

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ  
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc. 27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**МУХАМАТХАНОВА РИММА ФАЙЛЪЕВНА**

***ARTEMISIA* ТУРКУМИНИНГ *SERIPHIDIUM* ТУРИ  
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ИККИЛАМЧИ МЕТАБОЛИТЛАРИ**

**02.00.10- Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БУЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2018**

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

**Кимё фанлари буйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

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

**Мухаматханова Римма Фаильевна**

*Artemisia* туркумининг *Seriphidium* тури ўсимликларининг иккиламчи метаболитлари..... 5

**Мухаматханова Римма Фаильевна**

Вторичные метаболиты растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium*..... 21

**Mukhamatkhanova Rimma Fail'evna**

Secondary metabolites of subgenus *Seriphidium* of genus *Artemisia* plants..... 39

**Список опубликованных работ**

Эълон қилинган ишлар рўйхати  
List of published works..... 43

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ  
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc. 27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**МУХАМАТХАНОВА РИММА ФАЙЛЪЕВНА**

***ARTEMISIA* ТУРКУМИНИНГ *SERIPHIDIUM* ТУРИ  
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ИККИЛАМЧИ МЕТАБОЛИТЛАРИ**

**02.00.10- Биоорганик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БУЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/K55 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (рус, ўзбек ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Арипова Салимахон Фазиловна**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Раҳманбердиева Раъно Каримовна**  
кимё фанлари доктори

**Абдуллажонова Нодира Ғуломжоновна**  
кимё фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашининг 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улугбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатларга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улугбек кўч., 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: [asrarov54@mail.ru](mailto:asrarov54@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунини тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Ш.И. Салихов**

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

**М.И. Асраров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
котиби, б.ф.д., профессор

**А.А. Ахунов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Ҳозирги кунда фитокимёнинг асосий йўналишларидан бири иккиламчи метаболитларнинг икки асосий синфи – терпеноидлар ва фенолли бирикмалар ҳосил қилувчи ўсимликларнинг кимёвий таркибини тадқиқ этишдир ва ушбу йўналиш жаҳоннинг турли (Европа, Осиё, Америка) илмий марказлари томонидан ривожлантирилмоқда. Биологик фаол ўсимлик терпеноидлари ва фенол бирикмалари инсон, ҳайвон, микроорганизмлар ҳамда ўсимликларга турлича таъсир қилиши уларни тиббиёт, ветеринария, парфюмерия, косметология ва қишлоқ хўжалигида кенг қўллашга асос бўлган.

Фитокимёвий изланишлар ёрдамида *Artemisia* L. (шувоқ) туркуми ўсимликларининг терпеноидлар ва фенол бирикмаларга бойлиги аниқланган. Шувоқ туркуми ўсимликларидаги терпеноидлар асосан моно- ва сесквитерпеноидлар, фенол бирикмалари – кумаринлар ва флавоноидлар билан намоён бўлган. Жаҳон миқёсида тиббиёт нуқтаи назаридан шувоқлардаги сесквитерпен лактонлар ўзига хос қизиқиш уйғотмоқда. Кенг биологик фаолликка эга бу синф бирикмалари тиббиётда гельминтларга қарши (шувоқнинг кўпгина вакилларида мавжуд  $\alpha$ -сантонин), безгакка қарши (артемизинин ва унинг ҳосилалари, *A. annua* L. ўсимлигидан), кардиотоник (тауремизин – *A. taurica*), ўсимталарга қарши (арглабин – *A. glabella*), антиатеросклеротик (леукомизин – *A. leucodes*) препаратлар сифатида қўлланиб келинмоқда. Шувоқ тури ўсимлигида фаол моддалар сақлаган сесквитерпен лактонлар асосида дори воситаларини ишлаб чиқариш Хитой, Ҳиндистон, Вьетнам, Франция, Швейцария, Россия, Қозоқстон ва Ўзбекистонда йўлга қўйилган. Юқоридагиларни барчаси *Artemisia* L. (шувоқ) туркуми ўсимликларининг фитокимёвий жиҳатдан тадқиқ қилиш долзарблигини, мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Мамлакатимизда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида импорт ўрнини босувчи табиий дори воситаларни яратиш учун кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилди, бу соҳада сифатли ва арзон дори воситалари билан таъминлаш учун муайян натижаларга эришилди. Хусусан, табиий дитерпеноид алкалоид лапшаконитин асосида Ўзбекистон ва Россиянинг эҳтиёжларини қондирадиган «Аллапинин» антиаритмик препарати яратилди; ўсимликлардаги умумий флавоноидлар асосида «Рутин», «Аскорутин» каби дори воситалари ишлаб чиқилган; леукомизин ва артемизинин сесквитерпен лактонлар асосида «Олигвон» (антиатеросклеротик таъсир) ва «Артемизинин» дори воситалари (безгак ва шишга қарши) ишлаб чиқилган. Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирларида<sup>1</sup> «дори воситалари ишлаб чиқариш жараёнига инновацион технологияларни янада жорий этиш учун илмий-тадқиқот

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» Фармони.

ишлари ўтказилишини ташкил этиш ва дори воситаларини ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бўйича таклифлар ишлаб чиқиш» вазифалари белгилаб берилган. Бу вазифаларни бажаришда биологик фаол бирикмаларни ажратиш, кимёвий таркибини аниқлаш ҳамда улар асосида доривор воситаларини ишлаб чиқиш соҳасидаги ишларни янада жадаллаштириш, маҳаллий хом-ашё ресурсларидан янги самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ-416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармонида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Қишлоқ хўжалиги, биотехнология, экология ва атроф муҳитни муҳофаза қилиш», VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** *Artemisia L.* (шувоқ) туркуми – *Asteraceae* оиласининг йирик вакилларида бири – филогенетик жиҳатдан икки паллали *Magnoliopsida (Dicotyledones)* гулли ўсимликларидан илгариланган синфидир. Жаҳон флорасида ушбу туркум 500 га яқин турга эга, улардан Марказий Осиёда 119 та, Ўзбекистонда 81 та тури ўсмоқда. Дунё флораси *Artemisia L.* ўсимликларининг фитокимёвий тадқиқотлари билан шуғулланувчи етакчи хорижий мутахассислар F. Bohlmann, C. Zdero, N.H. Fischer, H.D. Fischer, H. Yoshioka, T.A. Geissmann, W. Herz, V. Herout, МДХ мамлакатлари - К.С. Рыбалко ва С.М. Адкенов. Тадқиқот натижасида ушбу тур ўсимликларининг бир нечта бирикмалари шишга қарши, безгакка қарши, гельминтга қарши, кардиотоник, яллиғланишга қарши воситалар сифатида тиббиёт амалиётига жорий қилинган.

Ўзбекистонда ўсаётган шувоқ турлари (81 тур) морфолик хусусиятга кўра қуйидаги 3 та кенжа туркумга бўлинади - *Artemisia L.*, *Dracunculus (Bess.) Rydb.* ва *Seriphidium (Bess.) Rouy.* Ҳозирги кунга келиб Марказий Осиё, хусусан Ўзбекистонда ўсувчи шувоқ турлари ва айнан *Seriphidium (Bess.) Rouy* кенжа туркум вакиллари кам ўрганилган саналади. Ўзбекистонда ушбу туркумнинг 39 вакили мавжуд ва уларнинг 12 тагисина ўрганилган. Ушбу турларнинг кимёвий таркибини Г.П. Сидякин, Ш.З. Касымов, А. Маллабаев, А.В. Тарасов, М.И. Юсупов ва И.Д. Шамьянов каби олимлар аниқлашган. Тадқиқот натижасига кўра, улар кўп миқдорда биологик фаол сесквитерпен лактонларни ишлаб чиқаради. Юқорида таъкидланганидек, шувоқнинг янги турларини аниқлаш долзарб ва илмий – амалий аҳамиятга эга ҳисобланади. Шу сабабли ушбу

тадқиқотда *Artemisia lehmanniana* Bunge (Леманн шувоғи), *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg. (оқ тукли шувоқ), *A. korshinskyi* Krash. ex Poljak. (Коржинский шувоғи), *A. tenuisecta* Nevski. (юпқа қирқилган баргли шувоқ) ўсимликларининг кимёвий таркибини тадқиқ этиш ёритилган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-ФЗ-Т044 «Маҳаллий флора ўсимлик ҳамда микроорганизмларнинг изопреноидлари: кимёвий тузилиш, кимёвий ўзгартиришлар, биологик фаоллик» (2007-2012), П-1518 «Терпеноидлар, флавоноидлар, липидлар асосида доривор препаратлар ва биореактивлар қидириш ва яратиш» (2003-2005), П-1620 «Ипак куртининг ўта хавфли юқумли касалликлари эпизоотикасига қарши профилактика чораларини ишлаб чиқиш, тухумнинг сифати ва ипак пилла ҳосилини кўпайтиришни таъминлаш» (2004-2006) мавзусидаги фундаментал ва амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *Artemisia korshinskyi* Krash. ex Poljak. ва *A. tenuisecta* Nevski. ўсимликларининг иккиламчи метаболитларини ажратиб олиш, уларнинг кимёвий тузилиши ҳамда биологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

*Artemisia* туркуми *Seriphidium* тури ўсимликларнинг ер устки қисмларини экстракция қилиш ва фракцияларга ажратиш;

танланган тўрт турдаги шувоқнинг иккиламчи метаболитларини ажратиб олиш;

индивидуал бирикмаларнинг кимёвий тузилишини физик-кимёвий тадқиқ этиш;

ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаолликларини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *Artemisia korshinskyi* Krash. ex Poljak. ва *A. tenuisecta* Nevski. ўсимликлари ер устки қисмларининг иккиламчи метаболитлари - терпеноидлар ва фенол бирикмалар танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** тадқиқ этилган ўсимликлар ер устки қисмларининг иккиламчи метаболитларнинг физик-кимёвий хоссалари, кимёвий модификацияси ва биологик фаоллиги ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот бажарилишида бирикмаларни ажратиб олиш ва тозалашнинг қуйидаги усулларидан фойдаланилган: экстракция, ҳайдаб олиш, колонкали ва юпқа қатламли хроматография, қайта кристаллаш; бирикмалар тузилишини аниқлаш усуллари: УБ-, ИҚ-спектроскопия,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, рентген-тузилиш таҳлили (РТТ), хроматомасс- ва масс-спектрометрия.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

*Artemisia* туркум *Seriphidium* кенжа туркуми ўсимлигининг тўрт туридан (*Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krash.

ex Poljak. и *A. tenuisecta* Nevski.) 15 та терпеноид , 7 та фенол бирикмалар ажратиб олинган;

Ўсимликларни 4 та туридан маълум моддалар 1 та монотерпеноид, 4 та сесквитерпен лактон, 5 та тритерпеноид, 6 та флавоноид, 1 та кумарин идентификация қилинган;

янги бешта терпеноидлар (1 та монотерпен альдегид, 2 та сесквитерпен лактонлар ва *Artemisia* туркуми ўсимликлардан илк 2 та дитерпеноид алкалоидлар) ажратиб олинган ва уларнинг тузилиши исботланган;

артекорин ва  $\alpha$ -сантонин терпеноидларининг сувда эрувчан ҳосилаларининг аритмияга ҳамда вирусларга қарши юқори фаоллиги аниқланган.

