1-x, 1/3=z	0.83(6)	2.02(6)	2.824(7)	1.63(5)

В структуре молекулы лагохирзина выделяются 7 асимметричных атомов C3, C4, C5, C8, C9, C10, C13. Качество полученных монокристаллов не позволило получить достаточное количество отражений для определения абсолютной конфигурации, поэтому мы можем предложить только предполагаемую конфигурацию хиральных центров: C3S, C4R, C5S, C8R, C9R, C10S, C13S, что согласуется с конфигурацией аналогичных хиральных центров в молекулах лагохилина и его производных.

В кристаллической структуре молекулы лагохирзина каждая гидроксильная группа выполняет роль и донора, и акцептора протона (таблица 1), поэтому одна молекула водорода лагохирзина связывается с четырьмя другими молекулами вокруг оси 3-го порядка, образуя бесконечные цепи в направлении. (рис. 5). В целом наблюдаемая кристаллическая структура довольно слабая (коэффициент упаковки 65,5%).

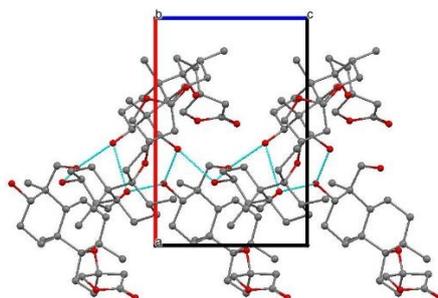


Рис. 5. Кристаллическое строение лагохирзина. Проекция на плоскость (101). Пунктирные линии - Н-связи. Указаны только атомы водорода, участвующие в водородных связях.

Следующим этапом нашей работы был синтез лагохирзидина на основе лагохирзина в присутствии уксусного ангидрида.

Синтез лагохирзидина

Процесс синтеза лагохирзидина из лагохирзина проводили на основе дегидрирования. Для этого в раствор лагохилина в толуоле добавляют активированный катализатор никеля-Ренея и реакционную смесь кипятят в течение 3 часов. Ход реакции контролируется ТСХ. В конце реакции катализатор фильтруют. Полученный раствор экстрагировали 5% раствором гидроксида натрия и добавляли 20% раствор серной кислоты. Раствор с кислотой экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промывают 0,5% раствором гидрокарбоната натрия, затем дистиллированной водой.

После отгонки эфира остаток и сорбент выделяют методом колонковой хроматографии марки силикагеля LC 100/160 мк в соотношении 1:50. Разбавляют бензолом. В первых шести фракциях вещества не наблюдается. После элюирования смесью бензол-диэтиловый эфир 100:1, соединение Rf 0,72 выделялось из следующих фракций, которое перекристаллизовывалось в метаноле. Температура плавления 256-258⁰С, выход 43-45%. Монокристаллы лагохирзидина, перекристаллизованные в метаноле, анализировали методом РСА. Молекулярная конформация и атомная нумерация показаны на рис. 6. Предположим, что циклы А, В, С являются частью основной скелетной молекулы лагохилина, для (1) D - пятичленный, а цикл Е - шестичленный транс-связанный гетероцикл, атомы С (3) и С (4) относятся к кольцу А.

Чтобы более точно оценить конформацию всех циклов, мы рассчитали параметры асимметрии, описывающие степень отклонения заданной конформации от идеала, используя программу RING. Как и в исходной молекуле лагохилина, шестичленные циклогексановые кольца А и В рассматриваемого соединения имеют слегка искаженную конформацию кресло (размеры ΔS_s и ΔC_2 были небольшими).

Анализ параметров асимметрии позволил определить конформацию пятичленных колец С: если конформация полукресла для соединения 1 ближе (характеризуется более низкими значениями (ΔC_2 (O1) =1.0⁰), (ΔC_s (C12) =4.6)), то максимальный квадрат среднего квадрата плоскостей атомов С9, С11, С13, О1 составляет 0.02Å, а атом С12 отклоняется от этой плоскости на 0.45Å (отклонение).

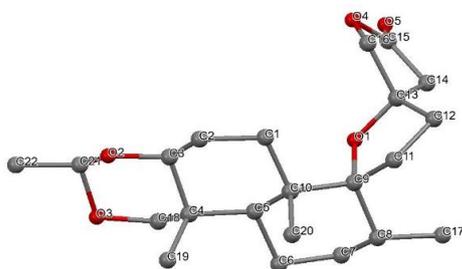


Рис. 6. Вид кристаллической решетки лагохирзидина

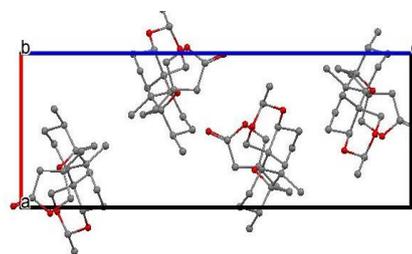


Рис. 7. Расположение молекулы кристаллической решетки лагохирзидина

Пятичленный гетероцикл D имеет конвертную конформацию ΔC_2 (C13) =5.9), атомы С14, С15, С16, О4 на плоскости имеют максимальное среднее квадратическое отклонение 0.02Å, отклонение атома С13. 0.04Å. Цикл Е слегка искаженное кресло из-за наличия гетероатомов. Циклы А/В А/Е в транс-состоянии. В соединении метильные группы атомов С4 и С10 находятся в аксиальном, а метильная группа атома С8 в экваториальном состоянии. Установлено, что кристаллическое строение лагохирзидина зависит от взаимодействия молекул Ван-дер-Ваальса.

На следующем этапе нашей работы были проведены работы по проверке вероятности образования дилагохиризина при синтезе 3-О-3';3-О-18'-дилагохиризина из двух молекул воды за счет дегидрирования двух молекул лагохиризина.

Дегидрогенирования лагохирзина синтез 18-норгидроксиметилен-3-о-3';3-о-18'-дилагохирзина

Полученный продукт предварительно изучали с помощью ПМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Установлено, что молекула этого соединения имеет асимметричное димерное соединение двух фрагментов молекулы лагохирзина в присутствии атомов углерода C3 и C4. В результате анализа структуры димера установлено, что при конденсации двух молекул лагохирзина образуется одна молекула воды и один метиловый спирт.

