

**AKADEMIK S.Y. YUNUSOV NOMIDAGI O‘SIMLIK MODDALARI
KIMYOSI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI

QADIROVA DILFUZA BAXTIYOROVNA

**O‘ZBEKISTONDA O‘SUVCHI *CONVOLVULUS* TURKUM
O‘SIMLIKLARINING ALKALOIDLARI, KONVOLVINING YANGI
HOSILALARI SINTEZI**

02.00.10-Bioorganik kimyo

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

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

QADIROVA DILFUZA BAXTIYOROVNA

О‘zbekistonda о‘suvchi *Convolvulus* turkum о‘simliklarining alkaloidlari, konvolvinning yangi hosilalarini sintezi.....**3**

Кадирова Дилфуза Бахтиёровна

Алкалоиды растений рода *Convolvulus*, произрастающих в Узбекистане, синтезы новых производных конвольвина.....**21**

Kadirova Dilfuza Baxtiyorovna

Alkaloids of plants of the genus *Convolvulus* growing in Uzbekistan, syntheses of new convolvin derivatives.....**41**

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works.....**45**



**AKADEMIK S.Y. YUNUSOV NOMIDAGI O‘SIMLIK MODDALARI
KIMYOSI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI

QADIROVA DILFUZA BAXTIYOROVNA

**O‘ZBEKISTONDA O‘SUVCHI *CONVOLVULUS* TURKUM
O‘SIMLIKLARINING ALKALOIDLARI, KONVOLVINING YANGI
HOSILALARI SINTEZI**

02.00.10-Bioorganik kimyo

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

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2024.2.PhD/K787 raqam bilan ro‘yxatga olingan.

Dissertatsiya Akademik S.Y. Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uchta tilda (o‘zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.uzicps.uz) va “Ziyonet” Axborot – ta’lim portaliga (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Aripova Salimakhon Fazilovna
kimyo fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Ramazanov Nurmurod Sheralievich
kimyo fanlari doktori, professor

Abdulladjanova Nodira G‘ulomjanovna
kimyo fanlari doktori, professor

Yetakchi tashkilot:

Toshkent farmatsevtika instituti

Dissertatsiya himoyasi O‘simlik moddalari kimyosi instituti huzuridagi DSc. 02.30.01.2020. K/T.104.01 raqamli Ilmiy kengashning 2024 yil «10»_dekabr soat 12.00 dagi majlisida bo‘lib o‘tadi (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘ch., 77. Tel. 71 262-59-13, faks (99871) 262-73-48, e-mail: plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

Dissertatsiya bilan O‘simlik moddalari kimyosi instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (___ raqami bilan ro‘yxatga olingan). (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘ch., 77. Tel. 71 262-59-13, faks (99871) 262-73-48), e-mail: khidirova56@inbox.ru).

Dissertatsiya avtoreferati 2024 yil «___» _____ kuni tarqatildi.
(2024 yil «___» _____ dagi ___ raqamli reestr bayonnomasi).

Sh.Sh. Sagdullayev

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy
kengash raisi, t.f.d., akademik

N.K. Xidirova

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy
kengash ilmiy kotibi, k.f.n.,
katta ilmiy xodim

E.X. Botirov

Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy
kengash qoshidagi ilmiy seminar
raisi, k.f.d., professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Ma'lumki, jahonda farmatsevtika bozoridagi ulushi tobora ortib borayotgan dorivor fitopreparatlarga qiziqish kuchaymoqda. O'simlik preparatlariga bo'lgan qiziqishning ortishi farmakologik faollikning keng doirada ekanligi, minimal toksikligi va surunkali kasalliklarni davolash uchun ulardan uzoq muddatli foydalanish imkoniyati borligi bilan bog'liq. Markaziy Osiyo hududi qayta tiklanadigan dorivor xom ashyo manbai bo'lib, uning arsenalida samarali dorilar sifatida tibbiyotda keng qo'llanilayotgan tropan va pirrolidin alkaloidlari manbai – Convolvulaceae oilasining o'simliklari alohida o'rin tutadi. O'zbekiston florasida o'simlik dunyosiga boy va shu munosabat bilan mahalliy farmatsevtika sanoatini rivojlantirish uchun zamin yaratilmoqda, bu nafaqat dori-darmon tanqisligini to'ldirish, balki yangi, ekologik toza va noyob, eksportga yo'naltirilgan dori vositalarini ishlab chiqarishga ham hissa qo'shish imkonini beradi.

