

**GULISTON 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**

**Guliston - 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**

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

**GULISTON 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**

**Guliston - 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 Qoraqalpoq davlat universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.siyes.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, professor

**Yetakchi tashkilot:**

**Toshkent kimyo-texnologiya instituti**

Dissertatsiya himoyasi Guliston davlat universiteti huzuridagi Ilmiy darajalar beruvchi DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03 raqamli Ilmiy kengashning 2025 yil "\_\_\_" \_\_\_\_\_ kuni soat \_\_\_ dagi majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 140100, Guliston shahri, 4-mavze, universitet kampusi. Tel: (+99867-225-24-90), e-mail: [gdu\\_info@edu.uz](mailto:gdu_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. Tel: (+99867-225-24-90), e-mail: [sies\\_info@edu.uz](mailto:sies_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 ilmiy kotibi, b.f.f.d., dots.

**N.R.Xashimova**

Ilmiy kengash qoshidagi Ilmiy seminar  
raisi b.f.d., k.i.x.

## **KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)**

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Dunyoda 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 va spektral usullar asosida kimyoviy tuzilishlarini tahlil qilish, ular asosida yuqori biologik faollikka ega dori vositalari substansiyalarini olish tadqiqotlari olib borilgan. 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.

Mamlakatimizda bugungi kunda olib borilayotgan tadqiqotlar asosida tabiiy manbalar tarkibini tadqiq etish asosida biologik faol moddalarni aniqlash va ular asosida ekologik xavfsiz mahsulotlar yaratish bo‘yicha nanotexnologik yondashuvlarga asoslangan innovatsion ishlanmalar amaliyotga tadbiiq etilib muayyan ilmiy natijalarga erishilmoqda. Yangi O‘zbekiston iqtisodiyotini yanada rivojlantirish bo‘yicha Taraqqiyot strategiyasida<sup>1</sup> «ilmiy-tadqiqot va innovatsiya faoliyatini rag‘batlantirish, ilmiy va innovatsiya yutuqlarini amaliyotga joriy etishning samarali mexanizmlarini yaratish» bo‘yicha muhim vazifalar belgilangan. Shunga ko‘ra, mamlakatimizda tabiiy birikmalar asosida substansiyalar olish va ular asosida muhim strategik ahamiyatga ega bo‘lgan birikmalar sintez qilish hamdahayotiy xavfsiz dorilar yaratish ilmiy va amaliy jihatdan alohida ahamiyatga ega hisoblanadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 10 apreldagi «Respublikamizda 2019-2021 yillarda farmatsevtika sohasini jadal rivojlantirishning keyingi chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi PF-5707-son<sup>2</sup>, 2022-yil 28-yanvardagi “2022-2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-60-son farmonlari, 2020 yil 12 avgustdagi “Kimyo va biologiya yo‘nalishlarida uzluksiz ta‘lim sifatini va ilm-

---

<sup>1</sup> O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28yanvardagi PF-60-son “Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi Farmoni.

<sup>2</sup> O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 10 apreldagi PF-5707-son «Respublikamizda 2019-2021 yillarda farmatsevtika sohasini jadal rivojlantirishning keyingi chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi Farmoni

fan natijadorligini oshirish chora tadbirlari to'g'risida"<sup>1</sup> PQ-4805-son qarori 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.**

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'rganilgan. 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, professor D.N.Dalimov va A.D.Matchanovlar tomonidan glitsirizin 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 ishi O'zbekiston Milliy universiteti, Qoraqalpoq davlat universiteti va O'zR FA Bioorganik kimyo institutining ilmiy-tadqiqot ishlari FA-I11-TO11 "Glilagin gemostatik preparatini ishlab chiqarish texnologiyasini o'zlashtirish va lagoxilinni olish texnik sharoitlarini ishlab chiqish" (2015-2016) va "Qoraqalpog'iston Respublikasi hududida o'suvchi o'simliklardan biologik faol birikmalarni ajratib

---

<sup>1</sup> 2020 yil 12 avgustdagi "Kimyo va biologiya yo'nalishlarida uzluksiz ta'lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora tadbirlari to'g'risida"<sup>1</sup> PQ-4805 qarori

olish, kimyoviy tarkibi va fiziologik xususiyatlarini o'rganish" (2015-2020) 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 degidratlanish mahsuloti 18-norgidroksimetilen-3-O-3'-3-O-18'-dilagoxirzinni sintez qilish, tozalash, monokristalini olish;

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

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

Lagoxilin asosida lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilinlarni sintez qilish, tozalash, fizik-kimyoviy xususiyatlarini aniqlash va ularning monokristallarini 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 ob'yekti** sifatida Bozulbang (*Lagochilus inebrians Bunge*), o'simligi, lagoxilin diterpenoidi, supramolekulyar komplekslar olingan.

**Tadqiqotning predmeti** lagoxilin diterpenoidi hosilalari sintezi, monokristallari, supramolekulyar 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, <sup>1</sup>H YaMR-, <sup>13</sup>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 uning kimyoviy tuzilishi isbotlangan;

18-Norgidroksimetilen-3-O-3'; 3-O-18'-dilagoxirzin sintezi mexanizmi aniqlangan 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;

Lagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilintetraformiat, di-(O,O'-tsiklogeksiliden)lagoxilinlarning monokristallarini olish usullari ishlab chiqilgan va kimyoviy tuzilishlari RTT usuli asosida tasdiqlanib, kristall panjaralari rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan.

Lagoxirzinning GK hamda GKning monoammoniyli tuzlari bilan har xil molyar nisbatlardagi supramolekulyar kompleksleri olinigan va ularning kimyoviy tuzilishlari IQ, UB spektroskopiya usullari asosida UB spektrlarida maksimum nur yutishi 3-5nm katta to'liq uzunligiga siljishi bilan asoslab berilgan.

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

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 Kembrij kristallografik bazasiga maxsus raqamlar (Ref Code) bilan amaliyotda foydalanish uchun joylashtirilgan.

**Tadqiqot natijalarining ishonchiligi** lagoxilinning yangi hosilalari sintez qilinganligi va zamonaviy IQ-, <sup>1</sup>H YaMR-, <sup>13</sup>C YaMR-spektroskopiya, xromatogramma-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografik (yupqa qatlamli (YuQX) va kolonkali (KX) xromatografiya), biologik va boshqa tadqiqot usullaridan olingan natijalar mutaxassislarning ekspert baholari, tadqiqot natijalarining xalqaro ilmiy konferensiyalardagi muhokamasi va retsenziyalangan ilmiy jurnallarda maqolalar sifatida chop etilganligi bilan asoslanadi.

**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 molekulasi 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 Kembrij 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:

Lagoxilin diterpenoidining hosilalari lagoxirzin, lagoxirzidin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, monokristallari olinib, tahlil qilingan va Kembrij ning kristallografik bazasiga XATPEO, MUFVOY, EKIQUU maxsus kodlari bilan kiritilgan (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). Natijada ushbu qator birikmalarining monokristallarini 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 Kembrij ning kristallografik bazasiga EKIQIY, 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 26 ta ilmiy ish nashr etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda, jumladan, 1 monografiya, 8 ta ilmiy maqola, shundan, 2 tasi respublika, 6 tasi xorijiy Scopus va Web of Sciences bazasiga kirgan 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, ob'yekti 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 ishonchiligi, 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.

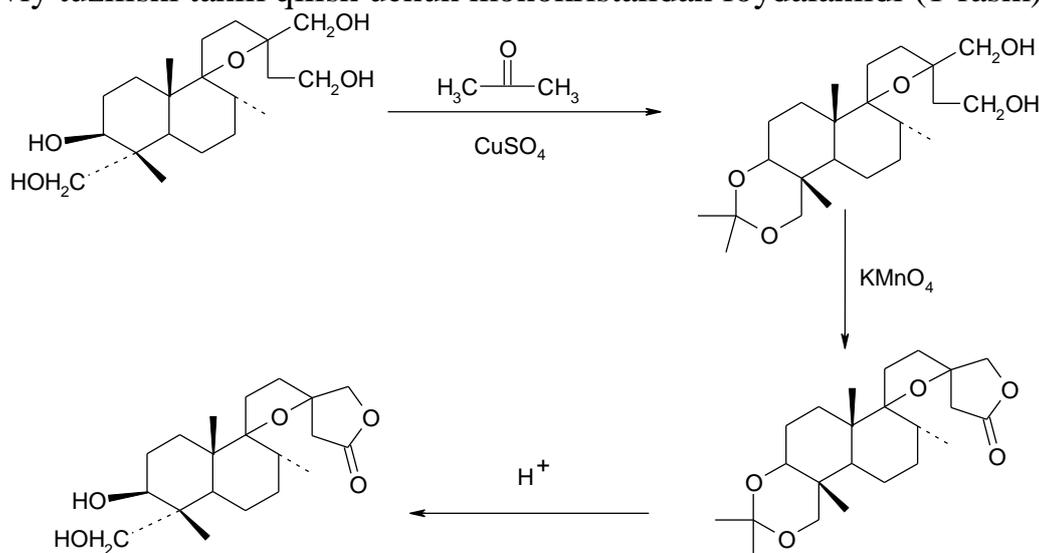
Dissertatsiyaning «Lagochilus turkumi o'simliklarining kimyoviy tuzilishi, di va triterpenoidlarining biologik xususiyatlari» deb nomlangan

birinchi bobida *Lagochilus* turkum o‘stimligining kimyoviy tarkibi, lagoxilin hosilalarining biologik faolligi, gemostaz tizimi, gemostatik dori vositalari, molekulyar va kristall tuzilishlari, xossalari, biologik faolligi va ularning qo‘llanish sohalari hamda fizik-kimyoviy xossalari bo‘yicha adabiyot ma‘lumotlari batafsil tahlil qilingan.

Dissertatsiyaning «*Lagochilus inebrians* o‘stimligidan lagoxilinni ajratib olish va tozalash, uning hosilalarini sintez qilish, supramolekulyar komplekslarini olish sharoitlari» deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot ob‘yektlari va usullariga bag‘ishlangan bo‘lib, unda *Lagochilus Inebrians* o‘stimligidan lagoxilinni ajratib olish va tozalash, qayta kristallash 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin, 15,16,18-triatsetillagoxilin, lagoxilin tetraformiati, lagoxirzidin, di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin va lagoxirzinni sintez qilish usullari ko‘rsatilgan, RTT, IQ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  YaMR-spektroskopiyasi va mass-spektrometriya tahlili usullari, moddalarning tuzilishini aniqlashga asoslangan zamonaviy fizik-kimyoviy tahlil usullari keltirilgan. *Lagochilus* turkumi o‘simliklaridagi ayrim diterpenoidlarning koagulyatsiya tizimiga ta‘sirini aniqlash usullari sharhlangan.

Dissertatsiyaning «*Lagochilus inebrians* o‘stimligidan lagoxilinni ajratib olish, tozalash, uning hosilalarini sintez qilish, supramolekulyar komplekslari olish va ularning kimyoviy tuzilishi hamda biologik faolligi» deb nomlangan uchinchi bobida *Lagochilus Inebrians* o‘stimligidan ajratib olingan va sintez qilingan birikmalarini tuzilishi va xossalarini RTT usuli yordamida molekulyar va kristall tuzilishlari, IQ-,  $^1\text{H}$  YaMR spektroskopiya, mass-spektrometriya va biologik faolligini aniqlash usularining tahlili muhokama qilingan. Biz o‘simlikdan lagoxilinni dixloretan yordamida ajratib olish usulini asos sifatida tanladik, va o‘simlikni ishqor bilan birlamchi ishlov berish va ekstraksiyalash jarayoni qisman takomillashtirildi.

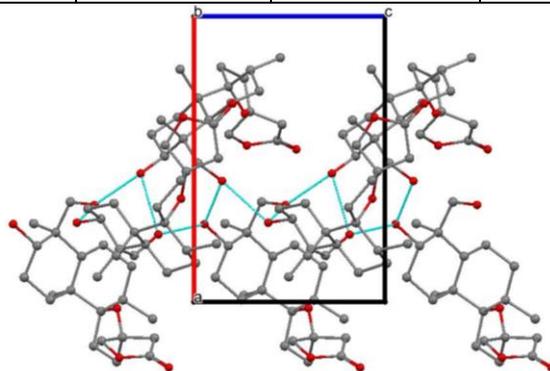
Olingan lagoxirzin atsetonda qayta kristallab monokristall olindi va kimyoviy tuzilishi tahlil qilish uchun monokristalidan foydalanildi (1-rasm).