В процессе получения лагохирзина из лагохилина последний продукт обезвоживали в присутствии катализатора никель Реней и получили смесь соединений: лагохирзин (15-20%), ангидролагохилин (45%), 9,13-эпоксид-3,6,18-3 гидроксид-15-метиллабдана (10-15%). Углубленное изучение побочных продуктов дегидрирования лагохилина привело к образованию еще одного небольшого продукта дегидрирования. Температура плавления 256-258°C. Это соединение не изменяется разбавленными кислотами, но гидролизуется щелочами. Продукт гидролиза кислот способен снова образовывать прежнее вещество. Учитывая, что соединение содержит лактоновое кольцо, его молекулярная масса выше лагохилина и лагохирзина и существует значительная разница в ряде физико-химических констант, мы проанализировали строение данного соединения на основе методов ПМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

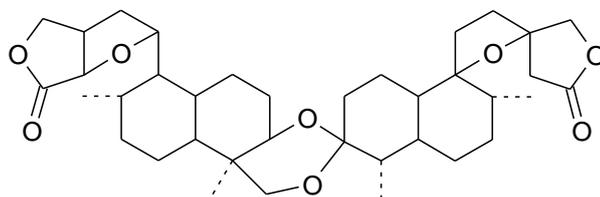


Рис. 8. Химическая структура 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина

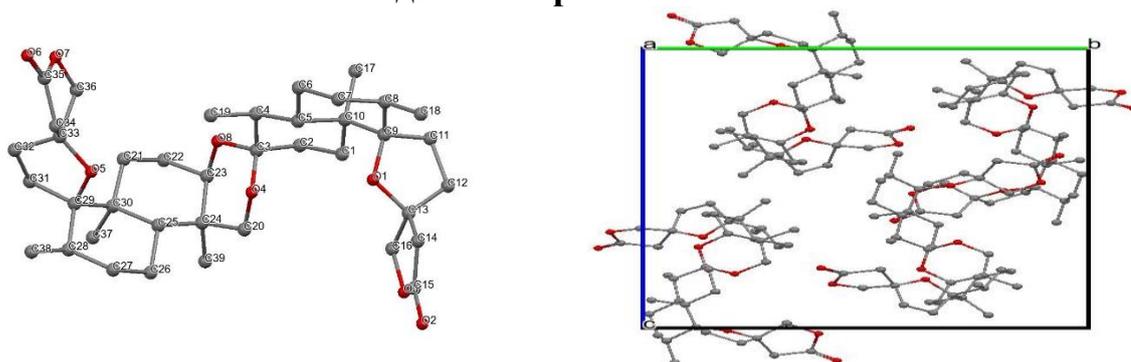


Рис. 9. Кристаллическая структура и расположение молекулы 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина

Таким образом, множество сигналов двух лактоновых колец указывает на димерическую природу 5-молекулы, а наличие одного H3 сигнала и одной C-18 метиленовой группы указывает на то, что димерное соединение происходит в присутствии атомов углерода C3 и C4. Окончательная структура вещества доказана рентгеноструктурным анализом. Анализ

дифракции рентгеновских лучей подтвердил, что в молекуле 5 два фрагмента молекулы 2 имеют асимметричную димерную артикуляцию. Конформация молекулы и нумерация атомов показаны на рисунке. Мы условно считаем, что периоды А, В, С, D - первая часть димера, А', В', С', D' - вторая и цикл Е связан. Как и в 1, шестичленные циклогексанные кольца А,В, А',В' имеют несколько неправильную кресловую конформацию, а пятичленные С,Д, С',D' имеют полукресло. Е цикл имеет конформацию слегка искаженного кресла. Артикуляция циклов А, В, А', В', А'/Е - транс. На основе значений эндоциклических углов поворота для всех циклов (табл.3) рассчитаны параметры асимметрии с использованием программы RING.

Получены спектры ПМР соединения 5 в растворах $CDCl_3$ и пиридин- d_5 . Наиболее информативным является спектр, полученный в пиридине, из которого ясно видно, что соединение является димером, состоящим из двух лагохирзиновых фрагментов. Действительно, при 2.68, 2.22, а также при 2.57 и 2.22 м.д. две пары дублетов с постоянной $J = 1,70$ Гц зависят от геминальных пар протонов, находящихся в карбонилах лактонового цикла. Две другие пары геминальных протонов лактоновых колец при 4.12, 3.67, 3.98 и 3.75 м.д. образуют сигналы АВ-системы с постоянной $J = 8,5$ Гц. В спектре ПМР еще два дублета при 3,14 и 2,71 м.д. образуют и наблюдаются в атоме С18 с постоянной $J = 11,6$ Гц характерные для протонов метилена системы АВ. Однако большее значение этой константы, чем 2, указывает на то, что эта метиленовая группа участвует в образовании кольца. Расширенный синглет ($\Delta W = 7.5$ Гц) 3,33 м.д. по значению химического смещения характерен для ОН, но, в отличие от 2 ширины сигнала, указывает на его экваториальную ориентацию. В области метиловых сигналов 0,2-0,7 м.д. присутствует большое количество СН₃-групп, которые невозможно определить.

Следующим этапом нашей работы стал синтез ацетильных производных лагохилина и выделение из них ацетильного производного с кристаллической структурой и определение его химической структуры на основе РСА.

Синтез и определение химического строения 15,16,18-триацетиллагохилина

В нашей работе сумму ацетильных производных лагохилина проводили в присутствии уксусного ангидрида. Для этого лагохилин нагревали в слабокислой среде с добавлением уксусного ангидрида в ацетоновый раствор. Из полученной смеси удаляли ацетон и остаток промывали холодной водой. Элюирование проводили методом колоночной хроматографии (Силикагель 100/160) в соотношении эфир:бензол (1:2). Из колонки в 18-23 фракциях выделено вещество R_f 0,36 (бензол-ацетон 5:1). При перекристаллизации полученного вещества в системе эфир:бензол (30:70) в кристалл попал белый осадок. Кристаллы промывали водой и сушили. Выход 8%. Для определения химической структуры кристаллического вещества и неацетилированной гидроксильной группы

проводили РСА. Интегрированные интенсивности измеряли методом $\lambda/2$ -сканирования с использованием монохроматизированного $\text{CuK}\alpha$ -излучения из гравитационного кристалла при комнатной температуре. Учитывая устранение факторов Лоренца, поляризации и слабого отражения $I < 2$ (1), рабочий массив состоял из 1861.