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

*Artemisia* туркумининг *Seriphidium* кенжа туркуми ўсимликларининг тўртта туридан ажратиб олинган бешта терпеноид бирикмалар янги табиий бирикмалардир ва уларнинг кимёвий тузилиши исботланган;

РТТ ёрдамида *A. lehmanniana* дан сесквитерпен лактонлар ажратиб олинган  $1\alpha$ -ацетокси- $11\beta$ (H),13-дигидродугланин,  $1\alpha$ -ацетокси- $4\alpha$ -гидрокси- $5,7\alpha,6,11\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олид ва  $1\alpha$ -ацетокси- $3\alpha$ -гидрокси- $5,7\alpha,6,11\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олид ва *A. leucotricha* дан  $9\beta$ -гидрокси- $11\beta$ (H),13-дигидросантамарин, шунингдек *A. korshinskyi* дан дитерпеноид алкалоидлар артекорин ва б-кетартекориннинг фазовий тузилишлари аниқланган;

хромато-масс-спектрал анализ ёрдамида *A. tenuisecta* ер устки қисми экстрактидан 34 та бирикма аниқланган, улардан 30 таси терпеноидларга тааллуқли эканлиги кўрсатилган;

*A. tenuisecta* дан ажратиб олинган  $\alpha$ -сантониннинг сувда эрувчан натрийли тузи ипак қуртининг ядро полиэдрози вирусига қарши фаолликка эга эканлиги аниқланган;

биологик тадқиқотлар натижасида артекорин галогенгидрати юқори антиаритмик фаоллик намоён этиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг натижаларининг ишончлилиги** ажратиб олинган моддаларни тадқиқ қилишда замонавий физик тадқиқот усулларида УБ-, ИҚ-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, хромато ва масс-спектрометрия, рентген тузилиш тахлили (РТТ), хроматографик усуллар ва гувоҳ моддалар билан таққослаш усулларида фойдаланилганлиги ҳамда олинган натижалар адабиётдаги маълумотлар билан солиштирилиб таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги терпеноидларни, хусусан, сесквитерпен лактонлар, монотерпен альдегид ва дитерпеноид алкалоидларни ажратиш, артекорин дитерпен алкалоиди галогенгидратларининг антиаритмик фаоллигини аниқлаш,  $\alpha$ -сантониннинг натрийли тузи вирусга қарши фаоллигини аниқлаш ҳамда *Artemisia lehmanniana*, *A. leucotricha*, *A. korshinskyi* ва *A. tenuisecta* табиий бирикмалар кимёсини фитокимёвий таркиби ҳақида янги маълумотлар билан бойитиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, сувда эрувчан дитерпеноид алкалоид артекориннинг галогенгидратлари юқори аритмияга қарши фаолликни намоён этиши ва сесквитерпен лактон  $\alpha$ -сантониннинг натрийли тузи вирусга қарши фаолликни намоён қилиши уларнинг тиббиётда ҳамда қишлоқ хўжалиги учун дори воситаларни яратишга асос бўлиб хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** *Artemisia* туркуми *Seriphidium* кенжа туркуми ўсимликларининг тўртта туридан иккиламчи метаболитларини тадқиқ қилиш бўйича олинган натижалар асосида:

артекорин галогенгидратларининг антиаритмик фаоллигига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (19.04.2013, № IAP 04685). Натижада артекорин алкалоиди ва унинг галогенгидратларидан тиббиёт учун янги антиаритмияга қарши дори воситаси яратиш имконини берган;

*Artemisia* туридан ажратилган моддаларнинг кимёвий тузилиши ва уларнинг спектрал анализ натижалари етакчи хорижий илмий журналларда терпеноидлар ва фенол бирикмалар тузилишини аниқлашда фойдаланилган (Natural Product Report, 2001, V. 18, 650-673, ResearchGate, IF 4.69; Natural Product Report, 2006, V. 23, 699-734, ResearchGate, IF 9.46; Natural Product Report, 2012, V. 29, 1334-1366, SciJournal, IF 10.178; Natural Product Report, 2013, V. 30, 1226-1264, SciJournal, IF 10.715). Тадқиқот натижаларининг қўлланилиши бирикмаларнинг структуравий тузилишларини аниқлаш имконини берган;

*Artemisia tenuisecta* дан олинган сесквитерпен лактон  $\alpha$ -сантонин ФА-А11-Т035 рақамли «Гельминтлар ва лямблияларга қарши кенг спектрга эга комплекс дори воситаси яратиш» мавзусидаги амалий лойиҳада сесквитерпен лактон  $\alpha$ -сантонин гельминтларга қарши фаоллигини таққослашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2018 йил 30 январдаги 4/1255-231-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг қўлланилиши сесквитерпен лактонлар гельминтларга қарши фаолликни тадқиқ қилиш имконини берган;

Олтита ажратилган бирикманинг тузилиши Англиядаги халқаро маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) ва уларга TITMAL 679988, ECETOV 1148491, ZERKAK 252386, ZERKEO 916272, ХАТРОУ 249892, ХАТРУЕ 249893 ID рақамлари орқали рўйхатдан ўтказилган. Натижада базага киритилган ўхшаш моддаларнинг фазовий тузилишларини ва электрон дастурларни қўллаган ҳолда потенциал фармакологик фаолиятни аниқлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та патент, Ўзбекистон

Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та, жумладан, 5 та ҳалқаро ва 1 та МДХ ҳамда 1 та маҳаллий журналда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фодаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларнинг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

**«*Artemisia* туркуми ўсимликларининг иккиламчи метаболитларининг хусусиятлари»** деб номланган биринчи бобида, *Artemisia L.* туркум ўсимликларидан ажратиб олинган моно-, сесквитерпеноидлар ва флавоноидларнинг тузилиш хусусиятлари, кимёвий ва биологик фаолликлари, биогенез, табиий терпеноидларнинг таснифи, тузилиш хусусиятлари ёритилган.

**«*Artemisia* туркуми *Seriphidium* кенжа туркуми ўсимликларининг иккиламчи метаболитлари»** деб номланган иккинчи боби *Artemisia* туркумининг *Seriphidium* кенжа туркуми ўсимликлари тўртта турининг фитокимёвий тадқиқотларига,  $\alpha$ -сантонин ва артекорин ҳосилаларининг биологик фаоллигига бағишланган.

### *1. Artemisia lehmanniana Bunge ўсимлигининг кимёвий таҳлили*

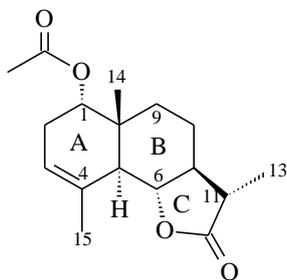
Леманн шувоғининг кимёвий таҳлили натижасида 3 та сесквитерпен лактон, улардан бири янги; 4 та маълум тритерпеноидлар, 1 та кумарин ва 2 та флавоноид ажратиб олинган.

*1 $\alpha$ -Ацетокси-11 $\beta$ (H),13-дигидродугланин янги сесквитерпен лактоннинг тузилишини аниқлаш.*  $1\alpha$ -Ацетокси-11 $\beta$ (H),13-дигидродугланин (**1**) – C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>, суяқ.т. 114-115°C (этанол). Лактон (**1**) ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш чизиқлари мавжуд: 1773 см<sup>-1</sup> ( $\gamma$ -лактоннинг С=О гуруҳи), 1732, 1243 см<sup>-1</sup> (мураккаб эфирнинг С=О гуруҳи), 1645 см<sup>-1</sup> (С=C). Масс-спектрида эса сирка кислотаси ва метил гуруҳнинг узилишидан ҳосил бўладиган  $m/z$  292 [M]<sup>+</sup> (-), 232 [M – 60]<sup>+</sup> (100%), 217 [232 – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (34) ионлар чўққилари, ҳамда электрон зарба натижасида эвдесман қатори сесквитерпен лактонлари парчаланишига ҳос фрагментлар кузатилди.

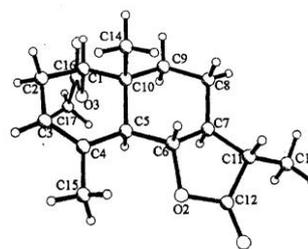
$^1\text{H}$  ЯМР спектрида ( $\delta$ , м.у.,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (3H, с) ва 1.79 (3H, с) соҳаларида иккита учламчи метил гуруҳ, 1.16 (3H, д,  $J = 7.2$ ) соҳасида икки-ламчи метил гуруҳ ва 2.01 (3H, с) соҳасида ацетил гуруҳнинг сигналлари, 3.88 (1H, дд,  $J = 9.5$ ; 11.5) соҳасида эса лактон, 4.56 (1H, ддд,  $J = 1.1$ ; 2.3; 4.8), соҳада гемацил ва 5.22 (1H, ддд,  $J = 1.1$ ; 1.4; 2.8; 5.3) соҳада олефин протонлари сигналлари намоён бўлди.

Юқоридаги спектрал хусусиятлар асосида ажратиб олинган лактон учун куйидаги **1** тузилиш таклиф этилди.

Якуний тузилишни аниқлаш учун рентген-тузилиш таҳлили (РТТ) ўтказилган. Эвдесман ядро *A/B*-, *B/C*-*транс*-бирлашган цикллардан иборат. *A* циклогексен ҳалқаси кам учрайдиган, бироқ  $\text{C}3=\text{C}4$  боғли эвдесманолд-ларга хос бўлган,  $10\beta$ -кресло конформациясига эга. *B* циклогексан ҳалқаси креслонинг анъанавий шаклига эга. Лактон ҳалқаси (*6,7-транс*) эса  $7\alpha$ -конверт шаклида. *C*-1 ҳолатдаги *O*-ацетиль гуруҳ  $\alpha$ -аксиал жойлашган. Лактон ҳалқасидаги метил гуруҳ  $\alpha$ -ориентацияланган (1 расм).



**1**

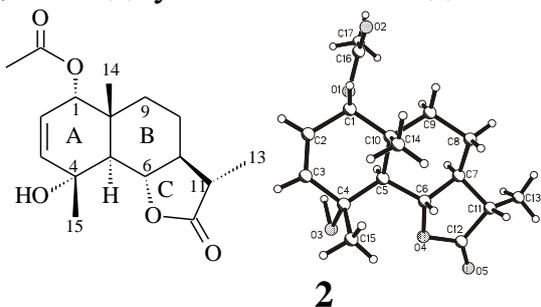


1 расм. РТТ маълумотларига асосан **1** молекуланинг фазовий тузилиши

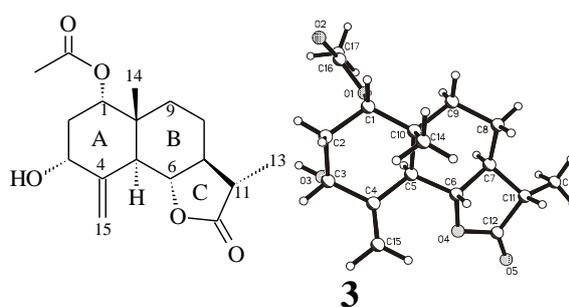
Шундай қилиб, ажратиб олинган эвдесманолд  $1\alpha$ -ацетокси-3,4-ен-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-6,12-олид тузилишига эга.

*1\alpha*-Ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олид ва *1\alpha*-ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олидларининг фазовий тузилиши. Рентген-тузилиш таҳлили усулида ажратиб олинган эвдесманолдлар -  $1\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олид (**2**),  $1\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олидларининг (**3**) тузилиши биринчи марта аниқланган (2 расм).

**2** Эвдесманолдга  $\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олид, **3** эдесманолдга эса –  $1\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олид тузилиши мос келади.



**2**



**3**

2 расм. РТТ асосида **2** ва **3** молекулаларнинг фазовий тузилиши

*Леманн шuvoғи тритерпеноидлари.* Сесквитерпен лактонлар билан биргаликда биринчи марта маълум тритерпеноидлар:  $\alpha$ -амирин (4),  $\beta$ -амирин ацетати (5),  $\beta$ -ситостерин (6), стигмастеринлар (7) ажратиб олинган.

Тритерпеноидлар идентификацияси  $^1\text{H}$  ЯМР, ИҚ-спектрлар маълумотлари ҳамда маълум намуналар ва адабиётлардаги маълумотларни солиштириш асосида олиб борилган.

*Леманн шuvoғи фенол бирикмалари.* Леманни шuvoғидан илк маротаба иккита маълум флавоноидлар: 5-гидрокси-3,6,7,4'-тетраметоксифлавонон (8) ва 5-гидрокси-3,6,7,3',4'-пента-метоксифлавонон (артеметин) (9); ҳамда изофраксидин (10) кумарини ажратиб олинган.

Бирикмаларнинг идентификацияси  $^1\text{H}$  ЯМР, ИҚ-спектрлар маълумотлари ҳамда адабиётлардаги маълумотларни солиштириш асосида олиб борилган.

## *2. Artemisia korshinskyi Krash. ex Poljak кимёвий таркибини аниқлаш.*

Шувоқнинг ер устки қисмидан ушбу бирикмаларнинг спектрал (ИҚ-, ЯМР-) маълумотлари асосида идентификацияланган иккита маълум сесквитерпен лактонлар - герболид А (11) ва герболид В (12) ҳамда артекорин (13) ва б-кетоартекорин (14) деб номланган янги дитерпеноид алкалоидлари эканлиги аниқланган.

*Артекорин ва б-кетоартекорин дитерпеноид алкалоидларининг тузилишини аниқлаш.* Артекорин – кристалл бирикма (13) таркиби  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$  ва суюқ. т. 228-229°C (гексан). Бирикманинг ИҚ-спектрида ютилиш чизиқлари кузатилган 3513, 3447 (ОН), 2930 (NH-амид), 1703 (C=O мураккаб эфир), 1680 (C=O амид), 1587, 1524, 1443 (C=C ароматик халқа) и 1271, 1099  $\text{cm}^{-1}$  (-O-C оддий эфир). 13 нинг ПМР-спектрида N-этил, N-ацетоксил, учта метоксил гуруҳ ва ацетилантранил кислотаси қолдиғининг тўртта ароматик протонлари кўринади. Ацетилантранил кислотасининг NH-гуруҳ сигналлари 10.96 м.у.да кенгайган бир протонли синглет ҳолида намоён бўлади.