1-rasm. Lagoxirzin sintezi

**Lagoxirzinning kristall tuzilishidagi molekulararo 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)



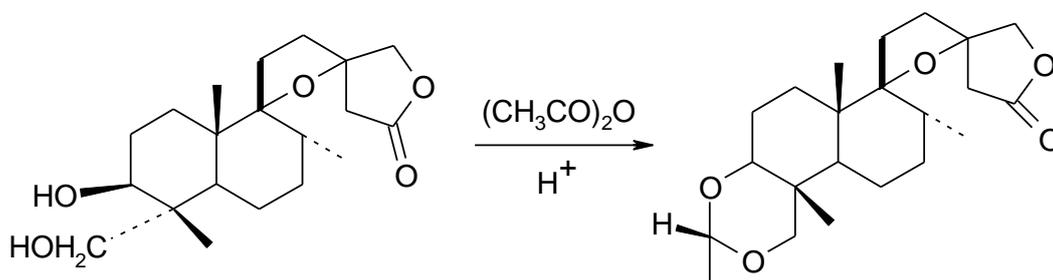
**2-rasm. Lagoxirzinning kristall tuzilishi. Tekislikka proektsiya. Punktir chiziqlar - H-bog‘lanishlar. Faqat vodorod bog‘lanishlarida ishtirok etadigan vodorod atomlari ko‘rsatilgan**

Lagoxirzin molekulasining tuzilishida 7 ta asimmetrik atomlar C3, C4, C5, C8, C9, C10, C13 mavjud bo‘lib, 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 molekularida shunga o‘xshash xiral markazlarning konfiguratsiyasi bilan muvofiqlashtirilgan. Lagoxirzin molekulasining kristall tuzilishda har bir gidroksil guruhi ham donor, ham proton akseptor rolini bajaradi (1-jadval), shuning uchun lagoxirzinning bitta molekulasini qolgan to‘rtta molekula bilan 3-tartibli o‘q atrofida vodorod bog‘lanib, yo‘nalishda cheksiz zanjirlar hosil qiladi (2-rasm). Kuzatilgan kristall strukturasi ancha bo‘sh (qadoqlash koeffitsienti 65,5%). Ishimizning keyingi bosqichida sirka angidridi ishtirokida lagoxirzindan lagoxirzidin sintezi amalga oshirildi.

### **Lagoxirzidin sintezi**

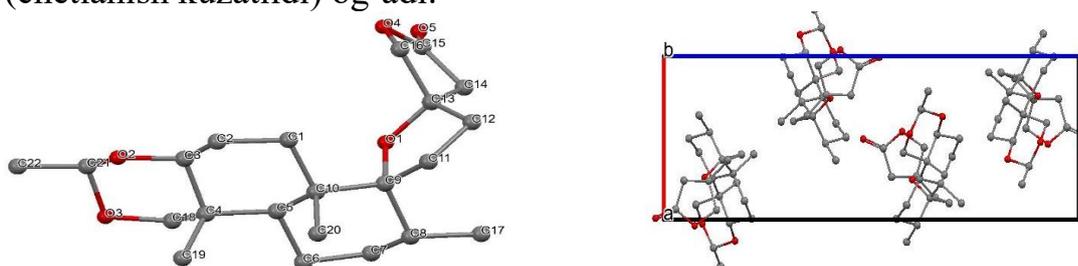
Lagoxirzindan lagoxirzidin olish jarayoni degidrogenlash asosida olib borildi. Buning uchun lagoxilinning toluoldagi eritmasiga faollashtirilgan Reney nikel katalizatoridan qo‘shildi va reaksiyon aralashma 3 soat davomida qaynatildi. Reaksiyaning borishi YuQX usuli yordamida nazorat qilindi. Reaksiya oxirida katalizator filtrlandi. 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 qilindi. Efirli eritma 0,5% li natriy gidrokarbonat eritmasi bilan, keyin distillangan suv bilan yuvildi. Efir haydalgandan so‘ng, umumiy qoldiq va sorbent 1:50 nisbatda LC 100/160

markali silikagelli kolonkada ajratildi. Kolonka benzol bilan elyuatsiya qilindi. Benzol-dietilefir 100:1 aralashmasi bilan elyuatsiya qilingandan so‘ng,  $R_f$  0,72 bo‘lgan birikma keyingi fraksiyalardan ajratilib olindi va metanolda qayta kristallandi (3-rasm).



**3-rasm. Lagoxirzidin sintezi**

Suyuqlanish harorati 256-258 °C, unumi 43-45%ni tashkil qildi. Metanolda qayta kristallangan lagoxirzidinning monokristallari RTT usuli asosida tahlil qilindi (4-rasm). Molekulyar konformatsiya va atom raqamlanishi 6-rasmda ko‘rsatilgan. Taxminiy tarzda, A, B, C halqalari lagoxilin molekulasining asosiy skeleti bir qismi uchun D - besh a‘zoli, E halqa esa olti a‘zoli trans-bo‘g‘inli geterohalqa, C(3) va C(4) atomlari orqali A halqaga nisbatan deb faraz qilamiz. Barcha halqalarning konformatsiyasini aniqroq baholash uchun RING dasturidan foydalanib, berilgan konformatsiyaning idealdan chetlanish darajasini tavsiflovchi asimmetriya parametrlari hisoblab chiqildi. Lagoxilinning molekulasida bo‘lgani kabi, ko‘rib chiqilayotgan birikmaning olti a‘zoli siklogeksan halqalari A va B bir oz buzilgan kreslo konformatsiyasiga ega ( $\Delta C_s$  va  $\Delta C_2$  kattaligi kichik bo‘lgan). Asimmetriya parametrlarini tahlil qilish besh a‘zoli C halqalarining konformatsiyasini aniqlashga imkon berdi: agar 1 birikma uchun yarim kreslo konformatsiyasi yaqinroq bo‘lsa (kam 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.

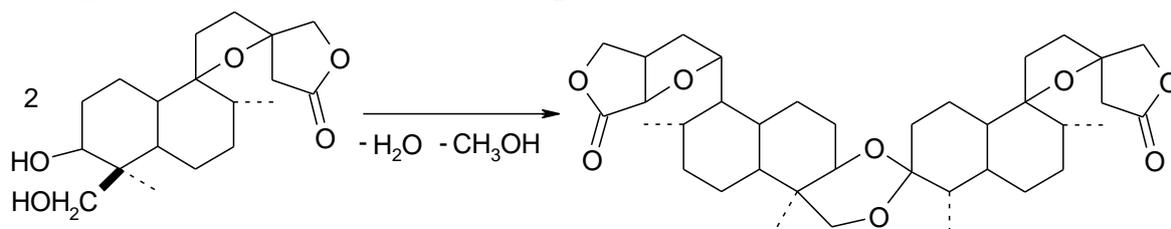


**4-rasm. Lagoxirzidinning kristall panjarasi ko‘rinishi va molekulasini joylashishi**

Besh a‘zoli D geterohalqa 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. E halqa geteroatomlarning mavjudligi sababli biroz buzilgan kreslo ko‘rinishiga ega bo‘ladi. A/B A/E halqalari trans holatda. Birikmada C4 va C10 atomlaridagi metil guruhlar aksial, C8 atomidagi metil guruhi esa ekvatorial holatida bo‘ladi. Lagoxirzidinning kristall tuzilishi molekularning Van-der-Vaals o‘zaro ta’siriga bog‘liq bo‘lishi aniqlandi.

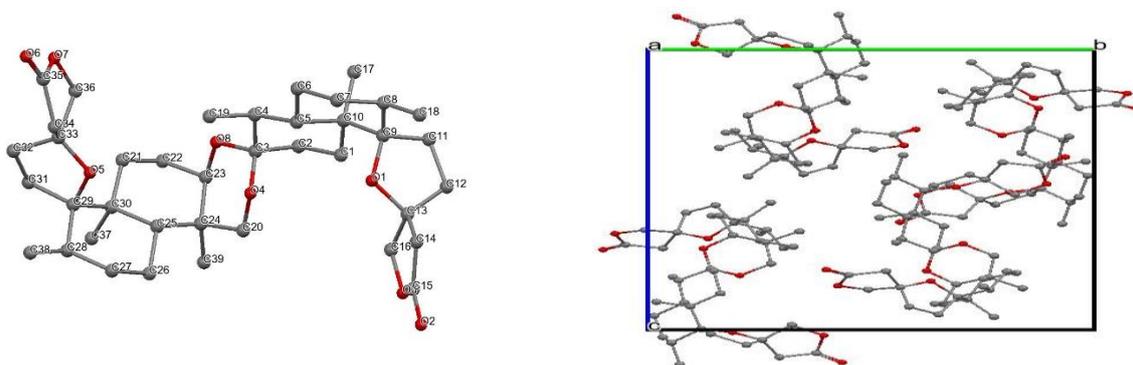
## Lagoxirzinning degidratlanish mahsuloti - 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin sintezi

Lagoxilinning toluodagi eritmasiga Reney nikel katalizatori qo'shildi va aralashma qaynatildi. 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 qilindi. Efir haydalgandan so'ng, qoldiq va sorbent 100:1 nisbatda silikagelli ustunda benzol-dietilefir bilan xromotografiya qilindi. Keyingi fraksiyalarda  $R_f=0,72$  bo'lgan 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzin ajratildi, u metanolda qayta kristallandi (6-rasm).



**5-rasm. 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinning sintezi**

Hosil bo'lgan mahsulot oldin PMR spektroskopiya va Rentgen tuzilishi tahlili orqali o'rganildi. Ushbu birikmaning molekulasida C3 va C4 uglerod atomlari ishtirokida lagoxirzin molekulasining ikkita fragmentining asimmetrik dimer birikmasiga ega ekanligi aniqlandi. Lagoxilinning degidratlanishidagi qo'shimcha ajralgan mahsulotlarni chuqur o'rganish yana bir kichik degidratlanish mahsulotning hosil bo'lishiga olib keldi. Suyuqlanish harorati 256-258 °C. Bu birikma suyultirilgan kislotalar ta'sirida o'zgarmaydi, lekin ishqor ta'sirida gidrolizlanadi. Kislotali muhitda gidrolizlangan mahsulot boshlangich moddalarni 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.



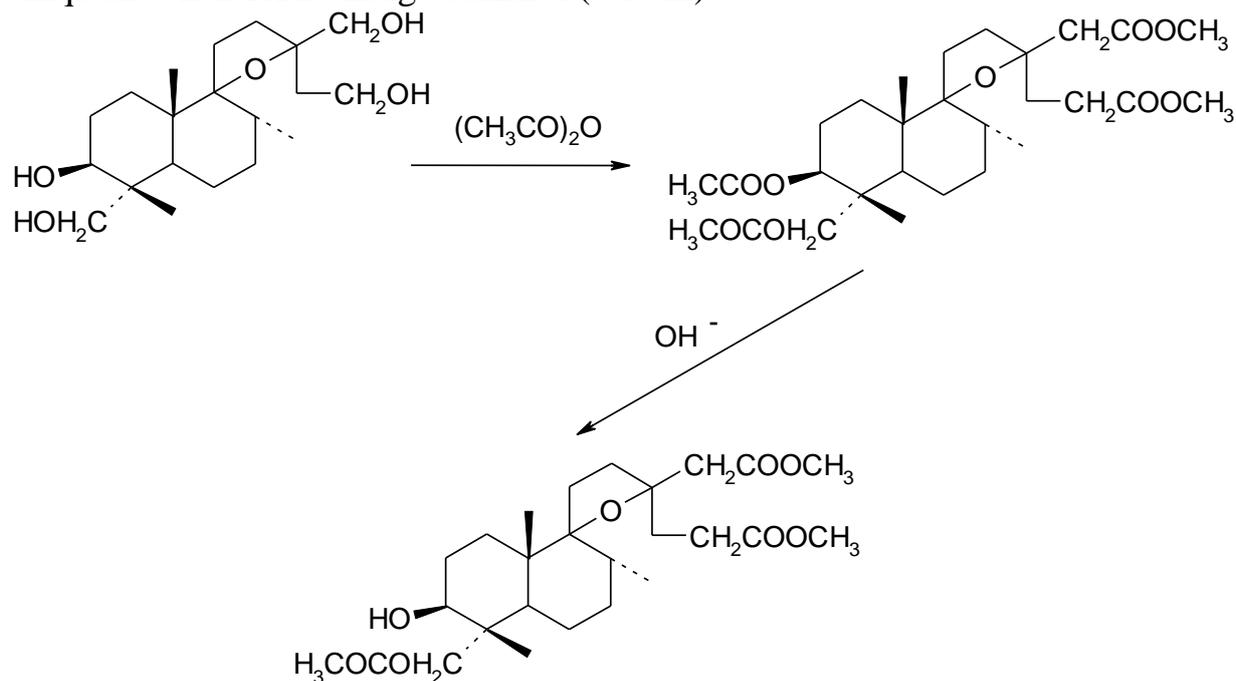
**6-rasm. 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinning kristall tuzilishi va molekulasida joylashishi**

PMR spektrida ikkita lakton halqa signallari to'plami 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinning dimer 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 18-norgidroksimetilen-3-O-3';3-O-18'-dilagoxirzinda molekulaning ikkita fragmentining asimmetrik dimer artikulyatsiyasiga ega ekanligini tasdiqladi. Molekulaning konformatsiyasi va atomlarning raqamlanishi 6-rasmda ko'rsatilgan. Biz shartli ravishda dimerning birinchi qismi A, B, C, D ikkinchi A', B', C', D' qismi E halqa esa bog'lovchi deb hisoblaymiz. 1 da bo'lgani kabi, olti a'zoli siklogeksan halqalari A,B, A',B' biroz buzilgan kreslo konformatsiyasiga ega, besh a'zoli halqalar C,D, C',D' - yarim kreslo. E halqa biroz buzilgan kreslo konformatsiyasiga ega.