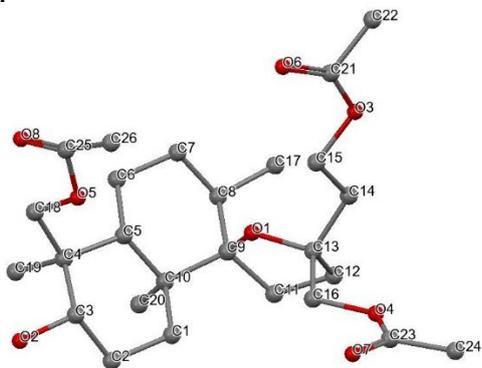


Рис. 10. Кристаллическое строение 15.16.18-триацетиль производного лагохилина

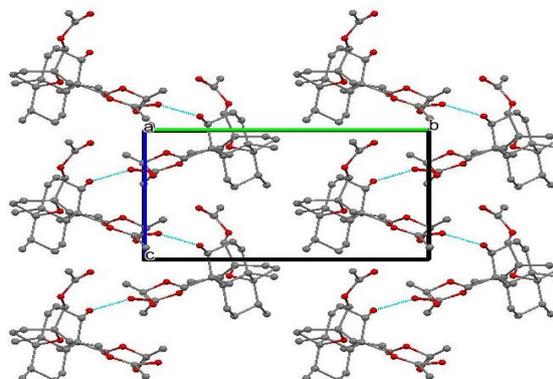


Рис. 11. Молекулярная упаковка рентгеноструктуры 15.16.18-триацетиль производного лагохилина

Структуры были усовершенствованы прямым методом с помощью программного пакета SHELX-86, а SHELX-76 был устранен методом полной матрицы наименьших квадратов. Используя различный синтез Фурье, были локализованы все атомы водорода молекулы. Факторы различия после завершающего этапа совершенствования позиционных и анизотропных термических параметров составили $R_f = 0,059$ (1). Кристаллографические параметры монокристаллов триацетиллагохилина были определены и доказаны на четырехкруглом дифрактометре Syntex-P21 с помощью 15 зеркал.

В кристаллической структуре молекул триацетиллагохилина $\text{O}(2) \cdots \text{H}(\text{I}) \cdots \text{O}(6) (\text{II})$ с длиной $2,76 \text{ \AA}$ объединяются в спиральные цепи, растянутые по оси Z через водородную связь. Таким образом, было установлено, что химическая структура выделенного в колонке вещества 15.16.18-триацетиллагохилин. На следующем этапе нашей работы наряду с ацетильными производными лагохилина были проведены работы по синтезу его форматита.

Синтез тетраформата лагохилина и определение его строения

К лагохилину добавляли муравьиную кислоту и оставляли на 15 часов при комнатной температуре. Затем в пробирку добавляли дистиллированную воду и трижды экстрагировали этиловым эфиром. Эфирные экстракты объединяли, промывали дистиллированной водой и сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворитель перекристаллизуется остаточным эфиром. В результате получено белое кристаллическое вещество. Температура плавления полученного соединения $124\text{-}125^\circ\text{C}$ и выход реакции 85%.

ИК-спектр (cm^{-1}): 2980-2910, 1715, 1460, 1375, 1185. Спектр ПМР (CHCl_3): 0.79 (с, 3H-20); 0.80 (d, $J=6\text{Гц}$, 3H-17), 0.89 (с, 3H-19); 3.71 (d, $J=12\text{Гц}$, H-18); 3.91 (d, $J=12\text{Гц}$, H-18); 4.09 (с, 2H-16); 4.29 (t, $J=6\text{Гц}$, 2H-15); 4.85 (m, H-3); 7.94; 7.97; 8.60; 8.03; (с, 4C=O). Масс-спектр (m/z): 468 (M^+) 439, 421, 385, 375, 254, 253, 242, 241, 228, 227, 213, 201, 195, 167, 149, 136, 135, 133, 123, 121, 119, 109, 107, 106.

Интегрированные интенсивности измеряли методом $\lambda/2$ -сканирования с использованием монохроматизированного $\text{CuK}\alpha$ -излучения из гравитационного кристалла при комнатной температуре. Учитывая устранение факторов Лоренца, поляризации и слабого отражения $I < 2$, рабочий массив составлял 2547. Структуры были усовершенствованы прямым методом с помощью программного пакета SHELX-86, а SHELX-76 был устранен методом полной матрицы наименьших квадратов. Используя различный синтез Фурье, были локализованы все атомы водорода молекулы. Факторы различия после завершающего этапа совершенствования позиционных и анизотропных термических параметров составили $R_f=0,087$ (2). Параметры элементарной ячейки тетраформиата лагохилина: $a=17.221$ (2) Å , $b=17.221$ (2) Å , $c=16.645$ (3) Å , $V=4936/3$ (12) Å^3 , $Z=8$, $\rho=1.26\text{ г/см}^3$, сингония-тетрагональная.

Кристаллическое строение тетраформиата лагохилина зависит от взаимодействия молекул Ван-дер-Ваальса.