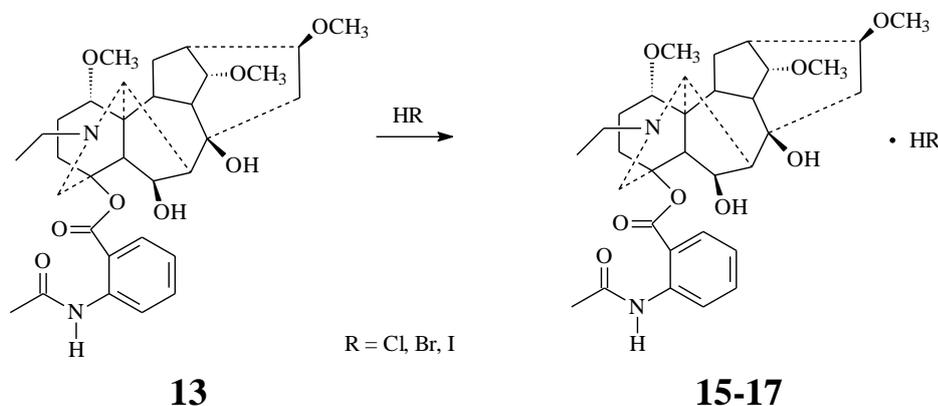
б-Кетоартекорин – кристалл бирикма (14), таркиби  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$  ва суюқ. т. 212–213°C (гексан). 14 бирикманинг ИҚ-спектрида 3507, 3316 (ОН), 2923 (NH-амид), 1743 (C=O бешаъзоли цикл), 1701 (C=O мураккаб эфир), 1684 (C=O амид), 1589, 1526, 1448 (C=C ароматик халқа) ва 1266, 1088  $\text{cm}^{-1}$  (-O-C оддий эфир) ютилиш чизиқлари кузатилган. 14 ПМР-спектрида N-этил, N-ацетоксил, учта метоксил гуруҳ ва ацетилантранил кислотаси қолдиғининг тўртта ароматик протонлари кўринади. Ацетилантранил кислотасининг NH-гуруҳ сигналлари 10.71 м.у.да кенгайган бир протонли синглет ҳолида намоён бўлади. Дитерпеноид алкалоид 14 ва артекорин 13 ИҚ- ва ПМР-спектрлари солиштирилма таҳлили уларни яқинлигини кўрсатди. 14 асоснинг ИҚ-спектрида беш аъзоли халқадаги карбонил гуруҳнинг (1743  $\text{cm}^{-1}$ ) ютилиш чизиқларини мавжудлиги ҳамда ПМР-спектрда иккиламчи гидроксил гуруҳ сигналининг йўқлиги ажратиб олинган алкалоид 14 б-кетоартекорин эканлигини далолатлайди.



ИҚ-спектр (KBr): 3399  $\text{cm}^{-1}$  (ОН), 2800-3000 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{N}^+$ ), 1721, 1688 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1680 ( $-\text{CO}-\text{NH}-$ ), 1620, 1589, 1526, 1456 (ароматик ҳалқа), 1150, 1116, 1088 ( $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ).

2. Артекорин бромгидрат (**16**) таркиби  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HBr}$ .

ИҚ-спектр (KBr): 3395  $\text{cm}^{-1}$  (ОН), 2800-3000 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{N}^+$ ), 1718 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1619, 1540, 1491, 1458 (ароматик ҳалқа), 1150, 1087 ( $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ).



1 чизма. Артекорин галогенгидратларини олиш

3. Артекорин йодгидрат (**17**) таркиб  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HI}$ .

Ҳисобланган: I = 17.84%, аниқланган: I = 17.11%.

Олинган галогенгидратлар сувда осон эрийди.

3. *Artemisia leucotricha* Krasch. ex Ladygina ўсимлигининг кимёвий таркибини аниқлаш.

Оқ тукли шувокнинг (*A. leucotricha* Krasch. ex Ladygina) хлороформли экстракти хроматография қилинганда ушбу турдан қуйидаги маълум бирикмалар биринчи марта ажратиб олинган ва идентификация қилинган: герболид А (**11**) ва герболид В (**12**) 2та сесквитерпен лактонлари, 4та тритерпеноид:  $\beta$ -амирин ацетати (**5**),  $\beta$ -амирин (**18**),  $\beta$ -ситостерин (**6**) ва стигмастерин (**7**), 3 флавоноид: 5-гидрокси-3,6,7,4'-тетраметоксифлавоон (**8**), 5-гидрокси-3,6,7,3',4'-пентаметоксифлавоон (артеметин) (**9**), 5,7-дигидрокси-6,3',4'-триметоксифлавоон (эупатилин) (**19**). Бирикмалар идентификацияси уларнинг УБ-, ИҚ-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектр маълумотлари ва уларни адабиётларда келтирилган маълумотлар билан солиштириш орқали амалга оширилган.

Шу билан бирга иккита янги терпеноид: 9 $\beta$ -гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарин (**20**) ва 2,3-диметокси-2(6)-окси-2,4,6-триен-4-аль (**21**), ажратиб олинган ва уларнинг тузилиши аниқланган.

9 $\beta$ -Гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарин янги сесквитерпен лак-тонининг тузилишини аниқлаш. 9 $\beta$ -Гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарин – рангсиз кристалл бирикма (**20**), таркиби  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ , суюқ.т. 201-202 $^{\circ}\text{C}$  (этанол). ИҚ-спектр: 3288 ва 3277  $\text{cm}^{-1}$  (эркин ва бирлашган ОН), 1784  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -лактоннинг  $\text{C}=\text{O}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ). Лактон масс-спектрида, молекуляр ион  $m/z$  266  $[\text{M}]^+$ , чўққиси билан

биргаликда иккита сув молекуласи ва битта метил гуруҳнинг узилиши билан белгиланган  $m/z$  248  $[M - H_2O]^+$  (58), 233  $[248 - CH_3]^+$  (8), 230  $[248 - H_2O]^+$  (10) ион чўққилари ҳамда эвдесман қаторидаги сесквитерпен лактонларни электрон зарба билан парчаланиш учун ҳос бўлган ион чўққилари аниқланган.

$CD_3OD$  эритувчисида олинган  $^1H$  ЯМР спектрда иккита учламчи метил гуруҳнинг сигналлари 0.92 (3H, с) ва 1.71 (3H, кенгайган с), иккиламчи метил гуруҳнинг сигналлари эса 1.10 (3H, д,  $J = 6.8$ ), олефин протонининг сигнали 5.29 (1H, кенгайган с), лактон протон сигнал 4.00 м.у.да (1H, кенгайган кв,  $J = 9.9$ ; 11.5), иккита гемгидроксил протонлари сигналлари 3.81 (1H, кенгайган кв,  $J = 4.6$ ; 10.5) ва 3.88 м.у.да (1H, кв,  $J = 6.6$ ; 9.7) аниқланган.

Келтирилган маълумотларга асосан **20** бирикма тузилиши 1,9β-дигидрокси-3,4-ен-5,7α,6,11β(H)-эвдесм-6,12-олид эканлиги исботланди.

9β-гидрокси-11β(H),13-дигидро-сантамарин тузилиши РТТ усули ёрдамида тасдиқланди (4-расм).

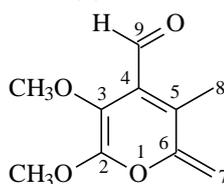


4-расм. РТТ маълумотлари асосида **20** бирикманинг фазовий тузилиши

*Янги монотерпеноид альдегид тузилиши.* Янги монотерпен альдегид (**21**) суюқ. т. 77-78°C (гексан) таркиби  $C_{10}H_{12}O_4$ ,  $M^+$  196. УБ-спектрида ( $C_2H_5OH$ ) 210 нм ( $lg \epsilon$  64), 225 ( $lg \epsilon$  53) и 287 ( $lg \epsilon$  66) ютилиш максимумлари кузатилади.

ИК спектрда  $3092 \text{ см}^{-1}$ , ( $-OCH_3$  гуруҳ билан водород боғи орқали боғланган альдегиднинг вал. С-Н) ютилиш чизиғи, кенгайган интенсив чизиқлар  $1700-1520 \text{ см}^{-1}$  ( $C=O$  ва  $C=C$ ), 1222, 1206 ва  $1273 \text{ см}^{-1}$  ( $C-O-C$ ) чизиқлари кузатилган. Масс-спектрда  $m/z$  196  $[M]^+$ , 181  $[M - CH_3]^+$  (100%), 178  $[M - H_2O]^+$  (4), 167  $[M - CHO]^+$  (2), 166  $[M - CH_2O]^+$  (10), 153  $[181 - CO]^+$  (1), 151  $[181 - CH_2O]^+$  (2), 138  $[166 - CO]^+$  (8), 135  $[166 - OCH_3]^+$  (1.5), 125  $[153 - CO]^+$  (1), 123  $[151 - CO]^+$  (5) ион чўққилари мавжуд.

$CCl_4/C_6D_6 + DMSO-d_6$  да олинган  $^1H$  ЯМР спектрда метил гуруҳнинг протонлари сигналлари 2.5 м.у. да (3H, с), иккита метоксил гуруҳнинг протонлари 3.73 (3H, с) ва 3.78 м.у.да (3H, с), экзометилен протонлар 5.87 м.у. да (1H, д,  $J = 2.2$  Гц) ва 5.93 м.у.да (1H, д,  $J = 2.6$  Гц), ҳамда альдегид протонлари 13.78 м.у.да (1H, с) кузатилади.



**21**

Кўрсатиб ўтилган спектрал маълумотларга асосан ажратиб олинган янги бирикма тузилиши 2,3-диметокси-2(6)-окси-5-метил-2,4,6-триен-9-аль эканлиги исботланди.

#### 4. *Artemisia tenuisecta* Nevski кимёвий таркибини тадқиқ қилиш.

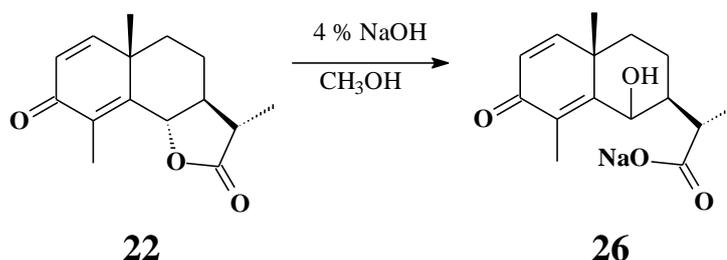
Колонкали хроматография усули ёрдамида илк бор  $\beta$ -ситостерин (6) тритерпеноиди,  $\alpha$ -сантонин (22) лактони ва 4 та флавоноид ажратиб олинган ва уларнинг тузилиши спектрал хусусиятлари ҳамда уларнинг адабиётларда келтирилган маълумотлар билан таққосланиб эупатилин (19), 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавонон (23), 5,7-дигидрокси-6,4'-диметоксифлавонон (пектолинаригенин) (24) ва 5,6,7-тригидрокси-4'-метоксифлавонон (динатин) (25) эканлиги аниқланди.

*Artemisia tenuisecta* ўсимлигининг ер устки қисмининг бошқа иккиламчи метаболитлари хромато-масс-спектрометрик таҳлил усули ёрдамида аниқланган.

$\alpha$ -Сантониннинг сувда эрувчан тузини олиш. Ипак қурти ядроли полиэдроз вирусига қарши фаоллигини аниқлаш учун сесквитерпен лактони  $\alpha$ -сантониннинг ишқорий гидролизи маҳсулоти олинди.

$\alpha$ -Сантонин гидролизи оксикислота тузи ҳосил бўлиши билан боради.

$\alpha$ -Сантонин  $\gamma$ -лактонли ҳалқасининг гидролизи тўлиқ амалга ошади.



2 чизма.  $\alpha$ -Сантониннинг натрийли тузини олиш

*Сантониннинг натрийли тузи (26)*: ИҚ-спектр (КВг): 3303  $\text{cm}^{-1}$  (водород боғлар билан боғланган OH); 1630 (OH); 1550-1630, 1384 ( $\text{COO}^-$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.12 (3H, д,  $J = 7.5$ , H-13), 1.22 (3H, с, H-14), 1.93 (3H, уш. с, H-15), 2.63 (1H, т,  $J = 7.5$ ; 7.5, H-7), 5.15 (1H, дд,  $J = 1.3$ ; 11, H-6), 6.08 (1H, д,  $J = 10$ , H-1), 6.85 (1H, д,  $J = 10$ , H-2).

*A. tenuisecta* моно- ва сесквитерпеноидларини хромато ва масс-спектрал тадқиқоти. Иккиламчи метаболитларни ажратиб олиш учун қуруқ, майдаланган ўсимлик хом-ашёси ҳар бири 12 соат давом этган тўрт марта 1:5 нисбатда 96% қиздирилган этанол билан экстракция қилинди. умумлаштирилган экстрактлар 1.5 литргача қуюлтирилди ва қиздирилган сув билан жадал тарзда қайта ишланди.

Тушган чўкма филтрланди ва филтрат тўрт марта хлороформ билан экстракция қилиб олинди. Экстракт қуритилган ва олинган экстрактив

бирикмаларнинг хлороформли йиғиндиси КСК силикагелли колонкага 1:2 нисбатда жойлаштирилиб, бензин ва бензол билан фракцияларга бўлинган.