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

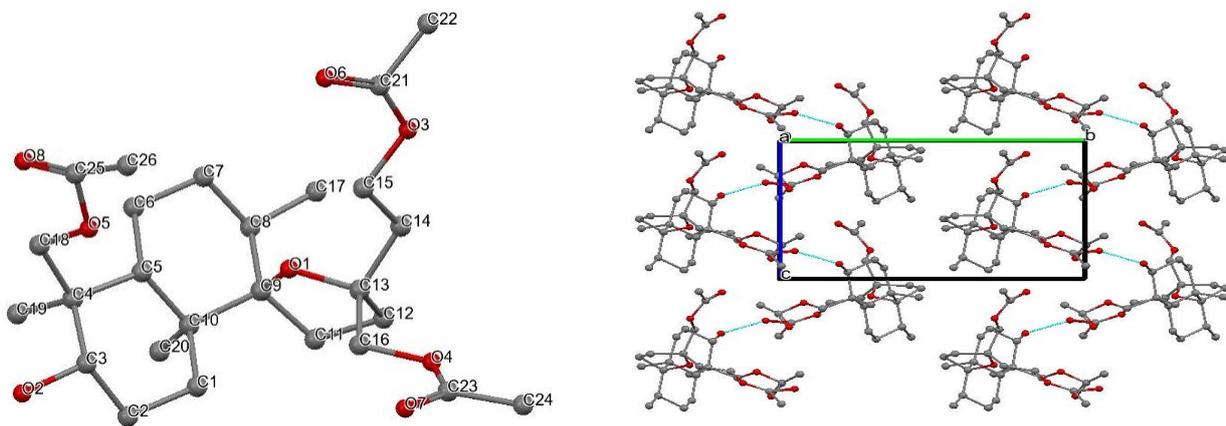
Lagoxilinga sirka anhidridining atsetonli eritmasini qo'shib kuchsiz kislotali muhitda aralastirib turilgan holda qizdirildi. Hosil bo'lgan aralashmadan atseton haydab olindi va qoldiq sovuq suv bilan yuvildi. Kolonkali xromatografiya usulida (Silikagel 100/160) efir:benzol (1:2) nisbatda elyuatsiya qilindi. Kolonkadan sistema (benzol- atseton 5:1)  $R_f$  0,36 bo'lgan modda ajratib olindi. Olingan modda efir:benzol (3:7) 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 (7-rasm).



### 7-rasm. 15.16.18-triatsetillagoxilinning sintezi

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

Kristall strukturada triatsetillagoxilin molekulari uzunligi 2,76Å bo'lgan O(2)-H(I)...O(6)(II) vodorod bog'i orqali z o'qi bo'ylab o'tuvchi spiralsimon zanjirlarga birlashgan. Shunday qilib, kolonkada ajratib olingan moddaning kimyoviy tuzilishi 15.16.18-triatsetillagoxilin ekanligi aniqlandi (8-rasm).

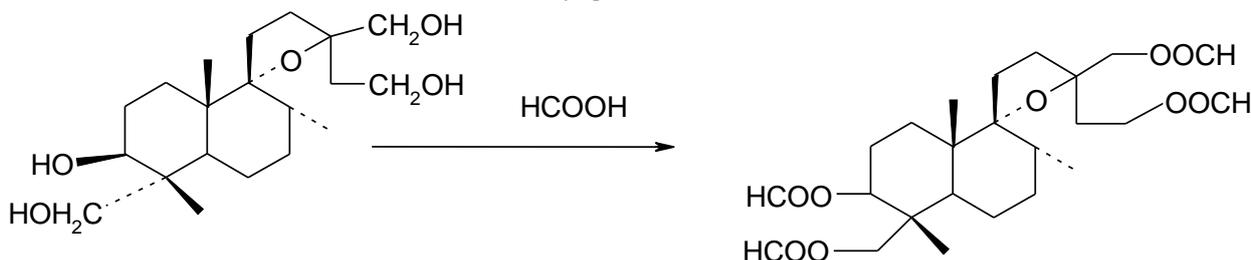


**8-rasm. Lagoxilinning 15.16.18-triatsetil hosilasining kristall panjarasi ko‘rinishi va molekulasini joylashishi**

Ishimizning keyingi bosqichida lagoxilinning atsetil hosilalari bilan bir qatorda uning formiati sintezi amalga oshirildi.

#### **Lagoxilinning tetraformiati sintezi va kimyoviy tuzilishini aniqlash**

Lagoxilinga chumoli kislotasi qo‘shildi va 15 soatga xona haroratida qoldirildi. So‘ngra ustiga distillangan suv qo‘shildi va uch marta etil efiri bilan ekstraksiya qilindi. Efir ekstraktlari birlashtirilib, distillangan suv bilan yuvildi va suvsiz natriy sulfat bilan quritildi. Erituvchi haydab olingandan keyin qoldiq efir bilan qayta kristallandi. Natijada oq kristall modda olindi (9-rasm). Olingan birikmaning suyuqlanish harorati  $T_{\text{suyuq}}$  124-125<sup>0</sup>C va reaksiya unumi 85%.



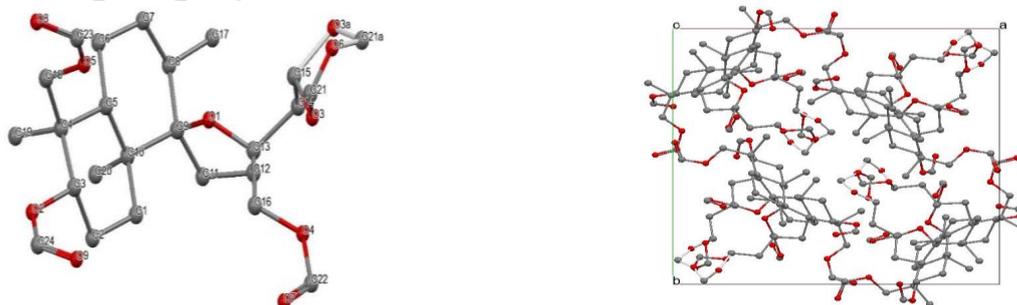
**9-rasm. Lagoxilin tetraformiat sintezi**

IQ-spektr ( $\text{sm}^{-1}$ ): 2980-2910, 1715, 1460, 1375, 1185. PMR spektr ( $\text{CHCl}_3$ ): 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( $\text{M}^+$ ) 439, 421, 385, 375, 254, 253, 242, 241, 228, 227, 213, 201, 195, 167, 149, 136, 135, 133, 123, 121, 119, 109, 107, 106.

Integratsiyalangan intensivliklar xona haroratida gravitatsion kristalldan monoxromatlangan  $\text{CuK}_\alpha$ -nurlanishidan foydalangan holda  $\theta/2\theta$ -skanerlash usuli bilan o‘lchandi. Lorens omillari, qutblanish va kuchsiz aks ettirishini  $I < 2\sigma$  olib tashlashni hisobga olgandan so‘ng, ishchi massiv 2547 iborat bo‘ldi. 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. Turli Fure sintezidan foydalanib, molekulaning barcha vodorod atomlari lokalizatsiya qilindi. Pozitsion va anizotropik termal parametrlarni takomillashtirishning yakuniy bosqichidan keyin farqlanish omillari  $R_f=0,087$  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 tetraformatning kristall tuzilishi molekulalarning Van-der-Vaals o‘zaro ta‘siriga bog‘liq (10-rasm).

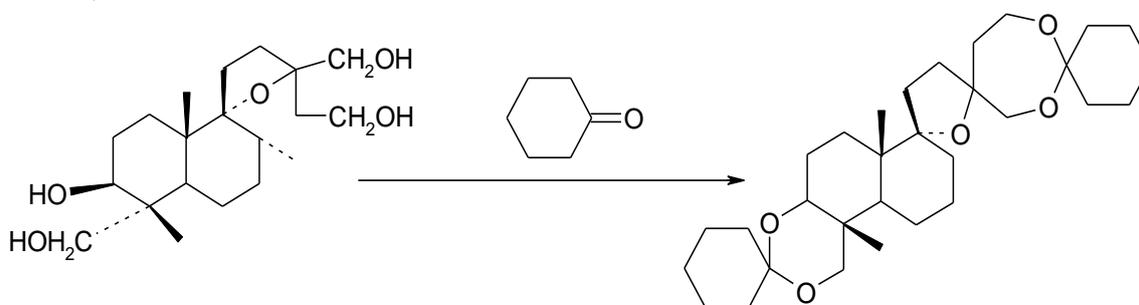


**10-rasm. Lagoxilin tetraformatning kristall panjarasi ko‘rinishi va molekulasi joylashishi**

Adabiyot manba‘larida lagoxilinning bir qator aromatik aldegidlar bilan hosilalari sintezi amalga oshirilgan. Lekin to‘yingan halqali birikmalar bilan hosilalari sintez qilinmagan. Shuning uchun bizga siklogeksanon bilan hosilasini olib o‘rganish qiziqarli bo‘ldi.

### **Di(O,O'-siklogeksiliden) lagoxilinni sintez qilish va kimyoviy tuzilishini aniqlash**

Buning uchun lagoxilin kristallari siklogeksanonida 5 soat davomida teskari sovutgich bilan jihozlangan tizimda kislotali muhitda qizdirildi va aralashtirildi. Aralashma sovutilib, suv qo‘shildi va di-(O,O'-siklogeksiliden) lagoxilin cho‘ktirildi. Mahsulot benzol:atseton sistemasida qayta kristallash yo‘li bilan olindi (11-rasm).

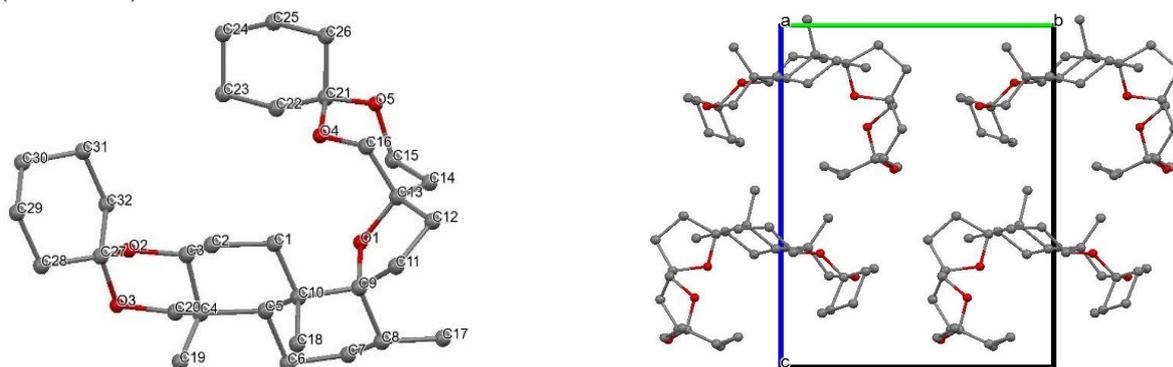


**11-rasm. Di-(O,O'-siklogeksiliden)-lagoxilin sintezi**

Brutto formula:  $C_{32}H_{52}O_5$ , T.suyuq. 156-158  $^{\circ}C$ . 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.

Rentgen tuzilish tahlil usuli bilan o‘rganish di-(O,O'-siklogeksiliden) lagoxilinning tuzilishini aniqlashga imkon berdi, chunki PMR spektrlari ma‘lumotlari, shu jumladan E va D halqalarining konfiguratsiyasini, shuningdek, C21 va C8 da metil guruhlarini aniqlash uchun Overxauzer yadro effekti bo‘yicha tajriba natijalari bir xil talqin qilish uchun yetarli emas edi. Ushbu birikma lagoxilinning siklogeksanon bilan kimyoviy reaksiyasidan so‘ng xromatografik

usulda ajratib olingan. Besh a'zoli D geterohalqa  $\Delta C_2(C13) = 5.9$  konvert konformatsiyasiga ega bo'lib, C14, C15, C16, O4 atomlari  $0.02\text{\AA}$  maksimal o'rtacha kvadratik og'ish bilan tekislikda yotadi va C13 atomi  $0.04\text{\AA}$  og'ishga ega. Yetti a'zoli D geterohalqa  $\Delta C_2(C21) = 1.2^\circ$  yarim kreslo konformatsiyasiga ega, halqa E geteroatomlar mavjudligi tufayli biroz buzilgan kreslo. Almashgan siklogeksan halqalarining F va G konformatsiyasi ideal kresloga yaqin ( $\Delta C_s$  va  $\Delta C_2$  ning minimal qiymatlari). A/B A/E halqalari trans holatda. Birikmada C4 va C10 atomlaridagi metil guruhlari aksial holatda, C8 atomidagi metil guruhi esa ekvatorial holatda joylashgan. Di-(O,O'-siklogeksiliden) lagoxilinning kristall tuzilishi molekulalarning Van-der-Vaals o'zaro ta'siriga bog'liqligi ko'rsatilgan (12-rasm).