Hozirgi kundagi tropan sinfi alkaloidlarning ko'plab tadqiqotlari shuni ko'rsatadiki, talab qilinadigan biologik xususiyatlarga ega bo'lgan ushbu sinfnin ko'plab alkaloidlari hali ham amaliy tibbiyotda samarali dori sifatida keng qo'llaniladi. Masalan, xolinolitik va spazmolitik xususiyatlarga ega giostsiamin, skopolamin, atropin alkaloidlari nevrologiya, jarrohlik va ko'z kasalliklarida keng qo'llaniladi, kokain – eng kuchli anestetikdir. Shu munosabat bilan biologik faol birikmalar ishlab chiqaradigan o'simliklarni kimyoviy o'rganish fitokimyo va bioorganik kimyo sohasidagi ustuvor yo'nalishlardan biridir.

Yangi O'zbekistonni rivojlantirish strategiyasida "...ozuq-ovqat va noozuq-ovqat mahsulotlari bozoriga taklifni oshirish va mavsumiy taqchilikni bartaraf etishning muhim vazifalari belgilab berilgan. Ayni paytda O'zbekiston Respublikasida mahalliy o'simlik xom ashyosi asosida yangi va import o'rnini bosuvchi dori vositalarini yaratish va rivojlantirishga bag'ishlangan qator tadbirlar o'tkazilmoqda.

O'zR Prezidentining 2020-yil 10-apreldagi PQ-4670 sonli "Yovvoyi holda o'suvchi dorivor o'simliklarni muhofaza qilish, madaniy holda etishtirish, qayta ishlash va mavjud resurslardan oqilona foydalanish chora-tadbirlari to'g'risida"¹ gi qarori va O'zR Prezidentining 2022-yil 21-yanvardagi "2022-2026 yillarda Respublikaning farmatsevtika tarmog'ini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida"² gi PF-55-son Farmoni va mazkur sohaning tegishli boshqa normativ-huquqiy hujjatlarida belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

¹O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020-yil 10-apreldagi PQ-4670 sonli qarori.

²O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 21-yanvardagi PF-55 son farmoni.

Tadqiqotlarning respublika fan va texnologiyalarini rivojlantirishning ustuvor yo‘nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot ishi O‘zbekiston Respublikasi fan va texnologiyalari rivojlanishining V. “Kimyo fanlari, kimyoviy texnologiyalar va nanotexnologiyalar” va VI. “Tibbiyot va farmakologiya” ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoni o‘rganilganlik darajasi. Tropan alkaloidlarini ishlab chiqaruvchi o‘simliklarning fitokimyoviy tadqiqotlari bilan xorijiy mamlakatlarning yetakchi mutaxassislari R.H.F. Manske, Samson Afewerki, Jia-Xin Wang, Wei-Wei Liao, Armando Córdova, G. Fodor, R. Dharanipragada, J. Parello, P. Longevialle, W. Vetter, J. A. Mc Closkey, N. A. Azman, M. G. Gallego, L. Julia, L. Fajari, M. Almajano, MDH mamlakatlarda – A. P. Orexov, R. A. Konovalova, G. V. Lazurevskiy, N. V. Plexanova shug‘ullanishgan. O‘zbekistonda ushbu turdagi o‘simliklarning kimyoviy tarkibini S. Y. Yunusov, V. M. Malikov, S. F. Aripova, R. T. Mirzamatov, K. L. Lutfullin, E. G. Sharova, A. M. Gapparov va boshqalar o‘rganganlar. Natijada, Convolvulaceae oilasi vakillari katta miqdorda biologik faol alkaloidlarni hosil qilishi aniqlandi.