Фракциялар детектор сифатида Agilent 5975C inert MSD квадруполли масс-спектрометр билан жиҳозланган Agilent 7890A GC газли хроматографда таҳлил қилинди. Компонентлар аралашмаси кварцли капиллярли колонкада (HP-5MS (30м×250µм×0.25µм)). Ҳарорат режими: 50°C (2 мин) - 10°C/мин 200°C гача (6 мин) - 15°C/мин 290°C гача (15 мин). Кирилган намуна миқдори 1 µl (гексан, бензол), ҳаракатчан фаза оқим тезлиги 1.3 мл/мин. Компонентлар масс-спектрал W8N05ST.L ва NIST08 электрон кутубхонаси маълумотлари билан ҳамда бирикмаларнинг тутилиш солиштириш индексларини билан солиштирилиш йўли идентификацияланди.

Бензинли фракциянинг асосий компонентлари: филифолид А (10,0%), камфора (9,07%), *транс*-хризантем кислотаси (6,36%), γ-винил-γ-валеролактон (5,13%), 1,8-цинеол (4,93%), α-изофорон (4,23%), спатуленол (2,83%), β-изопроненил-4,8α-диметил-3,5,6,7,8,8α-гексагидро-2(1H)-нафтале-нон (2,71%). Жами 36 бирикма (76,13%) идентификация қилинган.

Бензолли фракция 5,5-диметил-2(5H)-фуранон (18,9%), филифолид А (16,9%), β-изопроненил-4,8α-диметил-3,5,6,7,8,8α-гексагидро-2(1H)-нафтале-нон (8,57%), γ-винил-γ-валеролактон (8,44%), камфора (6,53%), 1,8-цинеол (5,75%), *транс*-хризантемовая кислота (5,66%), спатуленол (4,24%), (+)-δ-кадинен (3,18%), α-изофорон (2,91%), карвакрол метил эфирларига (2,64%) бой. Жами 15 бирикма (89,68%) идентификация қилинган.

Шундай қилиб, *A. tenuisecta* экстрактида биринчи марта 36 бирикма идентификация қилиниб улардан 30 та терпеноид табиатига эга. Идентификация қилинган барча бирикмалар (1,8-цинеола, камфоры) *Artemisia tenuisecta* ер устки қисмида биринчи марта аниқланган.

##### 5. *Ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик фаолликлари*

*Сесквитерпен лактон α-сантониннинг ишқорий гидролизи маҳсулоти ва унинг вирусларга қарши фаоллиги.* α-Сантонин натрийли тузи эритмаси ядорли полиэдроз латент вируси билан зарарлантирилган ипак қурти тухумларида синалган. Олинган маълумотларга асосан α-сантонин натрийли тузи сувли эритмалари билан ишлов берилган тухумларнинг ривожланиши 69.3-72.9%, назорат гуруҳида– 56.6%. Яшаб қолиш имкони 12.7-16.3% га ошмоқда. Ипак қурти пилласининг ўрта вазни назоратдагига нисбатан 0.09 г кўп бўлиб, бир қурти тухумлардан 2.5 кг ортишига олиб келади, бу 4,35% ташкил этади.

Олиб борилган синовлар сесквитерпен лактон α-сантониннинг ишқорий гидролизи маҳсулотининг ипак қурти тухумларининг ривожланишига ва ядроли полиэдроз билан касалланганда яшаб қолиш имконига ижобий таъсир этганлиги уларни келгусида ипак қурти тухумларини кўпайтириш заводларида профилактик восита сифатида қўллаш имконини яратмоқда.

Шундай қилиб, маҳаллий ўсимлик хом ашё захираларини ҳисобга олган ҳолда, α- сантонин ва унинг сувда эрийдиган тузини олиш учун яхши ишлаб

чиқилган усуллар ва гренаж заводларида эритмалардан фойдаланиш қулайлиги, синовдан ўтказилган маҳсулот ядровий полиэдрозга қарши кураш учун профилактика чораси сифатида амалиётга жорий этилиш имкониятига эга ва бунинг натижасида, ипакчилик саноатида моддий зарарни камайтиришга эришилади.

*Артекорин галогенгидратлари ва уларнинг антиаритмик фаоллиги.* Сичқонларда олиб борилган синовларда артекорин галогенгидратлари венага юборилганда тиббиётда қўлланилаётган аллапининга нисбатан 3.4-3.6 маротаба, қорин соҳасига 3.7-4.0 маротаба қуйи заҳарлик намоён қилган. Ушбу синовларда артекорин галогенгидратлари антиаритмик фаоллиги бўйича аллапининга яқинлигини ( $ЭД_{50}$ ), бироқ қуйи заҳарлилик ҳисобига аллапининдан антиаритмик фаоллиги кенглиги бўйича ( $ЛД_{50}/ЭД_{50}$ ) 2.2-2.8 баробар устун. Артекорин галогенгидратлари учун антиаритмик индекс 265-335, аллапинин учун эса 118 ни ташкил этган. Олиб борилган тадқиқотлар шундан далолат берадики, артекорин галогенгидратлари яққол антиаритмик фаоллик намоён қилган ва тиббиётда антиаритмик восита сифатида қўлланилиши мумкин.

Олинган маълумотлар асосида, Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигидан 2013 йил 19 апрелда № IAP 04685 сонли патенти олинган.

**«*Artemisia* туркуми *Seriphidium* кенжа туркуми ўсимликларининг иккиламчи метаболитлари биологик фаоллиги ҳамда ажратиб олиш ва аниқлаш усуллари»** деб номланган учинчи бобида, бирикмалар ва уларнинг ҳосилаларини идентификация қилиш, биологик фаоллигини аниқлаш усуллари берилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krasch. ex Poljak. и *A. tenuisecta* Nevski ўсимликларининг мажмуавий кимёвий тадқиқотлари олиб борилди, шу жумладан терпеноидлар, кумаринлар ва флавоноидларни ажратиб олиш ва тузилишини тадқиқ қилиш, шунингдек артекорин ва  $\alpha$ -сантонин ҳосилаларининг биологик фаоллиги аниқланди.

2. *Artemisia* тури *Seriphidium* кенжа туркумининг тўрт тури ўсимликлардан 15 та терпеноид хусусиятли бирикмалар ажратиб олинди ва улардан 5 таси янги: 1 та монотерпен альдегиди, 2 та сесквитерпен лактон ва 2 та дитерпеноид алкалоидлар тузилиши исботланди, ҳамда фенол табиатли 7 та фенол бирикма, шу жумладан 1 та кумарин ва 6 та флавоноид ажратиб олинди.

3. *Artemisia* туркумидан (*A. korshinskyi*) сесквитерпен лактонлар билан бирга дитерпеноид алкалоидлар артекорин ва б-кетоартекорин илк бор ажратиб олинган ва уларнинг тузилиши спектрал усуллар ҳамда РТТ билан исботланган.

4. *A. lehmanniana* ўсимлигидан  $1\alpha$ -ацетокси- $11\beta$ (H),13-дигидродугланин,  $\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олид ва  $1\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олид, *A. leucotricha* ўсимлигидан 9 $\beta$ -

гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарин сесквитерпен лактонлари ажратиб олинган ҳамда уларнинг фазовий тузилиши исботланган.

5. Хроматомасс-спектрал анализ усули ёрдамида *A. tenuisecta* ер устки қисми экстрактдан 34 та табиий бирикмалар ажратиб олинди, улардан 30 таси терпеноидлар синфига мансублиги аниқланди.

6. *A. tenuisecta* дан ажратиб олинган  $\alpha$ -сантониннинг сувда эрувчан натрийли тузи ипак қуртининг ядро полиэдрози вирусга қарши фаолликка эга эканлиги аниқланди. Ипак қурти тухумларини  $\alpha$ -сантониннинг натрийли тузи эритмаси билан ишлов берилганда тухумдан чиқувчи қуртларини яшовчанлиги ошиши ва пилланинг массасини битта қутидан 2,5 кг (4,35 % гача), ошишига олиб келади, кейинчалик ипакчилик корхоналарида касалликларнинг олдини олиш мақсадида ишлатиш тавсия этилади.

7. Янги дитерпеноид алкалоиди артекорин галогенгидратларининг биологик фаолликлари текширилганда унинг аритмияга қарши фаоллик намоён қилганлиги ва келажақда амалий тиббиётда аритмияга қарши дори воситаси сифатида фойдаланиш мумкинлиги кўрсатиб берилди.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017. К/В/Т. 37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,  
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**МУХАМАТХАНОВА РИММА ФАИЛЬЕВНА**

**ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ РАСТЕНИЙ РОДА *ARTEMISIA*  
ПОДРОДА *SERIPHIDIUM***

**02.00.10- Биоорганическая химия**

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

**Ташкент – 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.PhD/K55**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ

Автореферат диссертации на трёх языках (русском, узбекском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного Совета ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Арипова Салимахон Фазиловна**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Рахманбердиева Рано Каримовна**  
доктор химических наук

**Абдуллажоновна Нодира Гуломжоновна**  
доктор химических наук

**Ведущая организация:**

**Ташкентский фармацевтический институт**

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном Университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ (Адрес: 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: [asrarov54@mail.ru](mailto:asrarov54@mail.ru)).

Автореферат диссертации разослан: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(реестр протокола рассылки \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 года.).

**Ш.И. Салихов**

Председатель Научного Совета по присуждению  
учёных степеней, д.б.н., академик

**М.И. Асраров**

Ученый секретарь Научного Совета по присуждению  
учёных степеней, д.б.н., профессор

**А.А. Ахунов**

Председатель Научного семинара при Научном Совете  
по присуждению учёных степеней, д.б.н., профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Одним из приоритетных направлений в области фитохимии является химическое исследование растений, продуцирующих два важнейших класса вторичных метаболитов – терпеноиды и фенольные соединения и это направление развивается научными центрами различных стран мира (Европы, Азии, Америки). Так как биологически активные растительные терпеноиды и фенольные соединения могут различным образом воздействовать на человека, животных, микроорганизмы и растения, это послужило основой их широкого практического использования в медицине, ветеринарии, парфюмерии, косметологии и сельском хозяйстве.

Фитохимическими исследованиями установлено, что растения рода *Artemisia* L. (полынь) являются богатыми источниками терпеноидов и фенольных соединений. В полынях терпеноиды, в основном, представлены моно- и сесквитерпеноидами, а фенольные соединения – кумаринами и флавоноидами. В мировом масштабе с точки зрения медицины особый интерес представляют продуцируемые полынями сесквитерпеновые лактоны. Обладая широким спектром биологической активности, они нашли применение в медицине в качестве антигельминтных ( $\alpha$ -сантонин, продуцируемый многими видами полыней), противомаларийных (артемизинин и его производные, источник *A. annua* L.), кардиотонических (тауремизин из *A. taurica*), противоопухолевых (арглабин – *A. glabella*), антиатеросклеротических (леукомизин из *A. leucodes*) препаратов. Производство этих препаратов, действующими веществами которых являются сесквитерпеновые лактоны из растений рода полыней, налажено в Китае, Индии, Вьетнаме, США, Франции, Швейцарии, России, Казахстане и Узбекистане. Это свидетельствует о целесообразности проведения фитохимических исследований растений рода *Artemisia* L.

В нашей стране осуществлены широкомасштабные меры по созданию импортозамещающих природных лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья, по обеспечению населения качественными и доступными лекарственными средствами и в этой сфере достигнуты определенные результаты. В частности, на основе природного дитерпеноидного алкалоида лаппаконитина создан антиаритмический препарат «Аллапинин», которым обеспечиваются нужды Узбекистана и России; на основе распространенных в растениях флавоноидов разработаны такие препараты как «Рутин», «Аскорутин»; на основе сесквитерпеновых лактонов леукомизина и артемизинина созданы препараты «Олигвон» (антиатеросклеротическое действие) и «Артемизинин» (противомаларийное и противоопухолевое действие). В план – мероприятиях по кардинальному усовершенствованию системы управления фармацевтической отрасли указана

задача<sup>1</sup> «организация проведения научно-исследовательских работ для дальнейшего внедрения инновационных технологий в процессы производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники и внесения предложений и локализации производства». Для реализации данных задач важное значение имеют дальнейшее ускорение работ по выделению биологически активных соединений, определению химического состава и разработке лекарственных средств на их основе, создание новых эффективных лекарственных средств из местных сырьевых ресурсов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, поставленных Президентом Республики Узбекистан в Указе от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 июня 2006 года № ПП-416 «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V. «Сельское хозяйство, биотехнология, экология и охрана окружающей среды», VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Род *Artemisia* L. (полынь) – один из крупнейших в семействе *Asteraceae* – филогенетически наиболее подвинутого семейства из класса двудольных цветковых растений *Magnoliopsida* (*Dicotyledones*). В мировой флоре род представлен около 500 видами, из них в Средней Азии произрастает 119 видов, из них в Узбекистане – 81 вид. Фитохимическими исследованиями растений рода *Artemisia* L. мировой флоры занимались ведущие специалисты зарубежных стран F. Bohlmann, C. Zdero, N.H. Fischer, H.D. Fischer, H. Yoshioka, T.A. Geissmann, W. Herz, V. Herout, стран СНГ - К.С. Рыбалко и С.М. Адекенов. В результате исследований ряд соединений из растений этого рода были внедрены в медицинскую практику в качестве противоопухолевых, антималярийных, противогельминтных, кардиотонических, противовоспалительных средств.