### 13-rasm. Di-(O,O'-siklogeksiliden) lagoxilinning kristall panjarasi ko'rinishi va molekulasini joylashishi

Lagoxilin va hosilalarining gemostatik ta'sirining samaradorligini oshirish uchun ularning suvda eriydigan polimerlar bilan molekulyar komplekslari olinadi.

Lagoxirzin asosida GK va GKMAT bilan 1:1, 1:2 va 1:4 turli molyar nisbatlarda molekulyar komplekslar olindi. Komplekslarni olish uchun tozalangan GK va GKMAT (tozalik darajasi YSSX bo'yicha 94-96%) ishlatilgan. GK:LXZ (1:1), (2:1) va (4:1) molekulyar komplekslarining IQ-spektrida quyidagi xarakterli tebranish chastotalarini kuzatish mumkin:  $3000-3600\text{ cm}^{-1}$  da keng yelka ko'rinishidagi intensiv tebranishlar chastotasi ikkala kompleks hosil qiluvchi birikmalarda mavjud bo'lgan OH-guruhlarning valent tebranishlariga mos keladi;

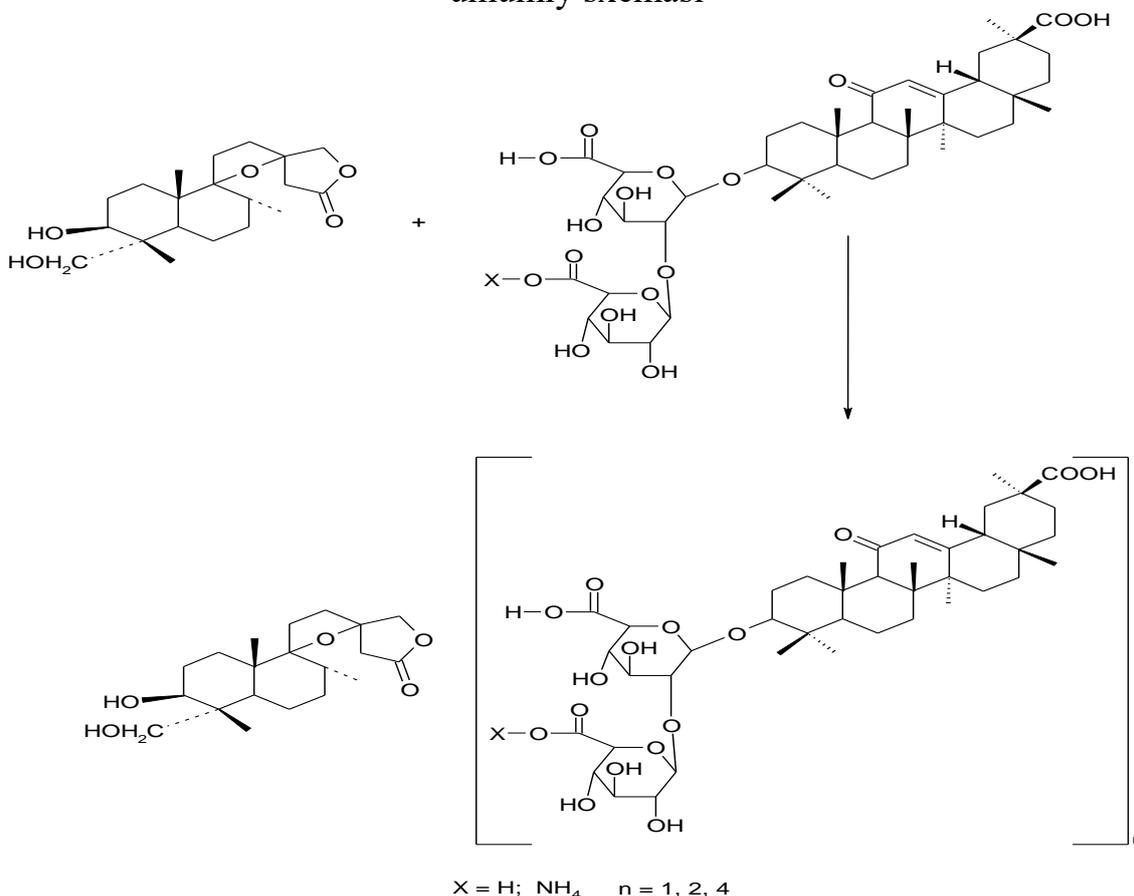
$1733\text{ cm}^{-1}$  da gliksirizin kislotaning karboksil guruhlarining karbonilning valent tebranishini va  $1648\text{ cm}^{-1}$  dagi chastota qo'sh bog'ning yonida joylashgan C=O ning valent tebranishiga to'g'ri keladi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, kompleks hosil bo'lish jarayonida karbonil guruhlarining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

GK:LXZ (1:1), (2:1) va (4:1) molekulyar komplekslarining IQ-spektrida quyidagi xarakterli tebranish chastotalari kuzatiladi: lagoxirzinning lakton halqasidagi karbonil guruhining  $1740\text{ cm}^{-1}$  dagi valent tebranishlari; GK karboksil guruhlarining karbonillarning  $1734\text{ cm}^{-1}$  dagi valent tebranishlari; gliksirizin kislotasi molekulasidagi qo'shbog' yonida joylashgan karbonilning valent tebranishi  $1650\text{ cm}^{-1}$  ga to'g'ri keladi. Karboksil guruhlarining tebranish chastotasini  $1718\text{ cm}^{-1}$  dan (gliksirizin kislotasi molekulasining IQ-spektrida)  $1734\text{ cm}^{-1}$  gacha o'zgarishi

GK:LXZ komplekslaridagi molekulararo vodород bog‘lari lagoxirzin glitsirrizin kislotasi molekulasining karbonil va gidroksil guruhlari o‘rtasida hosil bo‘lishini ko‘rsatadi.

1-sxema

Lagoxirzinning GK va GKMAT bilan molekulyar komplekslarini olishning umumiy sxemasi



Bundan tashqari, ushbu komplekslarning IQ-spektrida lagoxirzinning lakton halqasidagi karbonil guruhining tebranish chastotasi  $1783 \text{ cm}^{-1}$  dan  $1740 \text{ cm}^{-1}$  ga o‘zgaradi. Bu GK:LXZ kompleksida molekulararo vodород bog‘ hosil bo‘lishida lagoxirzinning gidroksil guruhlari bilan bir qatorda lagoxirzinning lakton halqasidagi C=O guruhi ham ishtirok etishini ko‘rsatadi.  $3000\text{-}3600 \text{ cm}^{-1}$  sohada molekulararo vodород bog‘larida qatnashgan va erkin -OH guruhlari valent tebranishlari kuzatiladi.

Lagoxirzinning GK va GKMAT bilan olingan supramolekulyar komplekslari spetsifik gemostatik faolligini o‘rganish bo‘lib, 3-jadvalda keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra, lagoden nisbatan eng yuqori gemostatik faollik namoyon qilgan  $98 \pm 10$  sek bo‘lib uni 100% deb qabul qilindi. Nazoratda esa  $265 \pm 15,6$  sek 56% ga teng. Lagoxilin, lagoxirzin, lagoxirzidin, 18-norgidroksimetilen-3-O-3`-3-O-18`-dilagoxirzin va di(O,O'-siklogeksiliden) lagoxilinlar nisbatan past gemostatik faollik namoyon qilgan.

**Olingan birikmalarning spetsifik gemostatik faolligi**

№	Moddalar nomlari	Gemostatik faolligi, sek., %
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

Sintez qilib olingan birikmalarning biologik faolliklari kimyoviy tuzilishi orasidagi bog'liqlikni o'rganishda lagoxilin va uning hosilalarining biologik faolligi ularning suvda eruvchanligiga va molekula tarkibiga gidrofob guruhning kiritilishi gemostatik faolligiga salbiy ta'sir ko'rsatishi isbotlandi.

Lagoxirzinning GKMAT va GK bilan olingan supramolekulyar komplekslari nisbatan yuqori 81-87% gemostatik faollik namoyon qilganligini kuzatish mumkin. Bunga asosiy sabab sifatida ularning suvda eruvchanligi oshganligi hisobiga biosamarodorlik ham yuqori bo'lgan. Shunday qilib, olingan komplekslarning gemostatik xususiyatlarini qiyosiy o'rganish ular kompleks hosil qiluvchi agentning eruvchanligiga bog'liq ekanligini ko'rish mumkin.

**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 Kembrij 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 Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga EKIQU, EKIQIY, XATPEO, MUFVOY (CCDC Ref Code: EKIQU, EKIQIY, XATPEO, MUFVOY,) shifrlari bilan kiritilgan.
4. Birinchi marta lagoxilin asosida uning di-(O,O'-siklogeksiliden)lagoxilin sintez qilinib, fizik-kimyoviy xususiyatlari o'rganilgan RTT usuli asosida uning kristall panjarasi rombik tuzilishga ega ekanligi isbotlangan va Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga MUFVUE (CCDC Ref Code: MUFVUE) shifri bilan kiritilgan.
5. Ilk bor lagoxirzinning GK va uning monoammoniyli tuzi bilan 1:1, 1:2 va 1:4 molyar nisbatlardagi supramolekulyar kompleks birikmalari olindi, ularning fizik kimyoviy xususiyatlari aniqlandi, komplekslarda muvofiqlashtiruvchi kuchlar molekulalararo vodorod bog'lari ekanligi IQ spektroskopiya ma'lumotlari asosida ko'rsatib berilgan.
6. Sintez qilib olingan birikmalarning biologik faolliklari kimyoviy tuzilishi orasidagi bog'liqlikni organishda lagoxilin va uning hosilalarining biologik faolligi ularning suvda eruvchanligiga bog'liq ekanligi va molekula tarkibiga gidrofob guruhning 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) по химическим наукам зарегистрирована за номером В2022.1.PhD/К465 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан**

Диссертация выполнена в Каракалпакском государственном университете.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.siyes.uz](http://www.siyes.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://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 в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.03/05.06.2020.К/В.91.03 по присуждению ученых степеней при Гулистанском государственном университете. (Адрес: 140100, г. Гулистан, 4-й квартал, университетский кампус. Тел.: (+99867-225-24-90), e-mail: [gdu\\_info@edu.uz](mailto:gdu_info@edu.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Гулистанского государственного университета (зарегистрирован за №\_\_\_). (Адрес: 120100, г. Гулистан, 4-й квартал, университетский кампус. Тел.: (+99867-225-24-90), e-mail: [sies\\_info@edu.uz](mailto:sies_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**

Ученый 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., ст.н.с.

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире особое внимание уделяется использованию продуктов, созданных на основе растительного сырья. В медицине одним из наиболее актуальных направлений является разработка и использование лекарственных средств на основе природных соединений, выделенных из лекарственных растений. Этот подход имеет большое научное и практическое значение. Соответственно, выделение биологически активных веществ на основе изучения химического состава растений, их химическая модификация с учетом свойств, определение химической структуры полученных соединений, изучение их специфической активности и налаживание промышленного производства имеют важное научное и практическое значение.

Именно в этом перспективном направлении многие ведущие исследовательские центры мира концентрируют свои усилия, уделяя особое внимание следующим ключевым аспектам: Выявление источников биологически активных веществ (терпены, терпеноиды, полифенолы, алкалоиды, флавоноиды, кумарины, гликозиды и другие). Поиск и идентификация растений, богатых ценными соединениями. Выделение и модификация необходимых соединений. Разработка эффективных методов экстракции и очистки целевых веществ, а также их химическая модификация для улучшения фармакологических свойств. Анализ структуры современными методами передовых физико-химических и биологических методов для детального изучения структуры выделенных и модифицированных соединений и оценки их специфической биологической активности. Логичным следствием этих интенсивных исследований является ожидание создания эффективных, безопасных и инновационных лекарственных препаратов, которые смогут внести значительный вклад в современную медицину и улучшить качество жизни пациентов.