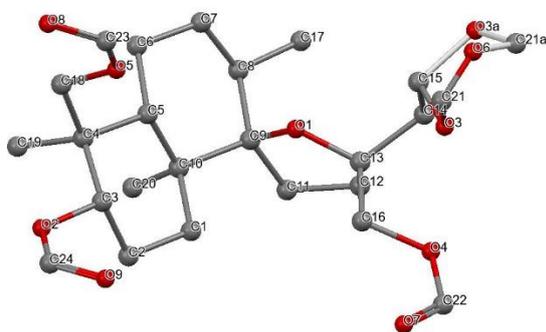


Рис. 12. Рентгеноструктура тетраформиата лагохилина

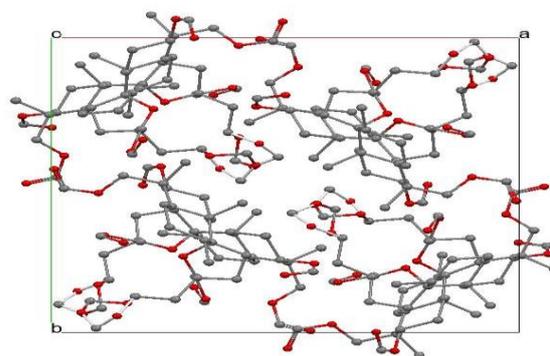


Рис. 13. Молекулярная упаковка кристаллов

На следующем этапе нашей работы был осуществлен синтез производных лагохилина с рядом ароматических альдегидов, но производные с насыщенными кольцевыми соединениями не были синтезированы. Поэтому нам было интересно изучать его производную с циклогексаном.

Синтез и определение химического строения ди (о,о'-циклогексилиден) лагохилина

Для этого кристаллы лагохилина перемешивали в кислой среде в циклогексаноне в течение 5 часов нагреванием в системе, оснащенной обратным холодильником. Смесь охлаждали, добавляли воду и осаждали ди-(О,О'-циклогексилиден)лагохилин. Продукт получен путем

перекристаллизации в системе бензол: ацетон. Схема реакции представлена на рис. 14. Брутто формула: $C_{32}H_{52}O_5$, $T_{\text{плав.}}$ 156-158⁰С. Выход: 39%. ИК-спектр (cm^{-1}): 2810-2990, 1420, 1340, 1250, 1140. Спектр ПМР: 0,76 (d, 3H-17), 0,85 (s, 3H-20), 0,97 (s, 3H-19), 3,38-3,90 (m, H-3, 2H-18, 2H-16). Масс-спектр (m/z): 516 (M), 473, 418, 388, 386, 303, 278, 265, 252, 173, 167, 154, 149, 147, 137, 135, 133, 123.

Пятичленный гетероцикл D имеет конвертную конформацию $\Delta C_2(C_{13}) = 5.9$), атомы C14, C15, C16, O4 лежат в плоскости с максимальным средним квадратическим отклонением 0,02Å, а отклонение атома C13 - 0,04Å. Семичленный гетероцикл D $\Delta C_2(C_{21}) = 1.2^\circ$ имеет полукресловую конформацию, а цикл E несколько искаженный из-за наличия гетероатомов. Конформация замещенных циклогексанных колец F и G близка к креслу идеала (наименьшее значение ΔC_s и ΔC_2). Циклы A/B A/E в транс-состоянии. В соединении метильные группы атомов C4 и C10 находятся в аксиальном, а метильная группа атома C8 в экваториальном состоянии. Кристаллическое строение ди-(O,O'-циклогексилиден) лагохилина зависит от взаимодействия молекул Ван-дер-Ваальса.

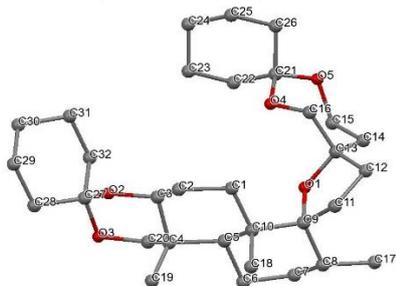


Рис. 14. Кристаллическая структура ди-(O,O'-циклогексилиден)лагохилина

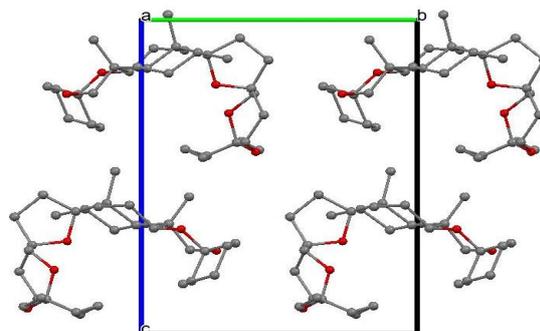


Рис. 15. Молекулярная упаковка кристаллической структуры ди-(O,O'-циклогексилиден)лагохилина

Изучением рентгеноструктурного анализа установлено наличие дитерпеноида лагохилиновой группы: ди-(O,O'-циклогексилиден)лагохилин, так как данные спектров ПМР с использованием экспериментальных данных по измерению конфигурации E и D циклов, а также Оверхаузеровского ядерного эффекта метильных групп в C21 и C8 не позволили внести ясность.

Это дитерпеноидное соединение было выделено в результате химического синтеза лагохилина. Пятичленный гетероцикл D имеет конвертную конформацию $\Delta C_2(C_{13}) = 5.9$), атомы C14, C15, C16, O4 лежат в плоскости с максимальным средним квадратическим отклонением 0,02Å, а отклонение атома C13 - 0,04Å. Семичленный гетероцикл D $\Delta C_2(C_{21}) = 1.2^\circ$ имеет полукресловую конформацию, а цикл E несколько искаженный из-за наличия гетероатомов. Конформация замещенных циклогексановых колец F и G близка к креслу идеала (наименьшее значение ΔC_s и ΔC_2). Циклы A/B A/E в транс-состоянии. В соединении метильные группы атомов C4 и C10

находятся в аксиальном, а метильная группа атома С8 в экваториальном состоянии. Кристаллическое строение ди-(О,О'-циклогексилиден) лагохилина зависит от взаимодействия молекул Ван-дер-Ваальса.