Произрастающие в Узбекистане виды полыней (81 вид) по морфологическим признакам разделены на три подрода – *Artemisia* L., *Dracunculus* (Bess.) Rydb. и *Seriphidium* (Bess.) Rouy, которые к настоящему времени остаются малоизученными, особенно полыни подрода *Seriphidium* (Bess.) Rouy. В Узбекистане этот подрод представлен 39 видами, из них исследовано 12 видов. Исследованием химического состава этих видов в Узбекистане занимались Г.П. Сидякин, Ш.З. Касымов, А. Маллабаев, А.В. Тарасов, М.И. Юсупов и И.Д. Шамьянов. В результате было установлено, что полыни в

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью».

мажорных количествах продуцируют биологически активные сесквитерпеновые лактоны.

Исходя из выше изложенного, исследование новых видов полыней является важным и имеет научно - практическое значение.

Исследование химического состава *Artemisia lehmanniana* Bunge (полынь Леманна), *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg. (полынь беловолосистая), *A. korshinskyi* Krasch. ex Poljak. (полынь Коржинского), *A. tenuisecta* Nevski. (полынь тонкорассеченная) впервые представлены в данной работе.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа.** Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных и прикладных проектов плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ ФА-ФЗ-Т044 «Изопреноиды растений и микроорганизмов отечественной флоры: структура, химическая трансформация, биологическая активность» (2007-2012), П-1518 «Поиск и разработка лекарственных препаратов и создание биореактивов на основе терпеноидов, флавоноидов и липидов» (2003-2005), П-1620 «Разработать профилактические мероприятия против эпизоотий особо опасных инфекционных болезней тутового шелкопряда, обеспечивающие повышение качества грены и урожая шелковичных коконов» (2004-2006).

**Целью исследования** является выделение вторичных метаболитов из растений *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krasch. ex Poljak. и *A. tenuisecta* Nevski., определение их химического строения и биологической активности.

**Задачи исследования:**

экстракция и фракционирование надземных частей растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium*;

выделение вторичных метаболитов исследуемых четырёх видов полыней; физико-химическое исследование химической структуры выделенных индивидуальных соединений;

выявление биологической активности полученных соединений.

**Объектами исследования** являются вторичные метаболиты -терпеноиды и фенольные соединения надземных частей растений *Artemisia lehmanniana*, *A. leucotricha*, *A. korshinskyi* и *A. tenuisecta*.

**Предметами исследования** являются физико-химические свойства вторичных метаболитов надземных частей растений, их химическая модификация и биологическая активность.

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

**Научная новизна** состоит в следующем:

выделено из четырёх видов растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium* (*Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krash. ex Poljak. и *A. tenuisecta* Nevski.) 15 терпеноидов, а также 7 веществ, относящихся к классу фенольных соединений;

идентифицированы из 4-х видов растений известные вещества: 1 монотерпеноид, 4 сесквитерпеновых лактона, 5 тритерпеноидов, 6 флавоноидов, 1 кумарин;

выделено пять новых терпеноидов (1 монотерпеновый альдегид, 2 сесквитерпеновых лактона и впервые выделенные из рода *Artemisia* 2 дитерпеноидных алкалоида) и доказано их строение;

определена высокая антиаритмическая и противовирусная активность полученных водорастворимых производных артекорина и  $\alpha$ -сантонина.

#### **Практические результаты исследований заключаются в следующем:**

пять терпеноидных соединений, выделенные из четырёх видов растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium* являются новыми природными соединениями и доказано их химическое строение;

при помощи РСА установлено пространственное строение сесквитерпеновых лактонов 1 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ (H),13-дигидродугланина, 1 $\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олида и 1 $\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6, 11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олида из *A. lehmanniana* и 9 $\beta$ -гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарина из *A. leucotricha*, а также дитерпеноидных алкалоидов артекорина и 6-кетоартекорина из *A. korshinskyi*;

хроматомасс-спектральным анализом экстрактов надземной части растения *A. tenuisecta* впервые идентифицировано 34 соединения, 30 из которых являются терпеноидами;

выявлена антивирусная активность натриевой соли  $\alpha$ -сантонина из *A. tenuisecta* против ядерного полиэдроза грены тутового шелкопряда;

установлена выраженная антиаритмическая активность галогенгидратов артекорина.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается использованием таких современных физико-химических методов анализа, как УФ, ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, хроматографическими методами, непосредственного сравнения с подлинными образцами, а также сравнением параметров выделенных соединений с опубликованными в литературе данными.

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

Научная значимость результатов исследования определяется в выделении новых терпеноидов, в частности сесквитерпеновых лактонов, монотерпенового альдегида и дитерпеноидных алкалоидов, выявлении антиаритмической активности галогенгидратов дитерпеноидного алкалоида артекорина и противовирусной активности натриевой соли  $\alpha$ -сантонина, а также обогащении

химии природных соединений новыми сведениями о фитохимическом составе полыней *Artemisia lehmanniana*, *A. leucotricha*, *A. korshinskyi* и *A. tenuisecta*.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные новые водорастворимые галогенгидраты дитерпеноидного алкалоида артекорина, проявляющая высокую антиаритмическую активность, и натриевая соль сесквитерпенового лактона  $\alpha$ -сантонина, проявляющую противовирусную активность, послужат основой для создания препаратов для применения в медицине и сельском хозяйстве.

**Внедрение результатов исследования.** На основе результатов, полученных при исследовании вторичных метаболитов четырех видов растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium*:

получен патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан по антиаритмической активности галогенгидратов артекорина (19.04.2013, IAP 04685). В результате создаётся возможность использования галогенгидратов дитерпеноидного алкалоида артекорина в медицине в качестве антиаритмического средства;

химическое строение выделенных веществ из растений рода *Artemisia* и результаты их спектральных анализов использованы в зарубежных публикациях при определении строения терпеноидов и фенольных соединений (Natural Product Report, 2001, V. 18, 650-673, ResearchGate, IF 4.69; Natural Product Report, 2006, V. 23, 699-734, ResearchGate, IF 9.46; Natural Product Report, 2012, V. 29, 1334-1366, SciJournal, IF 10.178; Natural Product Report, 2013, V. 30, 1226-1264, SciJournal, IF 10.715). Результаты исследования оказали помощь в установлении структуры выделенных соединений;

выделенный сесквитерпеновый лактон  $\alpha$ -сантонин из *A. tenuisecta* в качестве препарата сравнения по антигельминтной активности использовался в проекте ФА-А11-Т035 «Создание комплексных широкого спектра действия противогельминтного и противолямблиозного препаратов» в 2015-2017 гг. (справка Академии наук Республики Узбекистан 4/1255-231 от 30 января 2018 г). Полученные результаты позволили выявить антигельминтную активность использованных сесквитерпеновых лактонов.

рентгеноструктурные данные шести выделенных соединений зарегистрированы в международной структурной базе данных Великобритании (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>) и им присвоены ID номера TITMAL 679988, ECETOV 1148491, ZERKAK 252386, ZERKEO 916272, ХАТРОУ 249892, ХАТРУЕ 249893. В результате создалась возможность определять пространственное строение и потенциальную фармакологическую активность подобных веществ при использовании электронных программ.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы докладывались и обсуждались на 6 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликована 21 работа, из них 1 патент, 7 статей, в том числе 5 статей – в международном, 1 – в СНГ, 1 – в республиканском журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на доктора философии (PhD).

**Структура и объём диссертации.** Структура диссертации состоит из введения трёх глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 119 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность, цель и задачи темы диссертации, а также характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, изложены теоретическая и практическая значимость, основы внедрения результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Специфика вторичного метаболизма растений рода *Artemisia***» изложены биогенез, классификация природных терпеноидов, структурные особенности, химические и биологические свойства моно-, сесквитерпеноидов и флавоноидов, выделенных из растений рода *Artemisia*.

Вторая глава «**Вторичные метаболиты растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium***» посвящена фитохимическому исследованию 4 видов растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium*, биологической активности полученных производных артекорина и  $\alpha$ -сантонина.

### *1. Химическое исследование *Artemisia lehmanniana* Bunge*

При фитохимическом исследовании полыни Леманна (*A. lehmanniana* Bunge) выделены 3 сесквитерпеновых лактона, один из которых новый; 4 известных тритерпеноида, 1 кумарин и 2 флавоноида.

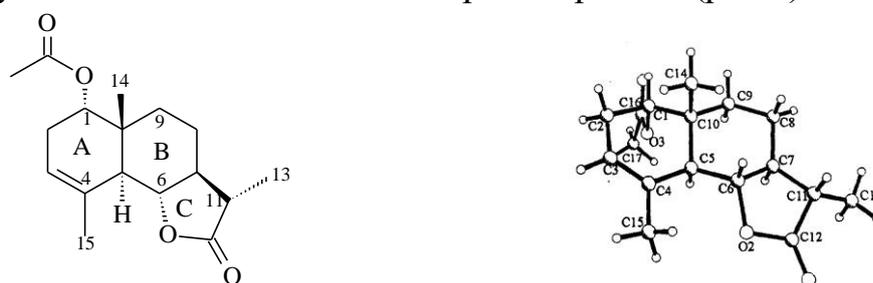
*Строение нового сесквитерпенового лактона 1 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ (H),13-дигидродугланина.* 1 $\alpha$ -Ацетокси-11 $\beta$ (H),13-дигидродугланин – вещество (**1**), C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>, т.пл. 114-115°C (этанол). В ИК-спектре лактона (**1**) имеются полосы следующие поглощения: 1773 см<sup>-1</sup> (C=O  $\gamma$ -лактона), 1732, 1243 см<sup>-1</sup> (C=O сложного эфира), 1645 см<sup>-1</sup> (C=C). В масс-спектре обнаруживаются пики ионов с  $m/z$  292 [M]<sup>+</sup> (-), 232 [M – 60]<sup>+</sup> (100%), 217 [232 – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (34), обусловленные выбросом одной молекулы уксусной кислоты и метильной группы, а также осколки, характерные для распада сесквитерпеновых лактонов эвдесманового ряда под электронным ударом.

В спектре <sup>1</sup>H ЯМР ( $\delta$ , м.д., CDCl<sub>3</sub>): наблюдаются сигналы двух третичных метильных групп при 0.86 (3H, с) и 1.79 (3H, с), вторичной метильной группы

при 1.16 (3H, д,  $J = 7.2$ ) и ацетильной группы при 2.01 (3H, с), а сигналы лактонного при 3.88 (1H, дд,  $J = 9.5; 11.5$ ), гемацильного при 4.56 (1H, ддд,  $J = 1.1; 2.3; 4.8$ ) и олефинового при 5.22 (1H, дддд,  $J = 1.1; 1.4; 2.8; 5.3$ ) протонов.

На основании вышеприведенных спектральных характеристик для выделенного лактона предложено строение **1**.

Для однозначного установления строения проведены рентгеноструктурные исследования (РСА). Эвдесмановое ядро состоит из *A/B*-, *B/C*-*транс*-сочлененных циклов. Циклогексеновое кольцо *A* принимает редко встречающуюся, но характерную для эвдесманолоидов с двойной  $C3=C4$ , конформацию  $10\beta$ -софы. Циклогексановое кольцо *B* находится в традиционной форме кресла. Лактонное кольцо (*6,7-транс*) принимает форму  $7\alpha$ -конверта. *O*-Ацетильная группа в положении  $C1$   $\alpha$ -аксиально расположены. Метильная группа в лактонном кольце  $\alpha$ -ориентирована (рис.1).



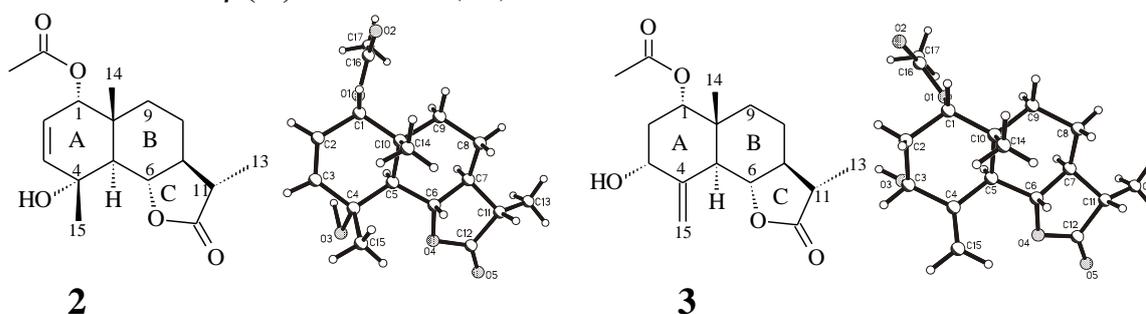
**1**

Рисунок 1. Пространственное строение молекулы **1** по данным РСА

Таким образом, выделенный эвдесманолоид имеет строение  $1\alpha$ -ацетокси-3,4-ен-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-6,12-олида.