Проведены исследования по синтезу соединений и некоторых их комплексов на основе дитерпеноида лагохилина, выделенного из произрастающего в горных районах нашей республики растения *Lagochilus inebrians Bunge*, подтвердившие их низкую токсичность и эффективное специфическое воздействие на процесс капиллярного (паренхиматозного) кровотечения в организме человека. В реализации этих исследований в 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по "стимулированию научно-исследовательской и инновационной деятельности, созданию эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений в практику"<sup>1</sup>.

Научные исследования, направленные на синтез новых производных лагохилина, перевод их в водорастворимую форму, изучение их химической структуры, фармако-токсикологических свойств и разработку экономически

---

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

эффективных технологий получения высокоэффективных кровоостанавливающих, противовоспалительных и противоаллергических препаратов, а также создание предпосылок для насыщения фармацевтического рынка новыми эффективными лекарственными средствами, имеют важное научно-практическое значение.

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 ПП-4884 от 6 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по дальнейшему совершенствованию системы образования и воспитания," а также в Указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года "О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах" и других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики 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. Эти исследования проводились такими учеными, как И.Е. 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.

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 *L. inebrians* содержит 0,217% эфирного масла в период цветения и образования семян. И.Ф.Проскураина и Л.М.Уткин выделили алкалоид стахидрин из растения *L. inebrians*. Профессором Национального университета Узбекистана У.Н. Зайнутдиновым из растений *Lagochilus* выделено более 30 природных соединений. Профессорами Д.Н. Далимовым и А.Д. Матчановым были получены водорастворимые супрамолекулярные комплексные соединения

глицирризиновой кислоты и ее солей с лагохилином и установлено, что их мицеллярная структура, стабильность и термодинамические свойства в водных растворах зависят от соотношения комплексообразующих компонентов и их химического строения. Однако рентгеноструктурный анализ относительно редко применялся для изучения химических структур исходных и полученных соединений, несмотря на необходимость учета их специфики.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного и научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Национального университета Узбекистана, Каракалпакского государственного университета и Института биоорганической химии АН РУз по темам ФА-И11-ТО11 "Освоение технологии производства гемостатического препарата глилагина и разработка технических условий получения лагохилина" (2015-2016) и "Выделение биологически активных соединений из растений, произрастающих на территории Республики Каракалпакстан, изучение их химического состава и физиологических свойств" (2015-2020).

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

**Задачи исследования:**

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

синтез, очистка, получение монокристалла 18-норгидроксиметилен-3-О-3'-3-О-18'-дилагохиризина, продукта дегидратации лагохилина;

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

синтез лагохирзина, получение его монокристалла и 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 лагохирзина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилинтетраформиата, ди-(О,О'-циклогексиден)лагохилина на основе лагохилина;

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

изучение специфической гемостатической активности полученных

соединений и анализ закономерностей взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью.

**Объектом исследования** являются Бозульбанг (*Lagochilus inebrians Bunge*), растение, дитерпеноид лагохилин и супрамолекулярные комплексы.

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

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

**Научная новизна** исследования заключается в следующем:

на основе дитерпеноида лагохилина, выделенного из растения *Lagochilus inebrians Bunge*, впервые синтезирован 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин и разработан метод получения его монокристалла, а также доказана его химическая структура методами РСА, ПМР и масс-спектрометрии;

впервые изучен механизм синтеза 18-Норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина и обосновано, что в этом процессе вместе с одной молекулой воды выделяется одна молекула метилового спирта и в результате образуется связь 3-О-3';3-О-18', доказано, что его кристаллическая структура имеет ромбическую кристаллическую структуру, и новое вещество внесено в Кембриджскую базу кристаллографических данных с Ref кодом LOFHIX;

впервые разработаны методы получения монокристаллов лагохирзина, лагохирзинидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилинтетраформиата, ди-(О,О'-циклогексиден) лагохилина, подтверждены их химические структуры методом РСА, доказано, что их кристаллические решетки имеют ромбическую структуру и внесены в Кембриджскую базу кристаллографических данных под специальными номерами (Ref Code): ХАТРЕО, МУФВОУ, ЕКИQEУ, ЕКИQIУ, МУФVUE;

на основе дитерпеноидного лактона лагохирзина, ГК и его моноаммонийных солей получены супрамолекулярные комплексы в различных молярных соотношениях. Их химические структуры проанализированы методами ИК и УФ спектроскопии. Участие межмолекулярных водородных связей в процессе комплексообразования подтверждено проявлением валентных колебаний групп -ОН в области  $3600\text{--}3200\text{ см}^{-1}$  в виде широкого плеча, а также смещением максимума поглощения в УФ спектрах на 3-5 нм в сторону длинных волн.

**Практические результаты исследования** заключаются в разработке методов синтеза производных лагохилина 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина, лагохирзинидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилин тетраформиата, ди-(О,О'-циклогексиден) лагохилинов и

способов получения их кристаллов. Полученные кристаллы были проанализированы методом РСА, определены структуры кристаллических решеток, а полученные результаты внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу со специальными номерами (Ref Code).

**Достоверность результатов исследования** обосновывается синтезом новых производных лагохилина и использованием современных ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР-,  $^{13}\text{C}$  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 исследований на международных научных конференциях и публикациями в качестве статей в рецензируемых научных журналах.

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

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

Практическая значимость исследования заключается в том, что монокристаллы лагохирзина, лагохирзидина, 15,16,18-триацетиллагохилина, лагохилин тетраформиата, ди-(О,О-циклогексиден) лагохилина и 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина на основе дитерпеноида лагохилина были изучены методом РСА, их химическая структура была полностью доказана, и они были внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу под специальными кодами ХАТРЕО, МУФВОУ, ЕКИQEУ, ЕКИQIY, МУФVUE, LOFHIX с депонентными номерами, что открывает возможности для использования всеми учеными-химиками в будущем, 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 производных дитерпеноида лагохилина: лагохирзина, лагохирзидина и 15,16,18-триацетиллагохилина и внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных со специальными кодами ХАТРЕО, МУФВОУ, ЕКИQEУ (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). В результате появилась возможность широкого применения методов получения монокристаллов соединений этого ряда.

Получены монокристаллы тетраформиата дитерпеноида лагохилина, ди- (О,О-циклогексалиден) лагохилина и 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина и внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу со специальными кодами EKIQIY, MUFVUE, LOFNIX (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). В результате созданы возможности для широкого использования методов получения этих кристаллов и 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.** Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 1 монография, 8 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 6 в зарубежных журналах, включенных в базы данных Scopus и Web of Sciences, 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** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты достоверность полученных результатов, научная и практическая значимость результатов исследования, приведены выводы о перспективах их внедрения в практику, а также сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации "**Химическое строение растений рода *Lagochilus*, биологические особенности ди-и тритерпеноидов**" подробно проанализированы литературные данные по химическому составу растений рода *Lagochilus*, биологической активности производных лагохилина, системе гемостаза, гемостатических препаратов, молекулярной и кристаллической структуре, свойствам, биологической активности, областям их применения и физико-химическим свойствам.

Во второй главе диссертации "**Выделение и очистка лагохилина из растения *Lagochilus inebrians*, синтез его производных, условия получения супрамолекулярных комплексов**" Приведены методы выделения и очистки лагохилина из растения *Lagochilus inebrians*, включающие перекристаллизацию, а также методики синтеза ряда

производных, таких как 18-норгидроксиметилден-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин, 15,16,18-триацетиллагохилин, тетраформиат лагохилина, лагохирзидин, ди-(О,О-циклогексиден) лагохилина и лагохирзин. Для определения структуры полученных соединений и исходного лагохилина использовались методы рентгеноструктурного анализа (РСА), инфракрасной (ИК) и масс-спектрометрии, а также спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , наряду с другими современными физико-химическими методами, основанными на определении структуры веществ. Кроме того, прокомментированы методы оценки влияния некоторых дитерпеноидов растений рода *Lagochilus* на систему коагуляции крови.

В третьей главе диссертации "Выделение лагохилина из растения *Lagochilus inebrians*, очистка, синтез его производных, получение супрамолекулярных комплексов, их химическая структура и биологическая активность" обсуждается анализ методов определения молекулярной и кристаллической структуры, с помощью метода РСА, ИК-, масс-,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и биологической активности выделенных и синтезированных из растения *Lagochilus inebrians*. Нами был выбран метод извлечения лагохилина из растения с помощью дихлорэтана в качестве основы, и процесс первичной обработки и экстракции растения щелочью был частично усовершенствован.

Полученный продукт гидролизовали в слабокислой среде для получения лагохирзина. Выход составил 19-22%. Полученный лагохирзин перекристаллизовали в ацетоне, получив монокристалл, который затем использовали для анализа химической структуры (рис. 1).

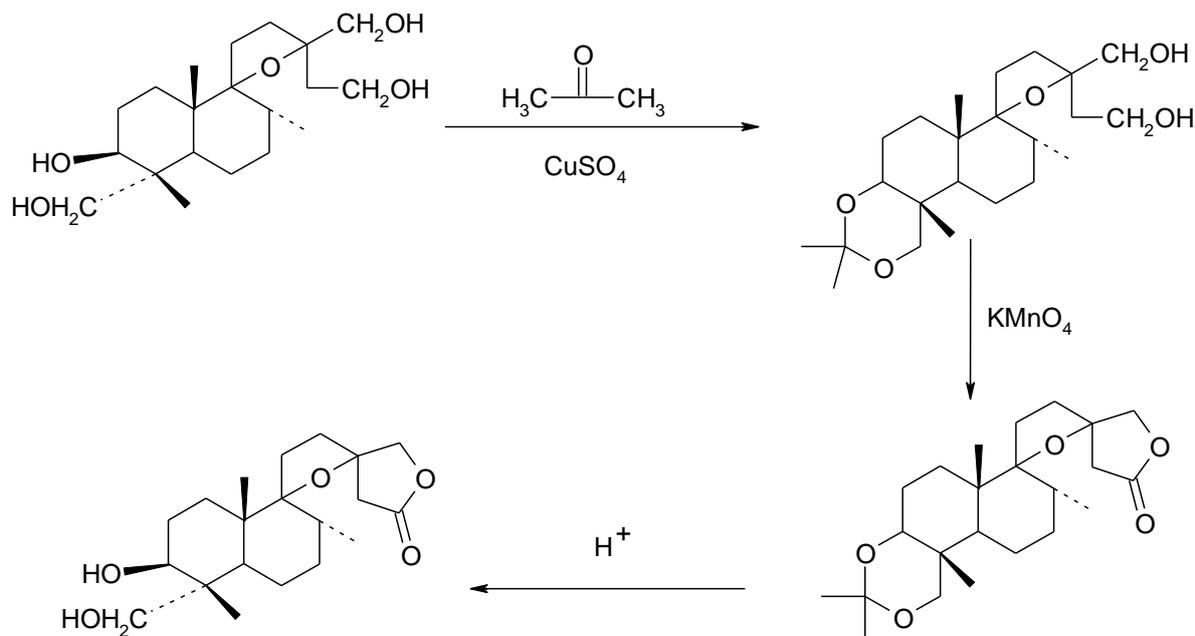
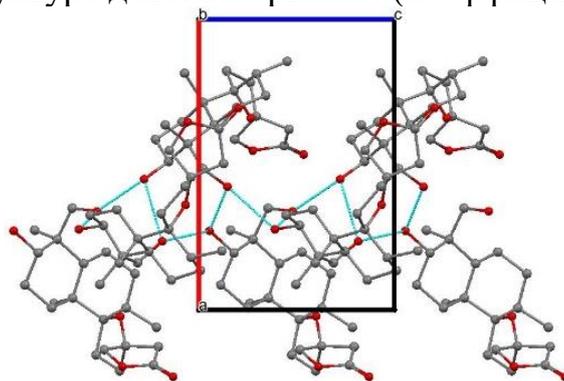


Рис. 1. Синтез лагохирзина

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 химической структуре молекулы лагохирзина присутствуют 7 асимметричных атомов C3, C4, C5, C8, C9, C10, C13, и качество полученных монокристаллов не позволило в достаточной степени отразить абсолютную конфигурацию. Поэтому мы можем предложить только конфигурацию хиральных центров: C3S, C4R, C5S, C8R, C9R, C10S, C13S, согласованную с конфигурацией аналогичных хиральных центров в молекулах лагохилина и его производных. В кристаллической структуре молекулы лагохирзина каждая гидроксильная группа выполняет роль донора и акцептора протона (таблица 1), поэтому одна молекула лагохирзина водородно связывается с четырьмя другими молекулами вокруг оси 3-го порядка, образуя бесконечные цепи в направлении (рис. 2). В целом наблюдаемая кристаллическая структура довольно рыхлая (коэффициент упаковки 65,5%).