Физико-химическая и биологическая активность супрамолекулярных комплексов лагохирзина с глицирризиновой кислотой и её моноаммониевой солью

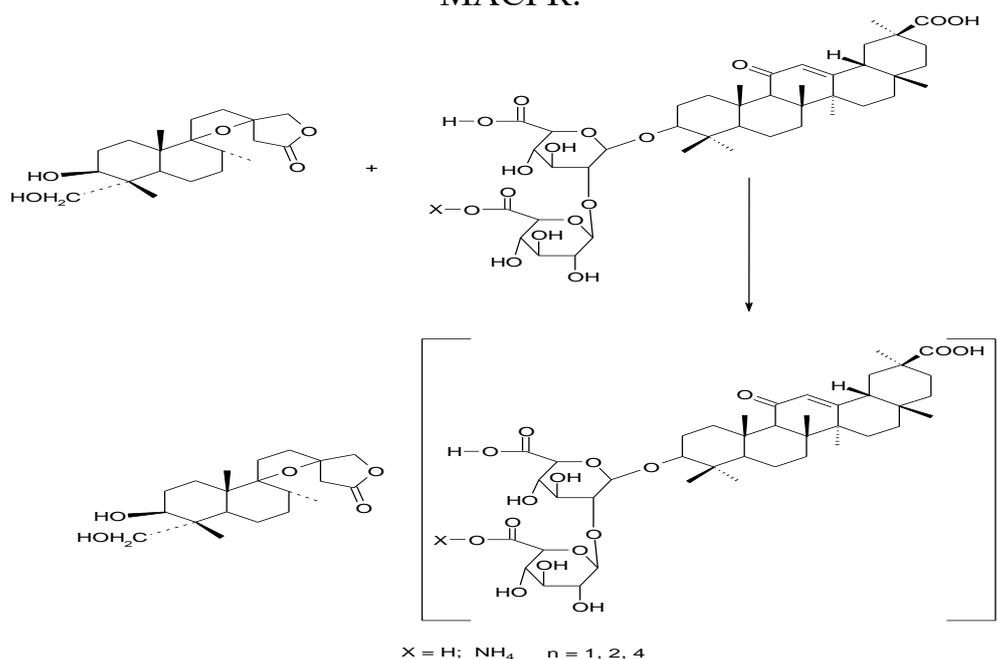
Согласно литературным данным, восстановление лагохирзина гидридом алюминия лития приводит к образованию тетраола, физико-химические показатели которого соответствуют лагохилину. Лагохирзин содержит в своей молекуле скелет лагохилина. Для повышения эффективности гемостатического действия лагохилина и его производных получают их молекулярные комплексы с водорастворимыми полимерами. Помимо полимеров, ряд низкомолекулярных соединений обладает комплексообразующими свойствами.

Синтез лагохирзина (ЛХЗ) проводили по известной методике. молекулярные комплексы на основе лагохирзина с ГК и МАСГК в различных молярных соотношениях были получены 1:1; 2:1 и 4:1.

Для синтеза комплексов использовали очищенные ГК и МАСГК (степень чистоты 94-96%). В ИК-спектре молекулярного комплекса ГК:Л (1:1), (2:1) и (4:1) можно наблюдать частоты колебаний следующего характера.

Интенсивная частота колебаний в виде широкой полосы при 3000-3600 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям ОН-групп, присутствующих в обоих комплексообразующих соединениях; Частота при 1733 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям карбонила карбоксильных групп глицирризиновой кислоты, а частота при 1648 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям С=О, расположенным рядом с двойной связью. По данным литературы, в процессе комплексообразования частота валентных колебаний карбонильных групп проявляется в сильном поле по сравнению с исходным веществом. В ИК-спектрах молекулярных комплексов ГК:ЛХЗ (1:1), (2:1) и (4:1) наблюдаются частоты колебаний следующего характера: валентные колебания карбонила лактонового кольца лагохирзина при 1740 см⁻¹; Частота при 1734 см⁻¹ соответствует валентному колебанию карбонил карбоксильных групп ГК; валентному колебанию карбонила, расположенного рядом с двойной связью в молекуле глицирризиновой кислоты, соответствует 1650 см⁻¹.

Общая схема получения молекулярных комплексов лагохирзина с ГК и МАСГК.



Изменение частоты колебаний карбоксильных групп от 1718 см⁻¹ (в ИК-спектре молекулы глицирризиновой кислоты) до 1734 см⁻¹, как и в комплексе ГК:ЛХЗ межмолекулярная водородная связь образуется между карбонилем глицирризиновой кислоты и гидроксильной группой Лагохирзина.

Таблица 2

Некоторые физико-химические показатели молекулярных комплексов лагохирзина с ГК и МАСГК.

Комплексы	Соотношение	R _f			ИК-спектр, см ⁻¹	Температура плавления, °С
		I	II	III		
ГК	-	0,83	0,75	0,52	3000-3600, 2800, 1718, 1650, 1560, 1550, 890	205-209
МАСГК	-	0,10	0,06	0,04	3433, 1733, 1643	242-245
ЛХЗ	-	0,48	0,43	0,38	3000-3600, 1783	141-142
ГК:ЛХЗ	1:1	0,17	0,16	0,91	1733, 1700, 1640	168-170
ГК:ЛХЗ	2:1	0,35	0,39	0,88	1733, 1700, 1640	180-182
ГК:ЛХЗ	4:1	0,46	0,58	0,87	1733, 1700, 1640	184-186
МАСГК:ЛХЗ	1:1	0,15	0,54	0,92	3010-3580, 1795, 3415, 1745	182-184
МАСГК:ЛХЗ	2:1	0,42	0,65	0,86	3011-3580, 1797, 3415, 1745	190-192
МАСГК:ЛХЗ	4:1	0,85	0,94	0,82	3010-3580, 1798, 3415, 1745	198-200

Система: I - этанол: хлороформ (1:3), II - метанол: хлороформ (1:3), III - метанол: ацетон (2:1).

Кроме того, в ИК-спектре этих комплексов частота колебаний карбонильной группы лактонового кольца лагохирзина изменяется от 1783 см⁻¹ до 1740 см⁻¹. Это свидетельствует о том, что в формировании межмолекулярной водородной связи в комплексе ГК:ЛХЗ наряду с гидроксильными группами лагохирзина участвует также группа С=О в лактоновом кольце лагохирзина.