Пространственное строение  $1\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олида и  $1\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олида. Методом рентгеноструктурного анализа впервые установлено пространственное строение выделенных известных эвдесманолоидов  $1\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олида (**2**),  $1\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олида (**3**) (рис. 2).

Эвдесманолоиду **2** соответствует структура  $1\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олида, а эвдесманолоиду **3** –  $1\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-4(15)-ен-6,12-олида.



**2**

**3**

Рисунок 2. Пространственное строение молекул **2** и **3** по данным РСА

*Тритерпеноиды полыни Леманна.* Наряду с сесквитерпеновыми лактонами нами впервые были выделены известные тритерпеноиды:  $\alpha$ -амирин (4), ацетат  $\beta$ -амирина (5),  $\beta$ -ситостерин (6), стигмастерин (7).

Идентификация тритерпеноидов проведена по данным  $^1\text{H}$  ЯМР, ИК-спектров и непосредственным сравнением с заведомым образцом и с литературными данными.

*Фенольные соединения полыни Леманна.* Из полыни Леманна впервые выделены два известных флавоноида: 5-гидрокси-3,6,7,4'-тетраметокси-флаван (8) и 5-гидрокси-3,6,7,3',4'-пентаметоксифлаван (артеметин) (9), а также кумарин изофраксидин (10).

Идентификация проведена на основании данных УФ, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектров и сравнением их с литературными.

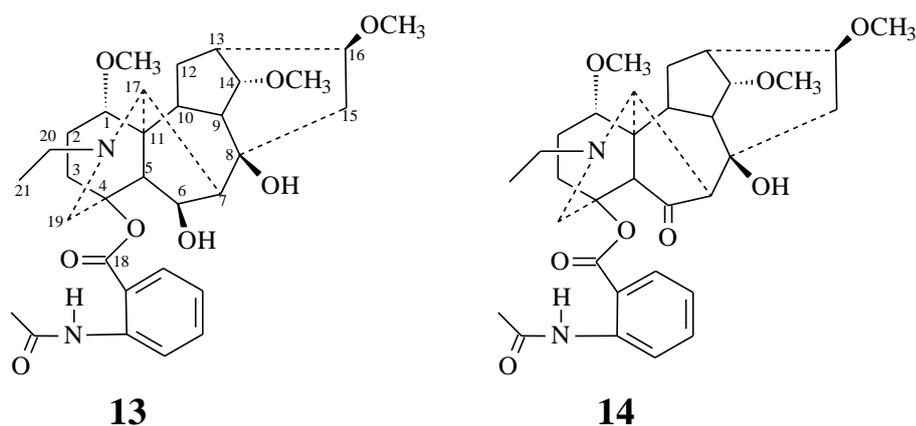
## *2. Химическое исследование Artemisia korshinskyi Krash. ex Poljak.*

Из надземной части полыни Коржинского впервые были выделены два известных сесквитерпеновых лактона герболиды А (11) и В (12), идентифицированные на основании их спектральных характеристик (ИК, ЯМР) и сопоставлением их с литературными, а также новые дитерпеноидные алкалоиды артекорин (13) и 6-кетоартекорин (14), для которых установлено строение.

*Строение дитерпеноидных алкалоидов артекорина и 6-кето-артекорина.* Артекорин – кристаллическое соединение (13) состава  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$  и т. пл. 228–229°C (гексан). В ИК-спектре 13 имеются полосы поглощения 3513, 3447 (ОН), 2930 (NH-амид), 1703 (C=O сложного эфира), 1680 (C=O амида), 1587, 1524, 1443 (C=C ароматического кольца) и 1271, 1099  $\text{cm}^{-1}$  (-O-C простых эфиров). В ПМР-спектре 13 обнаруживаются сигналы N-этильной, N-ацетоксильной, трех метоксильных групп и четырех ароматических протонов остатка ацетилантраниловой кислоты. Сигнал NH-группы ацетилантраниловой кислоты проявляется при 10.96 м.д. в виде уширенного однопротонного синглета.

6-Кетоартекорин – кристаллическое соединение (14) состава  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$  и с т. пл. 212–213°C (гексан). В ИК-спектре 14 имеются полосы поглощения 3507, 3316 (ОН), 2923 (NH-амид), 1743 (C=O пятичленного цикла), 1701 (C=O сложного эфира), 1684 (C=O амида), 1589, 1526, 1448 (C=C ароматического кольца) и 1266, 1088  $\text{cm}^{-1}$  (-O-C простых эфиров). В ПМР-спектре 14 обнаруживаются сигналы N-этильной, N-ацетоксильной, трех метоксильных групп и четырех ароматических протонов остатка ацетилантраниловой кислоты. Сигнал NH-группы ацетилантраниловой кислоты проявляется при 10.71 м.д. в виде уширенного однопротонного синглета. Сопоставительный анализ ИК- и ПМР-спектров дитерпеноидных алкалоидов 14 и артекорина 13 показывает, что и они очень близки. Наличие в ИК-спектре основания 14 полосы поглощения карбонильной группы в пятичленном цикле (1743  $\text{cm}^{-1}$ ) и отсутствие в ПМР-спектре сигнала вторичной гидроксильной группы говорит о

том, что выделенный дитерпеноидный алкалоид **14** является 6-кетоартекоринном.



Для однозначного установления строения артекорина (**13**) и 6-кетоартекорина (**14**) был проведен РСА. Строение **14** и артекорина **13** на основе данных РСА в одинаковой проекции представлено на рисунке 3.

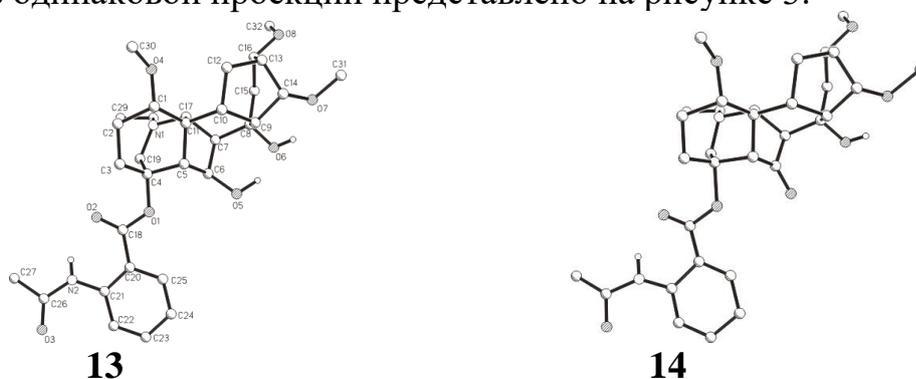


Рисунок 3. Пространственное строение артекорина и 6-кетоартекорина (показаны только атомы Н, образующие внутримолекулярные Н-связи)

Таким образом, новые дитерпеноидные алкалоиды артекорин (**13**) и 6-кетоартекорин (**14**) имеют строение  $1\alpha,14\alpha,16\beta$ -триметокси-4 $\beta$ -N-ацетилантроилокси-6 $\beta,8\beta$ -дигидрокси-N-этилаконитана и  $1\alpha,14\alpha,16\beta$ -триметокси-4 $\beta$ -N-ацетилантроилокси-6-кето-8 $\beta$ -гидрокси-N-этилаконитана, соответственно.

*Получение галогенгидратов артекорина.* 0.5 г артекорина растворяли при нагревании ( $\sim 50^\circ\text{C}$ ) в 5 мл метанола. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Затем при перемешивании добавляли 5% метанольный раствор хлористоводородной кислоты до pH 4-5 и оставляли на сутки при комнатной температуре. Далее растворитель упаривали в вакуум-выпарном аппарате и в остатке получали галогенгидраты артекорина (**15-17**) по схеме 1.

Свойства производных:

1. Гидрохлорид артекорина (**15**) имеет состав  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$ . Вычислено: Cl = 5.72%, найдено: Cl = 5.23%.

ИК-спектр (KBr): 3399  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2800-3000 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{N}^+$ ), 1721, 1688 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1680 ( $-\text{CO}-\text{NH}-$ ), 1620, 1589, 1526, 1456 (ароматического кольца), 1150, 1116, 1088 ( $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ).

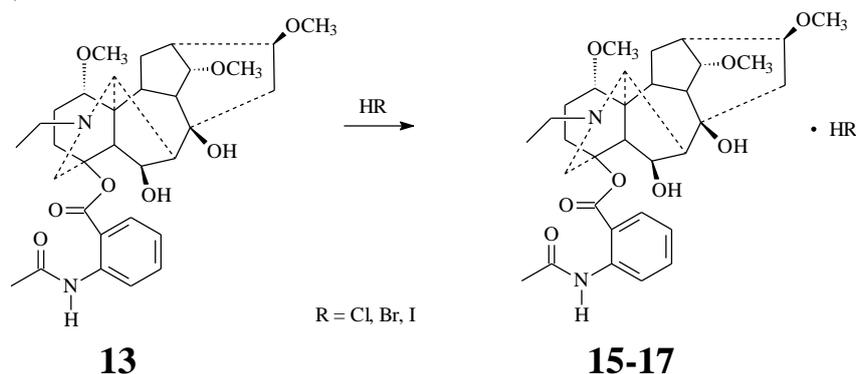


Схема 1. Получение галогенгидратов артекорина

2. Бромгидрат артекорина (**16**) имеет состав  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HBr}$ .

ИК-спектр (KBr): 3395  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2800-3000 ( $\text{NH}^+$ ,  $\text{N}^+$ ), 1718 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1619, 1540, 1491, 1458 (ароматического кольца), 1150, 1087 ( $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ).

3. Йодгидрат артекорина (**17**) имеет состав  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HI}$ . Вычислено: I = 17.84%, найдено: I = 17.11%.

Полученные галогенгидраты легко растворимы в воде.

### 3. Химическое исследование *Artemisia leucotricha* Krasch. ex Ladygina

При хроматографическом разделении хлороформного экстракта полыни беловолосистой (*A. leucotricha* Krasch. ex Ladygina) впервые из данного вида выделены и идентифицированы следующие известные соединения: 2 сесквитерпеновых лактона герболиды А (**11**) и В (**12**), 4 тритерпеноида: ацетат  $\beta$ -амирина (**5**),  $\beta$ -амирин (**18**),  $\beta$ -ситостерин (**6**) и стигмастерин (**7**), 3 флавоноида: 5-гидрокси-3,6,7,4'-тетраметоксифлавоон (**8**), 5-гидрокси-3,6,7,3',4'-пентаметоксифлавоон (артеметин) (**9**), 5,7-дигидрокси-6,3',4'-триметокси-флавоон (эупатилин) (**19**). Идентификация соединений проведена на основании данных УФ, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектров и сравнением их с таковыми, описанными в литературе. Также выделены два новых терпеноида  $9\beta$ -гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарин (**20**) и 2,3-диметокси-2(6)-окси-2,4,6-триен-4-аль (**21**), для которых установлено строение.

*Строение нового сесквитерпенового лактона 9 $\beta$ -гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарина.*  $9\beta$ -Гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарин – бесцветное кристаллическое соединение (**20**) состава  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$  с т.пл. 201-202 $^\circ\text{C}$  (этанол). ИК-спектр: 3288 и 3277  $\text{cm}^{-1}$  (свободная и ассоциированная OH), 1784  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$   $\gamma$ -лактона), 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ). В масс-спектре лактона, наряду с пиком молекулярного иона с  $m/z$  266  $[\text{M}]^+$  (22%), обнаруживаются пики ионов с  $m/z$  248  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$  (58), 233  $[248 - \text{CH}_3]^+$  (8), 230  $[248 - \text{H}_2\text{O}]^+$  (10), обусловленные выбросом двух молекул воды и одной метильной группы, а также осколки,

характерные для распада под электронным ударом сесквитерпеновых лактонов эвдесманового ряда.

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) наблюдаются сигналы двух третичных метильных групп при 0.92 (3H, с) и при 1.71 м.д. (3H, расщепленный с), вторичной метильной группы при 1.10 м.д. (3H, д,  $J = 6.8$ ), олефинового протона при 5.29 м.д. (1H, расщепленный с), лактонного протона при 4.00 м.д. (1H, расщепленный кв,  $J = 9.9$ ; 11.5), двух гемгидроксильных протонов при 3.81 (1H, расщепленный кв,  $J = 4.6$ ; 10.5) и 3.88 м.д. (1H, кв,  $J = 6.6$ ; 9.7).

Согласно вышеприведенным данным **20** имеет строение 1,9 $\beta$ -дигидрокси-3,4-ен-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-6,12-олида.

Пространственное строение 9 $\beta$ -гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантама-рина однозначно подтверждено методом РСА (рис. 4).