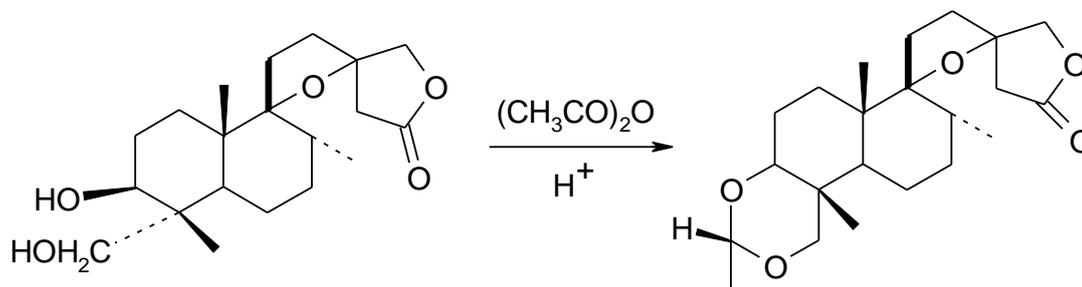
**Рис. 2. Кристаллическая структура лагохирзина. Проекция на плоскость. Пунктирные линии - Н-связи. Показаны только атомы водорода, участвующие в водородных связях.**

На следующем этапе нашей работы был осуществлен синтез лагохирзидина на основе лагохирзина в присутствии уксусного ангидрида.

### Синтез лагохирзидина

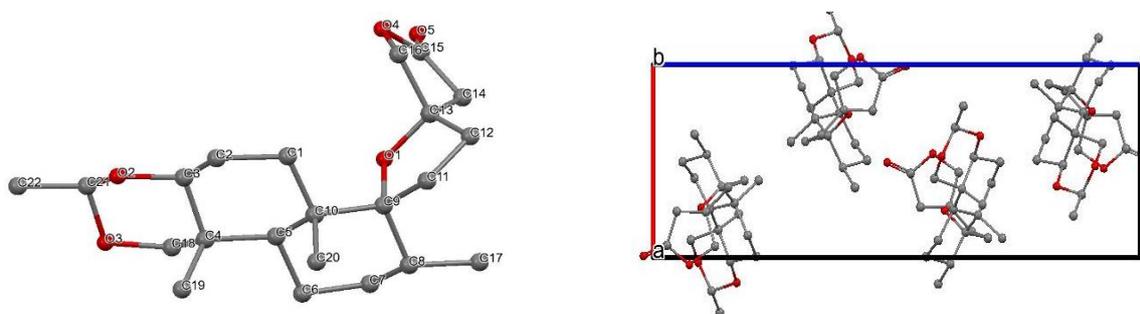
Процесс получения лагохирзидина из лагохирзина проводился на основе дегидрирования. Для этого к раствору лагохилина в толуоле добавляют активированный катализатор никель-Ренея и реакционную смесь кипятят в течение 3 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ. В конце реакции катализатор фильтруется. Полученный раствор экстрагировали 5%-ным раствором гидроксида натрия и добавляли 20%-ный раствор серной кислоты. Раствор с добавлением кислоты экстрагируется диэтиловым эфиром. Эфирный раствор промывали 0,5% раствором гидрокарбоната натрия, затем дистиллированной водой. После отгонки эфира

общий остаток и сорбент разделяют на силикагелевой колонке марки LC 100/160 в соотношении 1:50. Колонку элюировали бензолом. После элюации смесью бензол-диэтиловый эфир 100:1, соединение с  $R_f$  0,72 выделяли из последующих фракций и перекристаллизовали в метаноле (рис. 3). Температура плавления составляла 256-258<sup>0</sup>С, выход 43-45%.



**Рис. 4. Синтез лагохирзидина**

Монокристаллы лагохирзидина, перекристаллизованные в метаноле, были проанализированы методом РСА (рис. 4). Молекулярная конформация и атомная нумерация показаны на рисунке 6. Предположим приблизительно, что кольца А, В, С для части молекулы основного скелета лагохилина являются D - пятичленным, а цикл Е - шестичленным транс-звенным гетероциклом, относящимся к циклу А через атомы С (3) и С (4). Для более точной оценки конформации всех циклов с помощью программы RING были рассчитаны параметры асимметрии, характеризующие степень отклонения заданной конформации от идеала. Как и в молекуле лагохилина, шестичленные циклогексановые циклы А и В рассматриваемого соединения имеют слегка искаженную конформацию кресла (размеры  $\Delta S_s$  и  $\Delta C_2$  были небольшими).



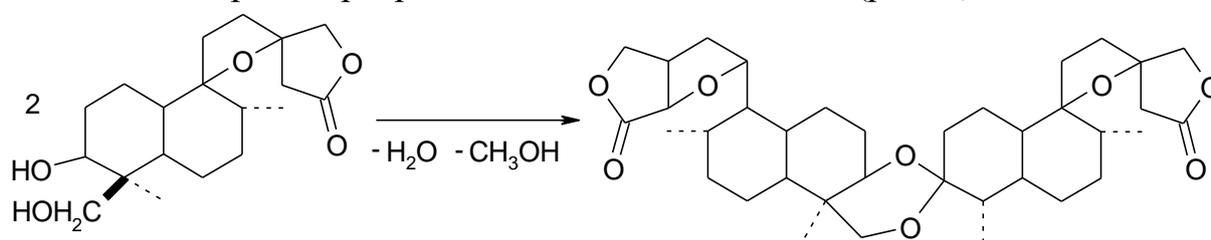
**Рис. 4. Вид кристаллической решетки и расположение молекулы лагохирзидина**

Анализ параметров асимметрии позволил определить конформацию пятичленных циклов С: если для соединения 1 конформация полукресла ближе (характеризуется малыми значениями ( $\Delta C_2$  (O1) =1.0<sup>0</sup>), ( $\Delta C_s$  (C12) =4.6) и максимальный средний квадрат плоскостей атомов С9, С11, С13, О1 составляет 0.02Å, а атом С12 отклоняется от этой плоскости на 0.45Å (отклонение наблюдалось). Пятичленный гетероцикл D имеет конформацию конверта  $\Delta C_2$  (C13) =5.9), атомы С14, С15, С16, О4 лежат в плоскости с максимальным средним квадратическим отклонением 0.02Å, отклонением атома С13 на 0.04Å. Цикл Е имеет вид слегка искаженного кресла из-за

наличия гетероатомов. А/В А/Е кольца в транс. В соединении метильные группы на атомах С4 и С10 находятся в аксиальном положении, а метильная группа на атоме С8 - в экваториальном. Установлено, что кристаллическая структура лагохирзина зависит от Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий молекул.

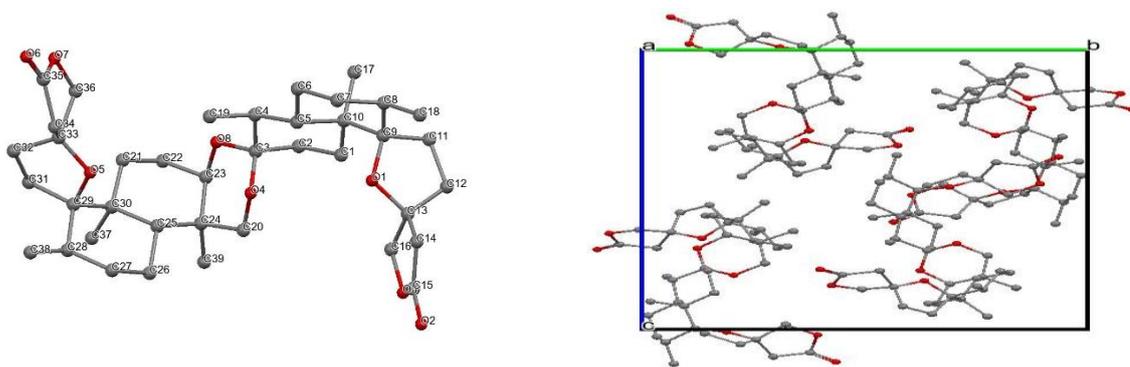
### Продукт дегидратации лагохирзина синтез 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина.

К раствору лагохилина в толуоле добавляли никелевый катализатор Реня и смесь кипятили. Полученный раствор экстрагировали 5%-ным раствором гидроксида натрия и добавляли 20%-ный раствор серной кислоты. Раствор с добавлением кислоты экстрагировали диэтиловым эфиром. После отгонки эфира остаток и сорбент хроматографировали бензол-диэтиловым эфиром на силикагелевой колонке в соотношении 100:1. В последующих фракциях был выделен 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин с  $R_f=0,72$ , который перекристаллизовался в метаноле (рис. 5).



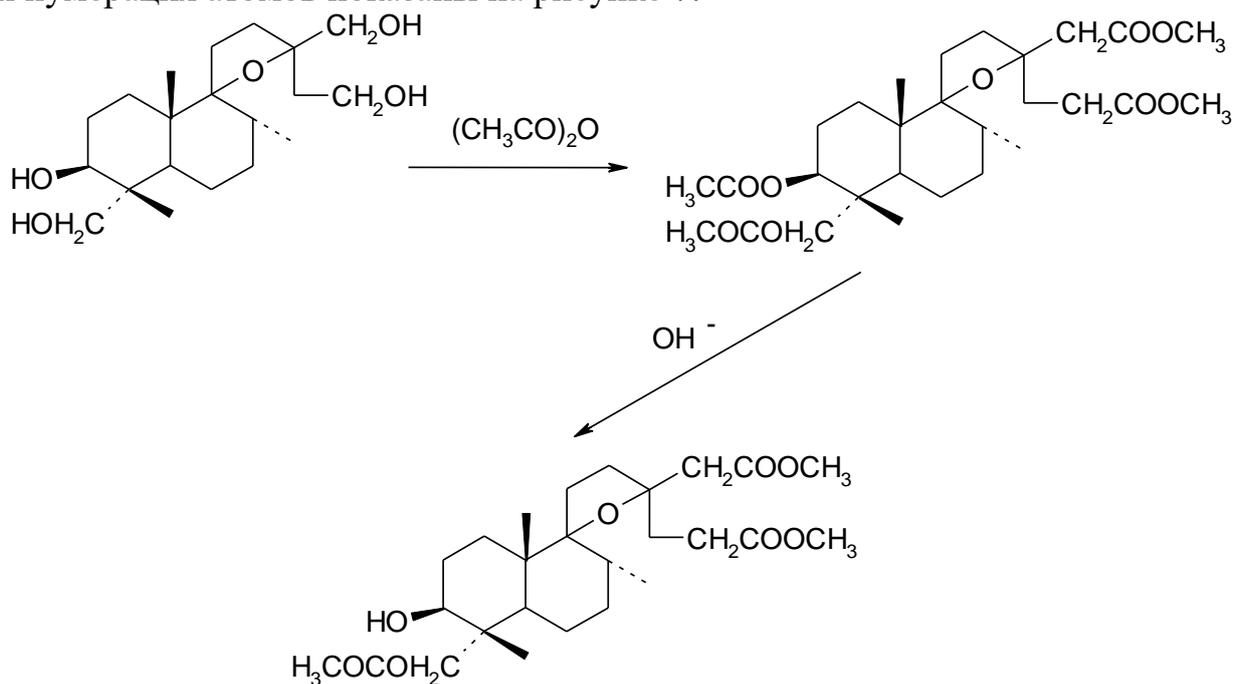
**Рис. 5. Синтез 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина**

Полученный продукт предварительно изучали методом ПМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Было обнаружено, что молекула этого соединения имеет асимметричное димерное соединение двух фрагментов молекулы лагохирзина с участием атомов углерода С3 и С4. Анализ структуры димера показал, что конденсация двух молекул лагохирзина приводит к образованию одной молекулы воды и одной молекулы метилового спирта. В этом процессе, в процессе получения лагохирина из лагохилина, конечный продукт был обезвожен в присутствии никелевого катализатора Реня и получена смесь соединений: лагохирин (15-20%), ангидролагохилин (4-5%), 9,13-эпокси-3,6,18-3 гидрокси-15-метиладан (10-15%). Углубленное изучение побочных продуктов дегидратации лагохилина выявило образование еще одного минорного продукта дегидратации с температурой плавления 256-258°C. Это соединение не изменяется под действием разбавленных кислот, но гидролизуется щелочью. Продукт, гидролизованный в кислой среде, может образовывать исходные вещества. Таким образом, учитывая, что соединение содержит лактонное кольцо, его молекулярная масса выше, чем у лагохилина и лагохирзина, и существует значительная разница в ряде физико-химических констант, структура этого соединения была проанализирована методами ПМР-спектроскопии и РСА.