Изучение гемостатической активности молекулярных комплексов лагохирзина с глицирризиновой кислотой и его моноаммониевой солью

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, время свертывания крови через 98 секунд после введения лагодена уменьшилось на 56% - с 265 до 98±10,0 сек. При этом наибольший эффект наблюдался при введении молекулярных комплексов моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты с лагохилином в соотношении 4:1 и моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты с лагохиризом в соотношении 4:1. Таким образом, при сравнении комплексов МАСГК с комплексами ГК показана высокая гемостатическая активность комплексов, полученных на основе МАСГК. Это объясняется тем, что МАСГК имеет критическую мицеллообразующую концентрацию, которая ниже, чем у ГК.

Таблица 3

Специфическая гемостатическая активность полученных соединений

№	Название веществ	Гемостатическая активность	
1	Лагохилин	130±12,6	67
2	Лагохирзин	129±13,0	60
3	Лагохирзидин	163,7±14,8	33
4	18-норгидроксиметилден-3-О-3`-3-О-18`-дилагохирзин	163,7±13,5	33
5	Di(O,O'-циклогексилиден)лагохилин	165±14,7	32
6	15,16,18-триацетиллагохилин	117±10,6	81
7	Тетраацетиллагохилин	130±13,0	67
8	Тетраформиат лагохилин	129±13,0	60
9	ГК:ЛХЗ 1:1	115±11,4	83
10	ГК:ЛХЗ 2:1	117±10,8	82
11	ГК:ЛХЗ 4:1	116±10,5	81
12	МАСГК:ЛХЗ 1:1	114±10,6	84
13	МАСГК:ЛХЗ 2:1	113±10,1	87
14	МАСГК:ЛХЗ 4:1	115±11,0	83
15	Диизопропилиден лагохилин	266±16,0	0
16	МАСГК:Лагохилин 2:1	101±10,1	98
17	Лагоден	98±10,0	100
18	Контроль	265±15,6	

То есть в этом случае имеются определенные различия в распределении препарата из данного комплекса в кровотоке, поэтому мы наблюдаем различия в гемостатической активности этих молекулярных комплексов. Если сравнить молекулярный комплекс ГК:ЛХЗ (4:1) с аналогичным комплексом МАСГК:ЛХЗ (4:1), то становится ясно, что комплекс МАСГК в 2 раза активнее, чем комплекс ГК:ЛХЗ. Кроме того, большую роль в проявлении гемостатической активности играют и молярные соотношения исходных веществ, что наглядно видно на примере сравнения комплексов МАСГК:ЛХЗ в соотношении 2:1 и 4:1. При соотношении 2:1 активность очень низкая, а при соотношении 4:1 эта активность увеличивается в 3 раза. Это указывает на то, что молекула лагохирзина в соотношении 4:1 обладает большей формой биоэффективности, чем в соотношении 2:1. Таким образом, сравнительное изучение гемостатических свойств полученных комплексов показало, что они зависят от природы комплексообразующего агента и молярного соотношения исходных веществ.

ВЫВОДЫ

1. синтезированы триацетильные, тетраформиатные, лагохирзиновые, лагохирзидиновые производные лагохилина, определены их физико-химические и спектральные свойства и разработаны методы получения их монокристаллов.
2. впервые на основе дитерпеноида лагохилина выделенного из растения *Lagochilus inebrians*, был синтезирован его производный 18-норгидроксиметилден-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин, определены его физико-химические свойства, доказана его ромбическая структура на основе метода РСА и введена в Кембриджскую кристаллографическую базу данных со специальным кодом LOFNIX (CCDC Ref Code: LOFNIX).
3. в результате определения химических структур триацетила, тетраформиата, лагохирзина и лагохирзидинов, синтезированных на основе лагохилина методом РСА, доказано, что структуры их кристаллических решеток имеют ромбическую структуру и внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных со специальными кодами ЕКИQEУ, ЕКИQIY, ХАТРЕО, МУFVOY (CCDC Ref Code: ЕКИQEУ, ЕКИQIY, ХАТРЕО, МУFVOY).
4. впервые на основе лагохилина синтезировано его ди- (О,О'-циклогексиден)лагохилиновое производное, изучены физико-химические свойства и на основе метода РСА доказано, что его кристаллическая решетка имеет ромбическое строение и введена в Кембриджскую кристаллографическую базу данных со специальным кодом МУFVUE (CCDC Ref Code: МУFVUE).

5. доказано, что зависимость между химической структурой и биологической активностью синтезированных соединений тем, что биологическая активность производных лагохилина зависит от их растворимости в воде и показано введение гидрофобной группы в состав молекулы отрицательно влияет на их гемостатическую активность.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
AT THE GULISTAN STATE UNIVERSITY**

KARAKALPAK STATE UNIVERSITY

BEKPOLATOVA BAXTIGUL MADIREYMOVNA

**SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF
LAGOHILIN AND LAGOHIRZINE**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

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

Gulistan – 2025

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of (_____).

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic chemistry.

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

Scientific supervisor: **Matchanov Alimjon Davlatboevich**
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: **Abdulladjanova Nodira Gulomjonovna**
doctor of chemical sciences, professor

Mamadaliyeva Nilufar Zokirjonovna
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization: **Tashkent Chemical-Technological Institute**

Defense will take place on «___» «_____» 2025 year «___» at the meeting of the Scientific council **B2022.1.PhD/K465** of the Gulistan State University of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan at the following address: 120100, Gulistan, 4th quarter, University campus. Tel.: (+99867-225-24-90), e-mail: glsu_info@edu.uz.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Gulistan State University (registration number ____). (Address: 120100, Gulistan, 4th quarter, University campus. Tel.: (+99867-225-24-90), e-mail: glsu_info@edu.uz).

Abstract of the dissertation is distributed on «___» _____ 2025.

(Protocol at the register No ___ dated _____ 2025).

X.X. Kushiev

Chairman of Scientific Council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

T.A. Djuraev

Acting Scientific secretary of scientific of Council on award of scientific degrees, PhD.

N.R. Xashimova

Chairman of Scientific seminar at the Scientific Council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is to develop methods for the synthesis and production of crystals of new derivatives of the diterpenoid lagohilin, to obtain supramolecular complexes and to analyze their chemical structure and biological activity.