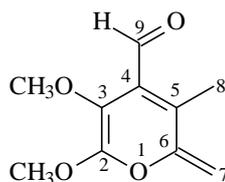


Рисунок 4. Пространственное строение молекулы **20** по данным РСА

*Строение нового монотерпенового альдегида.* Новый монотерпеновый альдегид (**21**) с т.пл. 77-78 $^\circ\text{C}$  (гексан) состава  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ,  $M^+$  196. В УФ спектре ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) соединения имеются максимумы поглощения при 210 нм ( $\lg \epsilon$  64), 225 ( $\lg \epsilon$  53) и 287 ( $\lg \epsilon$  66).

ИК спектр показывает полосы поглощения при 3092  $\text{cm}^{-1}$ , (вал. С-Н альдегида, связанной водородной связью с  $-\text{OCH}_3$  группы), уширенную интенсивную полосу в области 1700-1520  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{C}$ ), полосы 1222, 1206 и 1273  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). В масс-спектре наблюдаются пики ионов с  $m/z$  196 [ $M$ ] $^+$  (33), 181 [ $M - \text{CH}_3$ ] $^+$  (100%), 178 [ $M - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  (4), 167 [ $M - \text{CHO}$ ] $^+$  (2), 166 [ $M - \text{CH}_2\text{O}$ ] $^+$  (10), 153 [ $181 - \text{CO}$ ] $^+$  (1), 151 [ $181 - \text{CH}_2\text{O}$ ] $^+$  (2), 138 [ $166 - \text{CO}$ ] $^+$  (8), 135 [ $166 - \text{OCH}_3$ ] $^+$  (1.5), 125 [ $153 - \text{CO}$ ] $^+$  (1), 123 [ $151 - \text{CO}$ ] $^+$  (5).

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре, снятом в  $\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{D}_6 + \text{DMSO}-d_6$ , наблюдаются сигналы протонов метильной группы при 2.49 м.д.(3H, с), протонов двух метоксильных групп при 3.73 (3H, с) и 3.78 м.д. (3H, с), экзометиленовых протонов при 5.87 м.д. (1H, д,  $J = 2.2$  Гц) и 5.93 м.д. (1H, д,  $J = 2.6$  Гц), а также альдегидного протона при 13.78 м.д. (1H, с)



**21**

Согласно вышеизложенным спектральным характеристикам выделенному новому веществу предложено строение 2,3-диметокси-2(6)-окси-5-метил-2,4,6-триен-9-аль.

#### 4. Химическое исследование *Artemisia tenuisecta* Nevski

Методом колоночной хроматографии были выделены тритерпеноид  $\beta$ -ситостерин (6), лактон  $\alpha$ -сантонин (22) и впервые 4 флавоноида, которые на основании спектральных характеристик и сопоставлением их с таковыми, описанными в литературе. Флавоноиды идентифицировали как эупатилин (19), 5-гидрокси-7,4'-диметоксифлавоон (23), 5,7-дигидрокси-6,4'-диметокси-флавоон (пектолинаригенин) (24) и 5,6,7-тригидрокси-4'-метоксифлавоон (динатин) (25).

Другие вторичные метаболиты надземной части полыни тонкорассеченной исследованы методом хромато-масс-спектрометрического анализа.

*Получение водорастворимой соли  $\alpha$ -сантонина.* Был получен продукт щелочного гидролиза сесквитерпенового лактона  $\alpha$ -сантонина для определения его противовирусной активности по отношению к латентному вирусу ядерного полиэдроза тутового шелкопряда.

Гидролиз  $\alpha$ -сантонина протекает с образованием соли оксикислоты. Щелочной гидролиз  $\gamma$ -лактонного цикла  $\alpha$ -сантонина проходит полностью.

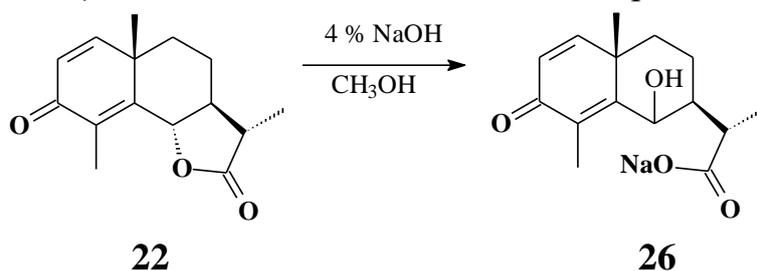


Схема 2. Получение натриевой соли  $\alpha$ -сантонина

*Натриевая соль  $\alpha$ -сантонина (26):* ИК-спектр (KBr): 3303  $cm^{-1}$  (связанная водородными связями OH); 1630 (OH); 1550-1630, 1384 (COO<sup>-</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (100 МГц, D<sub>2</sub>O): 1.12 (3H, д, J=7.5, H-13), 1.22 (3H, с, H-14), 1.93 (3H, уш. с, H-15), 2.63 (1H, т, J = 7.5; 7.5, H-7), 5.15 (1H, дд, J = 1.3; 11, H-6), 6.08 (1H, д, J = 10, H-1), 6.85 (1H, д, J = 10, H-2).

*Хромато-масс-спектральное исследование моно- и сесквитерпеноидов полыни тонкорассеченной.* Для выделения вторичных метаболитов измельченную воздушно-сухую н/ч *A. tenuisecta* четырёхкратно экстрагировали 96%-ным горячим спиртом в соотношении 1:5, время контакта фаз 12 ч. Объединённые экстракты упаривали до объёма 1,5 л и при интенсивном помешивании обрабатывали горячей водой. Выпавший осадок отфильтровывали, затем фильтрат четырёхкратно экстрагировали хлороформом. Экстракт упарили и полученную хлороформную сумму экстрактивных веществ помещали на колонку с силикагелем КСК в

соотношении 1:2 и последовательно до полноты извлечения фракцио-нировали бензином и бензолом.

Фракции анализировали на газовом хроматографе Agilent 7890A GC с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C inert MSD в качестве детектора. Разделение компонентов смеси проводили на кварцевой капиллярной колонке HP-5MS (30м×250μм×0.25μм) в температурном режиме: 50° С (2 мин) - 10°С/мин до 200° С (6 мин) - 15°С/мин до 290° С (15 мин). Объем вносимой пробы 1 μl (гексан, бензол), скорость потока подвижной фазы 1.3 мл/мин. Компоненты идентифицировали на основании сравнения характеристик масс-спектров с данными электронных библиотек W8N05ST.L и NIST08 и сравнения индексов удерживания соединений, определенного по отношению времени удерживания смеси *n*-алканов.

Основными компонентами бензиновой фракции оказались филифолид А (10,0%), камфора (9,07%), *транс*-хризантемовая кислота (6,36%), γ-винил-γ-валеролактон (5,13%), 1,8-цинеол (4,93%), α-изофорон (4,23%), спатуленол (2,83%), б-изопропенил-4,8α-диметил-3,5,6,7,8,8α-гексагидро-2(1H)-нафтале-нон (2,71%). Итого идентифицировано 36 соединений (76,13%). Бензольная фракция богата 5,5-диметил-2(5H)-фураноном (18,9%), филифолидом А (16,9%), б-изопропенил-4,8α-диметил-3,5,6,7,8,8α-гексагидро-2(1H)-нафтале-нон (8,57%), γ-винил-γ-валеролактон (8,44%), камфора (6,53%), 1,8-цинеол (5,75%), *транс*-хризантемовая кислота (5,66%), спатуленол (4,24%), (+)-δ-кадинен (3,18%), α-изофорон (2,91%), метиловый эфир карвакрола (2,64%). Итого идентифицировано 15 соединений (89,68%).

Таким образом, в экстракте полыни тонкорассечённой идентифицировано 36 соединений, из которых 30 терпеноидного характера. Идентифицированные соединения (кроме 1,8-цинеола, камфоры) в надземной части *Artemisia tenuisecta* обнаружены впервые.

##### 5. Биологическая активность выделенных соединений

*Продукт щелочного гидролиза сесквитерпенового лактона α-сантонина и его противовирусная активность.* Водный раствор натриевой соли α-сантонина был подвергнут испытанию на грене тутового шелкопряда, зараженной латентным вирусом ядерного полиэдроза. Как свидетельствуют полученные данные, у гусениц вышедших из грены, обработанной в растворах натриевой соли сесквитерпенового лактона α-сантонина, жизнеспособность была в пределах 69.3-72.9%, в контрольном варианте – 56.6%. Повышение жизнеспособности составило 12.7-16.3%. Средняя масса кокона была выше, чем в контроле на 0.09 г, что приводит к увеличению массы коконов с одной коробки на 2,5 кг, что составляет 4,35%.

Таким образом, с учётом запасов местного растительного сырья, хорошо отработанных методов получения α-сантонина и его водорастворимой соли и простоты использования растворов на гренажных заводах испытанное средство

имеет перспективу внедрения в качестве профилактического средства для борьбы с ядерным полиэдрозом, а следовательно, снижения материального ущерба в отрасли шелководства.

*Галогенгидраты артекорина и их противоаритмическая активность.* В опытах на мышах галогенгидраты артекорина при внутривенном введении в 3.4-3.6 раза, а при внутрибрюшинном введении - в 3.7-4.0 раза менее токсичны, чем применяемый в медицинской практике аллапинин. Проведенные испытания показали, что галогенгидраты артекорина практически равны аллапинину по противоаритмической активности ( $ЭД_{50}$ ), однако в связи с меньшей токсичностью они в 2.2-2.8 раза превосходят аллапинин по широте антиаритмического действия ( $ЛД_{50}/ЭД_{50}$ ). Антиаритмический индекс для галогенгидратов артекорина составил 265-335, а для аллапинина 118. Результаты проведённых исследований свидетельствуют о том, что галогенгидраты артекорина обладают выраженной противоаритмической активностью и могут найти применение в практической медицине в качестве антиаритмических средств.

По проведенным исследованиям получен патент Республики Узбекистан № IAP 04685, зарегистрированный 19.04.2013 в Агентстве Интеллектуальной Собственности Республики Узбекистан.

В третьей главе «**Методы выделения и определение биологической активности Вторичных метаболитов растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium***» описаны методы выделения, идентификации и определение биологической активности выделенных соединений и их производных.

## ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное химическое исследование *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krasch. ex Poljak. и *A. tenuisecta* Nevski., включающее выделение и установление строения терпеноидов, кумаринов и флавоноидов, а также выявление биологической активности полученных производных артекорина и  $\alpha$ -сантонина.

2. Из четырёх видов растений рода *Artemisia* подрода *Seriphidium* впервые выделено 15 терпеноидов, из которых 5 новые: 1 монотерпеновый альдегид, 2 сесквитерпеновых лактона и 2 дитерпеноидных алкалоида, а также 7 веществ, относящихся к классу фенольных соединений, в том числе 1 кумарин и 6 флавоноидов.

3. Из растений рода *Artemisia* (*A. korshinskyi*) наряду с сесквитерпеновыми лактонами впервые выделены дитерпеноидные алкалоиды артекорин и б-кетоартекорин, и их строение доказано спектральными методами и РСА.

4. Установлено пространственное строение сесквитерпеновых лактонов 1 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ (H),13-дигидродугланина, 1 $\alpha$ -ацетокси-4 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-эвдесм-2,3-ен-6,12-олида и 1 $\alpha$ -ацетокси-3 $\alpha$ -гидрокси-5,7 $\alpha$ ,6, 11 $\beta$ (H)-

эвдесм-4(15)-ен-6,12-олида из *A. lehmanniana*, 9 $\beta$ -гидрокси-11 $\beta$ (H),13-дигидросантамарина из *A. leucotricha*.

5. Хроматомасс-спектральным анализом экстрактов надземной части растения *A. tenuisecta* впервые идентифицировано 34 соединения, из которых 30 относятся к терпеноидам.

6. Выявлена антивирусная активность полученной водорастворимой натриевой соли  $\alpha$ -сантонина из *A. tenuisecta* против ядерного полиэдроза грены тутового шелкопряда. Обработка грены в растворах натриевой соли  $\alpha$ -сантонина повышает жизнеспособность гусениц, вышедших из грены, и приводит к увеличению массы коконов с одной коробки на 2,5 кг (4,35%), и в дальнейшем может быть рекомендована для применения на гренажных заводах в качестве профилактического средства.

7. Установлено, что галогенгидраты нового дитерпеноидного алкалоида артекорина обладают выраженной противоаритмической активностью и, могут найти применение в практической медицине в качестве антиаритмических средств.

**В списке литературы** приведены 170 наименований научных источников, использованных при оформлении диссертации.

**В приложении** диссертации приведены копия патента, актов по биологической активности производных артекорина и  $\alpha$ -сантонина, данные по сесквитерпеновым лактонам и флавоноидам, обнаруженным в растениях рода *Artemisia* за период 2000-2017 гг.