**Рис. 6. Кристаллическая структура и расположение молекулы 18-норгидроксиметил-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина**

В ПМР спектре, два набора сигналов лактонового кольца указывают на димерную природу 18-норгидроксиметил-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзина, а наличие одного сигнала НЗ и одной метиленовой группы С-18 указывает на то, что димерное соединение происходит с участием атомов углерода С3 и С4. Дифракционный анализ рентгеновских лучей подтвердил, что 18-норгидроксиметил-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин имеет асимметричную димерную артикуляцию двух фрагментов молекулы. Конформация молекулы и нумерация атомов показаны на рисунке 7.



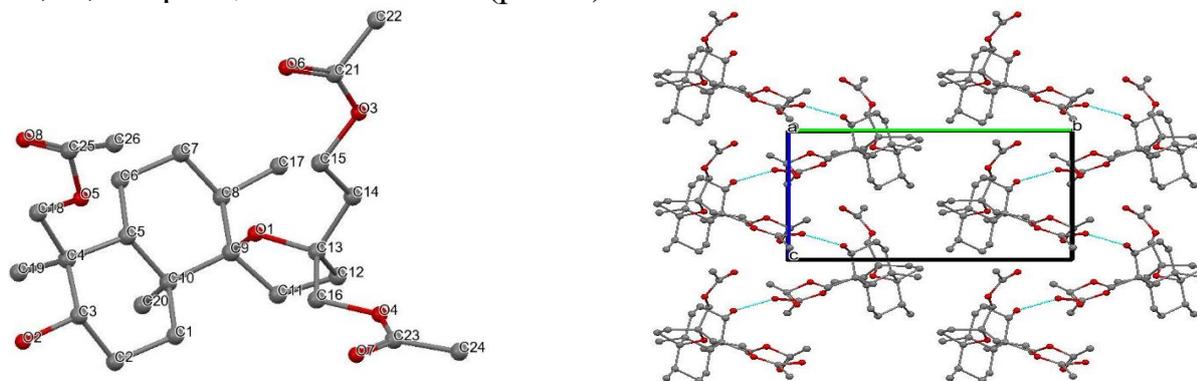
**Рис. 7. Синтез 15.16.18-триацетиллагохилина**

Мы условно будем считать, что первая часть димера А, В, С, D, вторая А', В', С', D', а цикл Е соединяющий. Как и в 1, шестичленные циклогексановые циклы А,В, А',В' имеют конформацию слегка искаженного кресла, пятичленные циклы С, D, С', D' - полукресло. Цикл Е тоже имеет конформацию слегка искаженного кресла. Артикуляция циклов А, В, А', В', А'/Е - транс. На основе значений эндоциклических торсионных углов (табл.3) вычислили параметры асимметричности с помощью программы RING.

Лагохилин нагревали в слабокислой среде с добавлением ацетонового раствора уксусного ангидрида при перемешивании. Из полученной смеси отгоняли ацетон, а остаток промывали холодной водой. Методом колоночной хроматографии (Силикагель 100/160) элюировали в соотношении эфир:бензол (1:2). Из колонки выделено вещество с  $R_f$  0,36 в системе (бензол-ацетон 5:1). При перекристаллизации полученного вещества в системе эфир:бензол (3:7) выпадает белый осадок.

Кристаллы были промыты водой и высушены. Выход 8%. Для определения химической структуры кристаллического вещества и неацелированной гидроксильной группы проводили РСА (рис. 7)

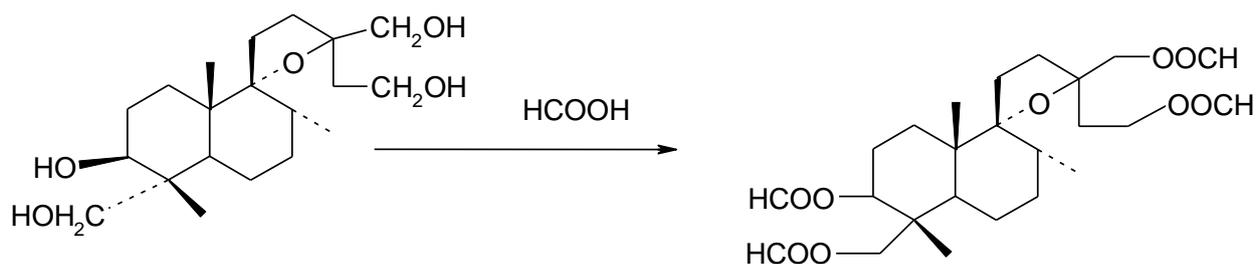
В кристаллической структуре молекулы триацетиллагохилина объединены в спиральные цепи, проходящие вдоль оси z через водородную связь O(2)-H(1)...O(6)(II) длиной 2,76Å. Таким образом, установлено, что химическая структура вещества, выделенного в колонке, представляет собой 15,16,18-триацетиллагохилин (рис. 8).



**Рис. 8. Вид кристаллической решетки и расположение молекулы 15.16.18-триацетиль производного лагохилина**

На следующем этапе нашей работы, наряду с ацетильными производными лагохилина, был проведен синтез его формиата.

К лагохилину добавляли муравьиную кислоту и оставляли при комнатной температуре на 15 часов. Затем 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 было получено белое кристаллическое вещество (рис. 9). Температура плавления полученного соединения 124-125°C и выход реакции 85%.

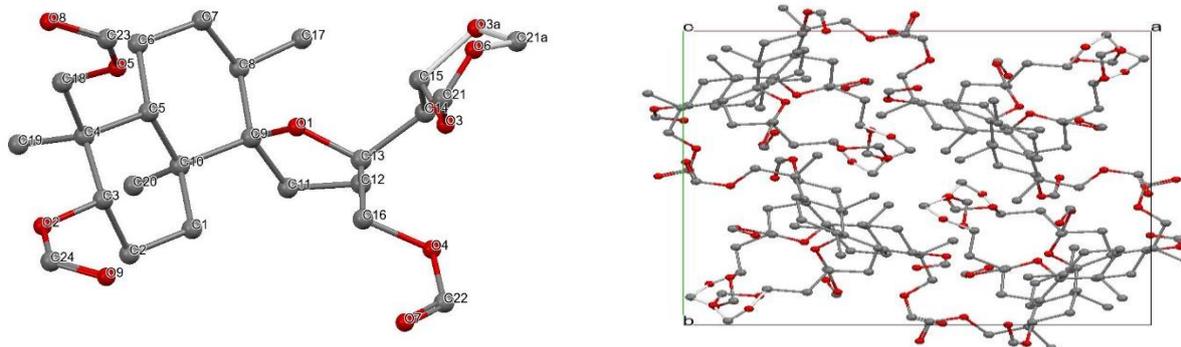


**Рис. 9. Синтез тетраформиата лагохилина**

ИК-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2980-2910, 1715, 1460, 1375, 1185. Спектр ПМР ( $\text{CHCl}_3$ ): 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  $\theta/2\theta$ -сканирования с использованием монохроматизированного  $\text{CuK}_\alpha$ -излучения из гравитационного кристалла при комнатной температуре. После учета факторов Лоренца, поляризации и слабого отражения  $I < 2\sigma$ , рабочий массив составил 2547. Структуры были усовершенствованы прямым методом с помощью программного пакета SHELX-86 и устранены методом полной матрицы наименьших квадратов SHELX-76. Используя различный синтез Фурье, все атомы водорода в молекуле были локализованы. После завершающего этапа уточнения позиционных и анизотропных тепловых параметров фактор расходимости составил  $R_f=0,87(2)$ . Параметры элементарной ячейки тетраформиата лагохилина:  $a=17.221(2)\text{Å}$ ,  $b=17.221(2)\text{Å}$ ,  $c=16.645(3)\text{Å}$ ,  $V=4936/3(12)\text{Å}^3$ ,  $Z=8$ ,  $\rho=1.26\text{ г/см}^3$ , сингония-тетрагональная.

Кристаллическая структура тетраформиата лагохилина зависит от Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий молекул (рис. 10).

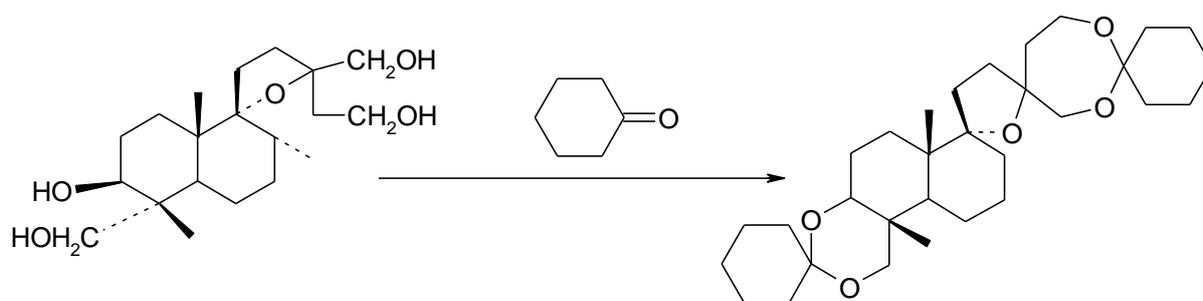


**Рис. 10. Вид кристаллической решетки и расположение молекулы тетраформиата лагохилина**

Литературные данные свидетельствуют о синтезе производных лагохилина с ароматическими альдегидами, но производные, содержащие насыщенные циклические фрагменты, отсутствуют. Поэтому нам было интересно изучить его производные с циклогексаноном.

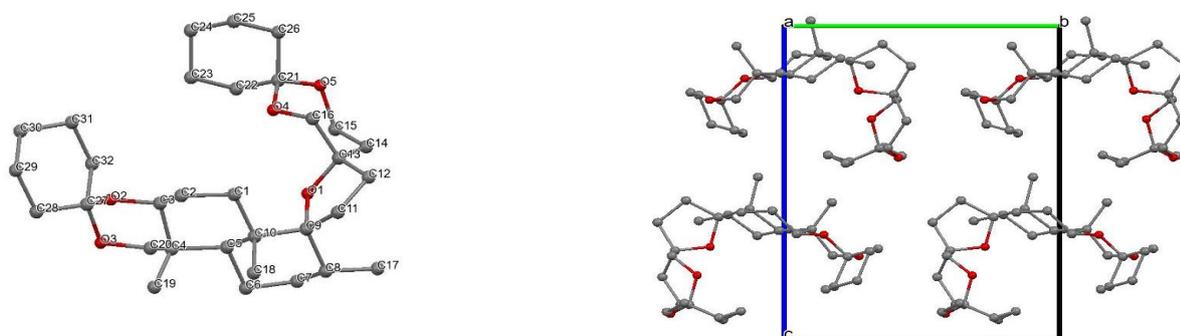
### **Синтез и определение химического строения ди-(О,О'-циклогексилиден) лагохилина**

Для этого кристаллы лагохилина нагревали и перемешивали в циклогексаноне в течение 5 часов в кислой среде в системе, оснащенной обратным холодильником. Смесь охлаждали, добавляли воду и осаждали ди-(О,О'-циклогексилиден) лагохилин. Продукт получали перекристаллизацией в системе бензол:ацетон (рис. 11).



**Рис. 11. Синтез ди-(О,О'-циклогексилиден) лагохилина**

Брутто формула:  $C_{32}H_{52}O_5$ ,  $T_{\text{плав.}}$  156-158 $^{\circ}C$ . 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.



**Рис. 12. Вид кристаллической решетки и расположение молекулы ди-(О,О'-циклогексилиден) лагохилина**

Изучение методом рентгеноструктурного анализа позволило установить строение ди-(О,О'-циклогексилиден)лагохилина, поскольку данные спектров ПМР, включая результаты экспериментов по ядерному эффекту Оверхаузера для определения конфигурации циклов E и D, а также метильных групп при C21 и C8, оказались недостаточными для однозначной интерпретации. Это соединение было выделено хроматографически после химической реакции лагохилина с циклогексаноном. Пятичленный гетероцикл D имеет конформацию конверта  $\Delta C2(C13) = 5.9$ , атомы C14, C15, C16, O4 лежат в плоскости с максимальным средним квадратическим отклонением  $0.02\text{\AA}$ , а атом C13 имеет отклонение  $0.04\text{\AA}$ . Семичленное гетероцикл D имеет конформацию полукресла  $\Delta C2(C21) = 1.2^{\circ}$ , цикл E - слегка искаженное кресло из-за наличия гетероатомов. Конформация замещенных циклогексановых циклов F и G близка к идеальному креслу (минимальные значения  $\Delta Cs$  и  $\Delta C2$ ). Циклы A/B A/E в транс. В соединении метильные группы в атомах C4 и C10 находятся в аксиальном положении, а метильная группа в атоме C8 - в экваториальном. Показано, что кристаллическая структура ди-(О,О'-циклогексилиден) лагохилина зависит от Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий молекул (рис. 12).