The object of the study is the plant Bosulbung (*Lagochilus inebrians* Bunge), lagochiline diterpenoid, supramolecular complexes.

The scientific novelty of the dissertation research.

for the first time, 18-norhydroxymethylene-3-O-3';3-O-18'dilagochirsine was synthesized on the basis of the lagochilin diterpenoid isolated from a plant, its physico-chemical properties were studied, the conditions for obtaining a single crystal were studied and its chemical structure was proved based on the XRD method;

during the synthesis of 18-norhydroxymethylene-3-O-3';3-O-18'-dilagochirsine, it was theoretically necessary to isolate 2 water molecules, but as a result of the isolation of one water molecule and one methyl alcohol molecule, the formation of a 3-O-3';3-O-18' bond on based on XRD and as a new substance, it was introduced into the Cambridge crystallographic database Ref Code LOFHIX. Based on the study of the crystal lattice symmetry, it is proved that its crystal structure has a rhombic structure;

for the first time, methods have been developed for the production of single crystals of lagochirsine, lagochirsidine, 15,16,18-triacetylagochiline, lagochilintetraformate, di-(O,O'-cyclohexylidene)lagochilines and their chemical structure has been confirmed by the XRD method. They were entered into the Cambridge Crystallographic database on the basis of special Ref Codes: XATPEO, MUFVOY, EKIQEU, EKIQIY, MUFVUE, respectively, and based on the analysis of the congenies of their crystal lattices, it was proved that the crystal lattice structures have a rhombic structure;

Supramolecular complexes of lagohyrzine with GA and its monoammonium salts were obtained in various molar ratios, their chemical structure was analyzed based on spectral methods and specific hemostatic activity was studied.

Implementation of the research results. Single crystals of the lagohilin diterpenoid lagohirzin, lagohirzidine, 15,16,18-triacetylagochilin were obtained and analyzed, which were entered into the Cambridge crystallographic database under the special codes XATPEO, MUFVOY, EKIQEU (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). As a result, it became possible to widely use the methods of obtaining single crystals of these series of compounds.

Single crystals of the diterpenoid tetraformiate lagochilin, di-(O,O'-cyclohexylidene)-lagochilin, and 18-norhydroxymethylene-3-O-3';3-O-18'-dilagochyrins were obtained and entered into the Cambridge Crystallographic Database under the special codes EKIQIY, MUFVUE, LOFHIX (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). As a result, methods for obtaining these crystals and

their chemical structures have been created for use by chemists, researchers, and students.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references, and appendices, with a total length of 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATIONS

I бўлим (I часть; part I)

1. Матчанов А.Д., Выпова Н.Л., Собирова Ф.А., Бекполатова Б.М., Эсанов Р.С. Химия и биологическая активность лагохилина и его производных. **Монография**. Ташкент: СП «PUBLISHING HIGH FUTURE», 2024 й. 217с.

2. Zainutdinov U.N., Talipov S.A., Kamaev F.G., Ibragimov B.T., Izotova L.Yu., Bekbulatova B., and Safaev M.A. Structure of 18-de(hydroxymethyl)-3-O-3';3-O-18'-dilagohirsin - a product of the dehydration of lagochilin. *Chemistry of Natural Compounds*. Vol 35. № 3. 1999. P. 308-313. (02.00.00.№1)

3. Izotova L.Yu., Talipov S.A., Ibragimov B.T., Bekbulatova B., Islamov R., and Zainutdinov U.N. X-ray structure analysis of triacetyl lagochilin and lagochilin tetraformate. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 36, № 2, 2000. P. 181-184. (02.00.00.№1)

4. Talipov S.A., Izotova L.Yu., Bekbulatova B., Ibragimov B.T., Islamov R., and Zainutdinov U.N. X-ray structure of lagochirsidine and di-o-cyclohexylidenelagochilin. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 37, № 4, 2001. P. 322-325. (02.00.00.№1)

5. Izotova L.Yu., Talipov S.A., Ibragimov B.T., Bekbulatova B., and Zainutdinov U.N. X-ray structure of lagochirsine. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 40, № 5, 2004. P. 484-487. (02.00.00.№1)

6. Matchanov A.D., Dalimov D.N., Zainutdinov U.N., Vypova N.L., Islamov A.Kh. and Bekpolatova B.M. Preparation and physicochemical and biological of molecular associates of lagochilin and lagochirsine with glycyrrhizic acid and its monoammonium salt. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 53, № 4, 2017. P. 665-669. (02.00.00.№1)

7. Матчанов А.Д., Выпова Н.Л., Собирова Ф.А., Ташпулатов Ф.Н., Бекполатова Б.М., Утениязов К.К. Супрамолекулярные комплексы лагохирзина с глицирризиновой кислотой и их физико-химические характеристики. *Universum: химия и биология* 2024 8(122). P.29-33. (02.00.00.МДХ №2)

8. Matchanov A.D., Vipova N.L., Sobirova F.A., Tashpulatov F.N., Bekpolatova B.M., Uteniyazov K.K. Supramolecular complexes of Lagochyrzine with monoammonium salt of Glycyrrhizic acid and biological activity. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2024. №5-6. P.8-12. (02.00.00.EMN №2)

9. Косымбетов П.Г., Тулепова Г.С., Бекполатова Б.М., Бектурсынов Б., Утениязов К.К. Исследование действия лагохилина и его некоторых производных на общую коагулирующую активность крови методом тромбозластографии. *Вестник Каракалпакского государственного университета им.Бердаха*, 2012, №3-4, С.13-15.

10. Косымбетов П.Г., Бектурсынов Б., Бекполатова Б.М.. Влияние

некоторых дитерпеноидов растений рода *lagochilus* на скорость свертывания плазмы крови. Оңтүстік қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы хабаршысы. 3(68)-2014 ж. Том II. С. 82-85.

11. Косымбетов П.Г., Оспанова З.С., Алламбергенова К.Р., Бекполатова Б.М., Утениязов К.К. Определение термодинамических параметров фазовых превращений липидов под влиянием производных лагохилина. Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан, Нукус, 2016, №1, С. 42-45.