**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc. 27.06.2017. K/B/T. 37.01 AT THE INSTITUTE OF THE BIOORGANIC  
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND  
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**MUKHAMATKHANOVA RIMMA FAIL'EVNA**

**SECONDARY METABOLITES OF SUBGENUS *SERIPHIDIUM*  
OF GENUS *ARTEMISIA***

**02.00.10- Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent – 2018**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.PhD/K55**

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

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

**Scientific supervisor:** **Aripova Salimakhon Fazilovna**  
doctor of sciences in chemistry, professor

**Official opponents:** **Rakhmanberdieva Rano Karimovna**  
doctor of sciences in chemistry  
**Abdullazhonova Nodira Gulomzhonovna**  
doctor of sciences in chemistry

**Leading organisation:** **Tashkent Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2018 year \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83, M. Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (registration number № \_\_\_\_\_). (Address: 100125, Tashkent, 83, M. Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63, e-mail: [asrarov54@mail.ru](mailto:asrarov54@mail.ru)).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2018 .  
(protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2018 .).

**Sh.I.Salikhov**

Chairman of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., academician

**M.I. Asrarov**

Scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., professor

**A.A. Akhunov**

Chairman of scientific seminar under scientific council  
on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of research work** is the isolation of secondary metabolites from plants *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krash. ex Poljak. and *A. tenuisecta* Nevski., determination of their chemical structure and biological activity.

**The objects of the research work** are secondary metabolites (terpenoids and phenolic compounds) of the aboveground parts of plants of *Seriphidium* subgenus, *Artemisia* L. genus species: *Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krash. ex Poljak., and *A. tenuisecta* Nevski. and its biological activities.

### **Scientific novelty of the research work:**

15 terpenoids and 7 substances belonging to the class of phenolic compounds, including 1 coumarin and 6 flavonoids have been isolated from four species of plants of the genus *Artemisia*, subgenus *Seriphidium* (*Artemisia lehmanniana* Bunge, *A. leucotricha* Krasch. ex Ladyg., *A. korshinskyi* Krash. ex Poljak. and *A. tenuisecta* Nevski.) and identified;

known substances (1 monoterpenoid, 4 sesquiterpene lactones, 5 triterpenoids, 6 flavonoids, and 1 coumarin) have been identified;

the structure of five new terpenoids (1 monoterpene aldehyde, 2 sesquiterpene lactones and 2 diterpenoid alkaloids) was established. Alkaloids from the genus *Artemisia* were isolated for the first time;

the high antiviral and antiarrhythmic activity of the obtained water-soluble derivatives of artekorin and  $\alpha$ -santonin has been established.

**Implementation of the results.** Based on the results obtained in the study of secondary metabolites of four species of plants of the genus *Artemisia*, subgenus *Seriphidium*:

the patent for the invention of the Agency of Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan on the antiarrhythmic activity of artekorine halogenhydrates was obtained (19.04.2013, No IAP 04685). As a result, it is possible to use diterpenoid alkaloid artekorin halogenhydrates in medicine as an antiarrhythmic agent;

the chemical structure of the isolated substances from the studied plant species of the genus *Artemisia* and the results of their spectral analyzes were used in foreign publications, including in leading scientific journals (Natural Product Report, 2001, V. 18, 650-673, ResearchGate, IF 4.69; Natural Product Report, 2006, V. 23, 699-734, ResearchGate, IF 9.46; Natural Product Report, 2012, V. 29, 1334-1366, SciJournal, IF 10.178; Natural Product Report, 2013, V. 30, 1226-1264, SciJournal, IF 10.715). The results of the study made it possible to establish the structure of the isolated compounds;

the isolated sesquiterpene lactone  $\alpha$ -santonin from *A. tenuisecta* was used as compare drug in antihelminthic activity studies in Project No. FA-A11-T035 «Creation antihelminthic and antilambliasis preparations of broad spectrum effects»

in 2015-2017 (reference 4 / 1255-231 of January 30, 2018 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan). The obtained results revealed the anthelmintic activity of the used sesquiterpene lactones;

X-ray diffraction data of 6 isolated compounds were deposited and registered in the Cambridge Crystallographic Data Center and they were assigned ID numbers TITMAL 679988, ECETOV 1148491, ZERKAK 252386, ZERKEO 916272, XATPOY 249892, and XATPUE 249893 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>). As a result, it was possible to determine the spatial structure of organic compounds, to identify potential pharmacological activity when using electronic programs.

**The structure and volume of the thesis.** The structure of the dissertation consists of the introduction, three chapters, conclusion, list of references and appendix. The volume of the thesis is 119 pages.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

### Эълон қилинган ишлар рўйхати

#### List of published works

#### I часть (I бўлим, I part)

1. Sham'yanov I. D., Tashkhodzhaev B., Mukhamatkhanova R. F., Antipin M. Yu. 9 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ (H),13-dihydrosantamarine, a new eudesmanolide from *Artemisia leucotricha*. // Chemistry of Natural Compounds, 2000. – Vol. 36, No 3. – P. 284-287. (02.00.00., № 1).

2. Sham'yanov I. D., Tashkhodzhaev B., Mukhamatkhanova R. F., Antipin M. Yu. 1 $\alpha$ -Acetoxy-11 $\beta$ (H),13-dihydroxydouglanin, a new eudesmanolide from *Artemisia lehmanniana*. // Chemistry of Natural Compounds, 2000. – Vol. 36, No 4. – P. 369-372 (02.00.00., № 1).

3. Mukhamatkhanova R. F., Turgunov K. K., Tashkhodzhaev B., Sham'yanov I. D., Saidkhodzhaev A. I. Eudesmanolides from *Artemisia lehmanniana*. Crystall and molecular structures of 1 $\alpha$ -Acetoxy-4 $\alpha$ -hydroxy-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-eudesm-2,3-en-6,12-olide and 1 $\alpha$ -acetoxy-3 $\alpha$ -hydroxy-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-eudesm-4,15-en-6,12-olide. // Chemistry of Natural Compounds, 2004. – Vol. 40, No 6. – P. 557-560. (02.00.00., № 1).

4. Sham'yanov I. D., Tashkhodzhaev B., Mukhamatkhanova R.F., Sultankhodzhaev M. N., Levkovich M. G., Abdullaev N. D., Antipin M. Yu. Sesquiterpene lactones and new diterpenoid alkaloids from *Artemisia korshinskyi* // Chemistry of Natural Compounds, 2012. – Vol. 48, No. 4. – P. 616-621. (02.00.00., № 1).

5. Мухаматханова Р. Ф. Бобакулов Х. М., Шамьянов И. Д., Абдуллаев Н. Д. Монотерпеноиды и другие компоненты *Artemisia tenuisecta* // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн., 2017. № 5(35). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/4771> (дата обращения: 05.05.2017). (02.00.00., № 2).

6. Mukhamatkhanova R. F., Vobakulov Kh. M., Sham'yanov I. D., Abdullaev N. D. Flavonoids of *Artemisia tenuisecta* // Chemistry of Natural Compounds, 2017. – Vol. 53, No 4. – P. 750-751. (02.00.00., № 1).

7. Кашкарова Л.Ф., Шамьянов И.Д., Зияева Я.М., Мухаматханова Р.Ф. О влиянии сесквитерпеновых лактонов на повышение устойчивости тутового шелкопряда к спонтанному ядерному полиэдрузу. // Узбекский биол. журнал. –Ташкент, 2004. –№ 6. – С. 12-16. (03.00.00., № 5).

8. Джахангиров Ф. Н., Режепов Ж., Мухаматханова Р. Ф., Шамьянов И. Д., Султанходжаев М. Н., Садиков А. З. Алкалоид 1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,16 $\beta$ -триметокси-4 $\beta$ -N-ацетилантроил-окси-6 $\beta$ ,8 $\beta$ -дигидрокси-N-этилаконитана и его галогенгидраты, обладающие противоаритмической активностью // Патент РУз № IAP 04685. Зарегистрирован 19.04.2013.

## II часть (II бўлим, II part)

9. Sham'yanov I. D., Mukhamatkhanova R. F., Yuldashev M. P., Abdullaev U. A., Saidkhodzhaev A. I. Phytochemical Research of *Artemisia leucotricha*. // Abst. 4<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Comp. – Turkey, Isparta, June 6-8, 2001. – P. 81.

10. Mukhamatkhanova R. F., Sham'yanov I. D., Khashkarova L. F., Zakirov S. Kh., Kristallovich E. L. Antiviral activity of the alkaline hydrolysis products of some sesquiterpene lactones. // 6<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Comp. – Turkey, Ankara. June 28-29, 2005. – P. 118.

11. Мухаматханова Р. Ф., Кашкарова Л. Ф., Закиров С. Х., Шамьянов И. Д. Противовирусная активность сесквитерпеновых лактонов. // Матер. науч.-практич. конф. «Фан-техника тараққиётида олима аёлларнинг тўтган ўрни». – Ташкент, Узбекистан, декабрь 12-13, 2006. – V қисм. – С. 126-127.

12. Закиров С. Х., Шамьянов И. Д., Мухаматханова Р. Ф. Биологически активные вторичные метаболиты растений рода *Artemisia* и перспективы их практического использования. // VII Всеросс. конф. с международ. участием «Химия и медицина». – Уфа, Россия: «Гилем», апрель 6-8, 2010. – С. 346-347.

13. Mukhamatkhanova R. F., Sham'yanov I. D. Terpenoids and flavonoids of plants of *Artemisia* genus *Seriphidium* (Bess.) subgenus from flora of Central Asia. // 9<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Comp. – Urumqi, Xinjiang, China, Oktober 16-19, 2011. – P. 251.

14. Mukhamatkhanova R. F., Sham'yanov I. D., Zakirov S. Kh., Bobakulov Kh. M., Abdullaev N. D. The flavonoids of *Artemisia leucotricha*, *A. lehmanniana*, and *A. tenuisecta*. // 9<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Comp. – Urumqi, Xinjiang, China, Oktober 16-19, 2011. – P. 281.

15. Sham'yanov I. D., Tashkhodzhaev B., Mukhamatkhanova R. F., Sultankhodzhaev M. N., Levkovich M. G., Abdullaev N. D. Secondary metabolites of *Artemisia korshinskyi*. // 9<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chem. of Nat. Comp. – Urumqi, Xinjiang, China, Oktober 16-19, 2011. – P. 282.

16. Dzhakhangirov F. N., Rezhepov J., Sham'yanov I. D., Mukhamatkhanova R. F., Sultankhodzhaev M. N., Sadikov A. Z., Sagdullaev Sh. Sh. Antiarrhythmic Activity of the New Alkaloid Artekordine // “Current Issues of Nat. Prod. Chem. and Biotech.” – 4<sup>th</sup> Annual Russian-Korean Conference, Novosibirsk, Russia, September, 18-21, 2012. – P. 142.

17. Levkovich M. G., Abdullaev N. D., Sham'yanov I. D., Mukhamatkhanova R. F., Sultankhodzhaev M. N. High resolution NMR spectra of the diterpenoid alkaloid Artekordine // “Current Issues of Nat. Prod. Chem. and Biotech.” – 4<sup>th</sup> Annual Russian-Korean Conference, Novosibirsk, Russia, September, 18-21, 2012. – P. 143.

18. Мухаматханова Р. Ф., Шамьянов И. Д., Закиров С. Х. Определение количественного содержания  $\alpha$ - и  $\beta$ -сантионинов в экстракте *Artemisia tenuisecta*

методом ВЭЖХ // «Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари» - IV Республика илмий-амалий анжуманинг илмий мақолалари тўплами. – Термиз, Ўзбекистон: Термиз Давлат Университети. – Термиз, май 1-3, 2014 й. – I қисм. – 261-262 б.

19. Шамьянов И. Д., Мухаматханова Р. Ф., Закиров С. Х., Бешко Н. Ю., Рахимова Т. Сесквитерпеновые лактоны в биохимической систематике подрода *Seriphidium* рода *Artemisia* L. // Матер. Респуб. конф. «Биоразнообразие, сохранение и рациональное использование генофонда растений и животных», посвящ. 80-летию проф. У.П. Пратова. – Ташкент, 9-10 сентября, 2014. – С. 87-90.

20. Шамьянов И. Д., Мухаматханова Р. Ф., Рахимова Т. Специфика вторичного метаболизма полынных Кзылкума. Экологические и прикладные аспекты. // Сб. трудов Респуб. науч. конф. «Биологические и структурно-функциональные основы изучения и сохранения биоразнообразия Узбекистана», посвящ. проф. Бутник. – Ташкент, 8-9 сентября, 2015 г. – С. 346-351.

21. Mukhamatkhanova R. F., Sham'yanov I. D. Sesquiterpene lactones of *Artemisia* L. genus plants of Uzbek flora assigned to medicine // 11<sup>th</sup> Internat. Symp. on the Chemistry of Natural Compounds. – Antalya, Turkey, October 1-4, 2015. – OP 49.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналі» таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилди (23.03.2018)

Босишга рухсат этилди 02.04.2018 й.  
Қоғоз бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, Адади 60 нусха.  
Буюрма 10/18. ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси  
институті матбаа бўлимида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77 уй