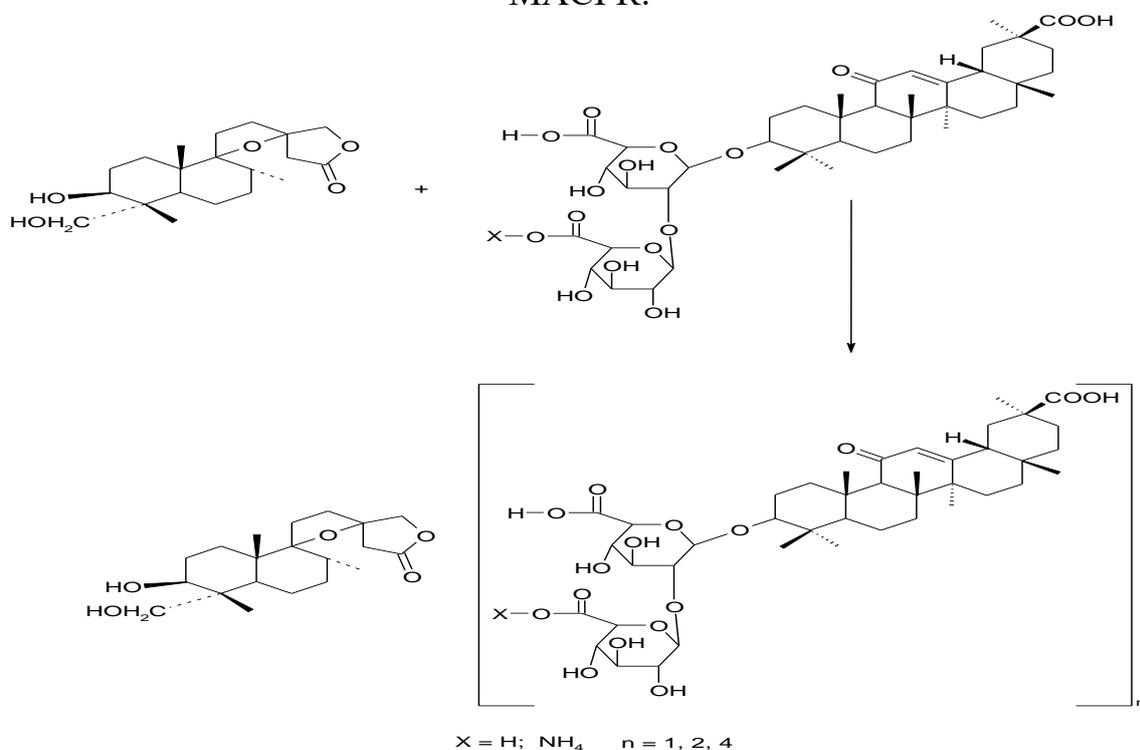
## Супрамолекулярные комплексы, физико-химические свойства и биологическая активность лагохирзина с ГК и МАСГК

Для повышения эффективности гемостатического действия лагохилина и его производных получают их молекулярные комплексы с водорастворимыми полимерами.

На основе лагохирзина были получены молекулярные комплексы с ГК и МАСГК в различных молярных соотношениях 1:1, 1:2 и 1:4. Для получения комплексов использовали очищенные ГК и МАСГК (со степенью чистоты 94-96% по ВЭЖХ). В ИК-спектре молекулярных комплексов ГК:ЛХЗ (1:1), (2:1) и (4:1) можно наблюдать следующие характерные частоты колебаний: частота интенсивных колебаний в виде широкого плеча при  $3000-3600\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям ОН-групп, присутствующих в обоих комплексообразующих соединениях;

Схема 1.

Общая схема получения молекулярных комплексов лагохирзина с ГК и МАСГК.



В ИК-спектрах молекулярных комплексов ГК:ЛХЗ (1:1), (1:2) и (1:4) наблюдаются следующие характерные частоты колебаний: валентные колебания карбонильной группы лактонового кольца лагохирзина при  $1740\text{ см}^{-1}$ ; валентные колебания карбонилы карбоксильных групп ГК на частоте  $1734\text{ см}^{-1}$ ; валентное колебание карбонила, расположенного рядом с двойной связью в молекуле глицирризиновой кислоты, соответствует  $1650\text{ см}^{-1}$ . Изменение частоты колебаний карбоксильных групп от  $1718\text{ см}^{-1}$  (в ИК-спектре молекулы глицирризиновой кислоты) до  $1734\text{ см}^{-1}$  показывает, что межмолекулярные водородные связи в комплексе ГК:ЛХЗ образуются между

карбонильной и гидроксильной группами молекулы лагохирзина глицирризиновой кислоты.

Кроме того, в ИК-спектре этих комплексов частота колебаний карбонильной группы лактонового кольца лагохирзина изменяется от 1783 см<sup>-1</sup> до 1740 см<sup>-1</sup>. Это указывает на то, что в комплексе ГК:ЛХЗ в образовании межмолекулярной водородной связи наряду с гидроксильными группами лагохирзина участвует также группа С=О лактонового кольца лагохирзина. В области 3000-3600 см<sup>-1</sup> наблюдались валентные колебания свободных -ОН групп, участвующих в межмолекулярных водородных связях.

Следующим этапом нашей работы было изучение специфической гемостатической активности супрамолекулярных комплексов лагохирзина с глицирризиновой кислотой и ее моноаммониевой солью, согласно данным, представленным в таблице 3, наибольшую гемостатическую активность проявил лагоден и составил 98±10 сек, который был принят за 100%. В контроле 265±15,6 сек 56%. Лагохилин, Лагохирзин, Лагохирзидин, 18-норгидроксиметилен-3-О-3'-3-О-18'-дилагохирзин и ди-(О,О'-циклогексиден) лагохилины показали относительно низкую гемостатическую активность.

Таблица 2

Специфическая гемостатическая активность полученных соединений

№	Название веществ	Гемостатическая активность, сек., %
1	Лагохилин	130±12,6 67
2	Лагохирзин	129±13,0 60
3	Лагохирзидин	163,7±14,8 33
4	18-норгидроксиметилен-3-О-3'-3-О-18'-дилагохирзин	163,7±13,5 33
5	Di(O,O'-циклогексиден)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

В результате изучения взаимосвязи между биологической активностью и химической структурой синтезированных соединений доказано, что

биологическая активность производных лагохилина зависит от их растворимости в воде, а введение в молекулу гидрофобной группы отрицательно влияет на гемостатическую активность.

Можно наблюдать, что супрамолекулярные комплексы лагохирзина с МАСГК и ГК проявляют относительно высокую гемостатическую активность 81-87%. Основной причиной этого является их высокая биоэффективность за счет повышения растворимости. Таким образом, сравнительное изучение гемостатических свойств полученных комплексов показывает, что они зависят от растворимости комплексообразующего агента.

## ВЫВОДЫ

1. Были синтезированы производные лагохилина триацетиловые, тетраформиатные, лагохирзин и лагохирзидин определены их физико-химические и спектральные константы, а также разработаны методы получения их монокристаллов.
2. Впервые на основе дитерпеноида лагохилина, выделенного из растения *Lagochilus inebrians*, был синтезирован 18-норгидроксиметилен-3-О-3';3-О-18'-дилагохирзин, определены его физико-химические свойства, методом РСА доказана его ромбическая структура и введена в Кембриджскую кристаллографическую базу данных под шифром 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 шифрами ЕКИQEУ, ЕКИQIY, ХАТРЕО, MUFVOY (CCDC Ref Code: ЕКИQEУ, ЕКИQIY, ХАТРЕО, MUFVOY).
4. Впервые на основе лагохилина синтезировано его ди- (О,О'-циклогекселиден) лагохилиновое производное, изучены его физико-химические свойства, на основе метода РСА доказано, что его кристаллическая решетка имеет ромбическую структуру и введена в Кембриджскую кристаллографическую базу данных под шифром MUFVUE (CCDC Ref Code: MUFVUE).
5. Впервые получены супрамолекулярные комплексные соединения лагохирзина с ГК и его моноаммониевой солью в молярных соотношениях 1:1, 1:2 и 1:4. Определены их физико-химические свойства и на основе данных ИК-спектроскопии показано, что координирующими силами в комплексах являются межмолекулярные водородные связи.
6. Изучение взаимосвязи между биологической активностью и химической структуры синтезированных соединений было доказано, что биологическая активность производных лагохилина зависит от их растворимости в воде, а введение в молекулу гидрофобной группы отрицательно влияет на 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 topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in chemical sciences is registered number B2022.1.PhD/K465 with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.**

The dissertation was completed at Karakalpak State University.

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

The defense of the dissertation will take place «\_\_» «\_\_\_\_\_» 2025 at «\_\_» hours at a meeting of the Scientific council DSc.03/05.06.2020.K/B.91.03 for the awarding academic degrees at Gulistan State University (Address: 140100, Gulistan, 4th quarter, University campus. Tel.: (+99867-225-24-90), e-mail: [gdu\\_info@edu.uz](mailto:gdu_info@edu.uz)).

The dissertation can be found at the Information and Resource Centre of Gulistan State University (registered under \_\_\_\_). (Address: 120100, Gulistan, 4th quarter, University campus. Tel.: (+99867-225-24-90), e-mail: [sies\\_info@edu.uz](mailto:sies_info@edu.uz)).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025.

(Protocol at the register No \_\_ dated \_\_\_\_\_ 2025).

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

**T.A. Djuraev**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the  
Awarding of Academic Degrees of Doctor of Sciences, PhD.

**N.R. Khashimova**  
Chairman of Scientific seminar at the Scientific Council  
on award of scientific degrees, D.B.Sc., senior researcher

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research** is the synthesis of new derivatives of the diterpenoid lagochilin and the development of methods for obtaining its crystals, obtaining supramolecular complexes and determining their chemical structure and biological activity.

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

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

for the first time, 18-norhydroxymethylene-3-O-3';3-O-18'dilagochirzin was synthesized based on the diterpenoid lagochilin isolated from the plant *Lagochilus inebrians* Bunge, a method for obtaining a single crystal was developed, and its chemical structure was proven based on RSA, PMR, and mass spectrometry methods;

for the first time, the mechanism of 18-Norghydroxymethylene-3-O-3';3-O-18'-dilagochirzin synthesis was studied and in this process, one molecule of methyl alcohol is released along with one molecule of water and as a result, the formation of a 3-O-3';3-O-18' bond is substantiated, its crystalline structure has a rhombic crystalline structure, and the new substance was introduced into the Cambridge Crystallographic Database with the Ref code LOFHIX;

for the first time, methods for obtaining single crystals of lagoonchyrzin, lagoonchyrzidine, 15,16,18-triacetylagoonchilin, lagoonchylintetraformiate, di-(O,O'-cyclohexylidene) lagoonchylins have been developed, their chemical structures have been confirmed by the RSA method, the rhombic structure of the crystal lattice has been proven, and they have been included in the Cambridge Crystallographic Database with special numbers (Ref Code): XATPEO, MUFVOY, EKIQEU, EKIQIY, MUFVUE;

for the first time, supramolecular complexes of lagoonchyrzin GC and its monoammonium salts in various molar ratios were obtained, their chemical structure was analyzed based on IR and UV spectroscopy methods, and the participation of intermolecular hydrogen bonds in the complex formation process was substantiated by the appearance of wide-armed valence vibrations of -OH groups in the region of 3600-3200  $\text{cm}^{-1}$ , as well as the shift of the maximum light absorption in the UV spectrum to a longer wavelength of 3-5 nm.

### **Implementation of the research results.**

Based on the obtained scientific results on obtaining single crystals of several Lagochiline derivatives and analyzing their chemical structure, as well as studying their biological activity:

derivatives of the diterpenoid lagochilin, lagoonchyrzin, lagoonchyrzidine, 15,16,18-triacetylagoonchilin, were isolated and analyzed in single crystals and 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 compounds of this series;

tetraformyate of the diterpenoid lagochilin, monocrystals of di- (O,O'-cyclohexylidene) lagochilin and 18-norhydroxymethylene-3-O-3';3-O-18'-dilagochirzines were obtained and entered into the Cambridge Crystallographic Database with special codes EKIQIY, MUFVUE, LOFHIX (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>). As a result, the methods of obtaining these crystals and their chemical structures have been widely used 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.

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**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., Vypova 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. (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 мультисамельными 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., Матеева 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. Ca<sup>2+</sup>-Depended haemostatic effect of diterpenoids on the basis of *Lagochilus* Genus plants. X<sup>th</sup> 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. X<sup>th</sup> 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. X<sup>th</sup> 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 комплексобразующих 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 B.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 B.M., Ibragimov B.T., Islamov R. and Zaynutdinov U.N. The structure of lagochirzidine and di-O-cyclohexylidinlagochiline. 4<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. June 6-8, 2001. Turkey. -P. P90.

24. Bekpolatova B.M., Tlegenov U.R., Abdireimov K.B., Matchanov A.D., Uteniyazov K.K. X-ray diffraction analysis of triacetylagoheilin and lagoheilin 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<sup>1/16</sup>, “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.