II бўлим (II часть; part II)

12. Косымбетов П.Г., Оспанова З.С., Бекполатова Б.М., Зайнутдинов У.Н., Арипов Т.Ф. Изменение некоторых параметров коагуляционного гемостаза под действием лагохилина и его производных. Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти академика С.Ю.Юнусова, Ташкент, 2015, С. 50.

13. Косымбетов П.Г., Оспанова З.С., Бекполатова Б.М., Зайнутдинов У.Н., Арипов Т.Ф. Взаимодействие 3,18;15,16-ди-О-изопропилиденлагохилина с мультиламелярными бислоями из димирасмтоилфосфатидилхолина. Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти академика С.Ю.Юнусова, Ташкент, 2015, С. 52.

14. Косымбетов П.Г., Джуманова З.К., Бекполатова Б.М., Матекеева А.П. Исследование коагуляционного гемостаза под действием дитерпеноидов растений рода *Lagochilus*. Материалы V республиканской научно-практической конференции «Рациональное использование природных ресурсов Южного Приаралья», Нукус, 2016, С.55-56.

15. Косымбетов П.Г., Джуманова З.К., Бекполатова Б.М., Алламбергенова К.Р. Влияние дитерпеноидов растений рода *Lagochilus* на фазовые превращения липидов. Материалы V республиканской научно-практической конференции «Рациональное использование природных ресурсов Южного Приаралья», Нукус, 2016, С.54-55.

16. Kosimbetov P.G., Berdimuratova N.B., Bekpolatova B.M., Zaynutdinov U.N., Aripov T.F. Ca²⁺-Depended haemostatic effect of diterpenoids on the basis of *Lagochilus* Genus plants. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. November 21-23, 2013. Tashkent-Bukhara. P. 239.

17. Kosimbetov P.G., Berdimuratova N.B., Bekpolatova B.M., Zaynutdinov U.N., Aripov T.F. Complexant properties some labdan series diterpenoids. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. November 21-23, 2013. Tashkent-Bukhara. P. 240.

18. Kosimbetov P.G., Berdimuratova N.B., Bekpolatova B.M., Zaynutdinov U.N., Aripov T.F. Action of membrane active lagochilin derivatives on blood coagulation system. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. November 21-23, 2013. Tashkent-Bukhara. P. 241.

19. Косымбетов П.Г., Бекполатова Б.М., Алламбергенова К.Р.,

Утениязов К.К. Теоретические и практические предпосылки для целенаправленного создания новых биодоступных гемостатических средств на основе лагохилина. Материалы V республиканской научно-практической конференции «Рациональное использование природных ресурсов Южного Приаралья», Нукус, 2013, С.99.

20. Косымбетов П.Г., Бекполатова Б.М., Алламбергенова К.Р., Утениязов К.К. Исследование комплексообразующих свойств производных лагохилина методом кондуктометрии. Материалы V республиканской научно-практической конференции «Рациональное использование природных ресурсов Южного Приаралья», Нукус, 2013, С.135-136.

21. Юнусов Т.К., Зайнутдинов У.Н., Бекпулатова Б., Латипова Ю. Стандартизация дитерпеноидов производных лагохилина. Перспективы создания лекарственных препаратов на базе сырья центральной Азии (сборник тезисов докладов семинара-совещаний). Ташкент, 1997. С.40.

22. Zaynutdinov U.N., Talipov S.A., Kamaev F.G., Ibragimov B.T., Izotova L.Yu., Bekpolatova V.M. The structure of the lagochiline dimerization product. Third International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 19-22, 1998. Bukhara. P. P26.

23. Talipov S.A., Izotova L.Yu., Bekpolatova V.M., Ibragimov B.T., Islamov R. and Zaynutdinov U.N. The structure of lagochirzidine and di-O-cyclohexylidinelagochiline. 4th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. June 6-8, 2001. Turkey. P. P90.

24. Bekpolatova V.M., Tlegenov U.R., Abdireimov K.B., Matchanov A.D., Uteniyazov K.K. X-ray diffraction analysis of triacetylagochilin and lagochilin tetraformate. "Actual problems of the chemistry of natural compounds» scientific conference of young scientists. March 17, 2022. Tashkent. P. 134.

25. Матчанов А.Д., Собирова Ф.А., Бекпулатова Б.М., Давлатбоева Д.О., Эсанов Р.С. Разработка лекарственных средств на основе местного растительного сырья (*Lagochilus inebrians*, *Glycyrrhiza glabra*). Актуальные проблемы развития биоорганической химии. 13-14 ноября 2023, Ташкент. С. 33-34.

26. Матчанов А.Д., Усуббаев А.М., Бекпулатова Б.М., Давлатбоева М.О., Эсанов Р.С. Гемостатические средства на основе растительного сырья *lagochilus inebrians*, *glycyrrhiza glabra*. «Farmatsevtik texnologiyaning zamonaviy yutuqlari va istiqbollari» nomli ilmiy-amaliy konferensiyasi. 2024, Ташкент. С. 193-195.

27. Бекполатова Б.М., Утениязов К.К. Рентгеноструктурный анализ триацетиллагохилина и тетраформата лагохилина. Қорақалпоғистон Республикаси кимё ва кимёвий технология соҳалари ривожининг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. Нукус. 2021 й. 24-март. Б. 97-98.

28. Бекполатова Б.М., Утениязов К.К. Дигидрированный производный лагохилина. Қорақалпоғистон Республикаси кимё ва кимёвий технология соҳалари ривожининг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. Нукус. 2021 й. 24-март. Б. 96-97.

Avtoreferat «O‘zbekiston kimyo jurnali» tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi va uning o‘zbek, rus va ingliz tili matnlari mos keladi



Bosishga ruxsat etildi: 18.03.2025-yil.
Bichimi 60x84^{1/16}, “Times New Roman”
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 3.2. Adadi: 100. Buyurtma: № 27.
Tel (99) 817 44 54.
Guvohnoma reestr № 219951
“PUBLISHING HIGH FUTURE” OK nashriyotida bosildi.
Toshkent sh., Uchtepa tumani, Ali qushchi ko‘chasi, 2A-uy.