Convolvulus turkumiga mansub o‘simliklar dunyoda 180-190 turni, MDH florasida 30 dan ortiq turni tashkil etadi va Markaziy Osiyo mintaqasida 18 ta turi o‘sadi. Convolvulaceae oilasining *Convolvulus* turkumiga mansub o‘simliklarining aksariyati tropan alkaloidlarining boy manbai hisoblanadi. Qozog‘istonda o‘sadigan bu turkumning ayrim vakillarida (*C. subhirsutus*, *C. pseudocanthabrica*) o‘simlikning ma’lum o‘sish davrlarida umumiy alkaloidlarining miqdori 0.6 dan 4.0% gacha bo‘ladi. Ushbu o‘simlik turlarida tarkibi jihatidan ikkita asosiy alkaloid mavjud: konvolvin va uning N-metil hosilasi – konvolamin. Ushbu ikkita alkaloid aralashmasining jami o‘simlikdagi miqdori 70-90% gacha etadi va ular amalda kam qo‘llanilgan. Ushbu ilmiy ishda O‘zbekistonda o‘sadigan *Convolvulus* turkumiga mansub yetarlicha o‘rganilmagan ayrim o‘simliklarning kimyoviy tarkibi bo‘yicha tadqiqotlar keltirilgan.

Dissertatsiya mavzusining ilmiy ish bajarilgan muassasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqotlari O‘zR Fanlar akademiyasi O‘simlik moddalari kimyosi instituti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining FA-F-7-005 raqamli “O‘zbekistonning alkaloid saqlovchi o‘simliklarining tadqiqotlari asosida biologik faol substansiyalar yaratishning fundamental asoslari” fundamental (2017-2019 yy.) va (FA-A-12-T-104) raqamli “Katatsin antigipoksik preparati va konsubin antimikrob preparatini ishlab chiqish va tibbiy amaliyotga joriy etish” amaliy (2012-2014 yy.) loyihalari doirasida amalga oshirilgan.

Tadqiqotning maqsadi. O‘zbekistonda o‘sadigan *Convolvulus* turkumiga mansub *C. subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolcovii* va *C. arvensis* o‘simliklarning alkaloidlarini tadqiq qilish, o‘simlikdagi alkaloidlar yig‘indisi va asosiy maqsadli alkaloidlarni ajratib olish usullarini ishlab chiqish,

yuqori fiziologik faollikka ega moddalarni izlash maqsadida ular asosida bir qator sintezlarni amalga oshirish va ularni biologik xususiyatlarini aniqlash.

Tadqiqotning vazifalari:

Convolvulus subhirsutus, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii* va *C. arvensis* oʻsimliklarini ekstraksiya qilish, olingan ekstraktlardan alkaloidlar yigʻindilarini va ularan individual moddalarni ajratib olish;

C. subhirsutus, *C. krauseanus* istiqbolli oʻsimliklarining yer ustki qismi va ildizlaridan alkaloidlar yigʻindisi va individual maqsadli alkaloidlarni olish usullarini optimallashtirish;

C. subhirsutus alkaloidlari yigʻindisidan asosiy alkaloidi – konvolvinni ajratib olish usulini ishlab chiqish;

C. subhirsutus alkaloidlari yigʻindisidan ajratib olingan konvolvin alkaloidi asosida modifikatsiya ishlarini amalga oshirish va sintez qilingan birikmalarning tuzilishini aniqlash;

sintezlangan birikmalarning biologik faolligini baholash.

Tadqiqotning obʻyektlari Oʻzbekistonda oʻsadigan *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii* va *C. arvensis* oʻsimliklarining yer ustki qismi va ildizlari.

Tadqiqotning predmeti yuqorida koʻrsatilgan oʻsimliklardan ajratib olingan alkaloidlar, ularning sintetik hosilalari, tuzilishi va fizik-kimyoviy xossalari, shuningdek, ekstraktlar va individual alkaloidlarning biologik faolliklari.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqot ishini bajarishda birikmalarni ajratib olish va tozalashning quyidagi usullaridan foydalanilgan: ekstraksiya, ustunli va yupqa qatlamli xromatografiya, qayta kristallash; ajratib olingan moddalarning tuzilishini isbotlash usullari (IQ, ^1H , ^{13}C YaMR spektroskopiyasi va rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatomass-, mass-spektrometriya va alkaloidlar asosida organik birikmalar sintezining klassik usullari.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

Oʻzbekiston florasining Convolvulaceae oilasi, *Convolvulus* turkumiga mansub, 6 ta kam oʻrganilgan *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii* va *C. arvensis* oʻsimlik turlarining alkaloidlari tadqiq qilingan. Kimyoviy tadqiqotlar natijasida oʻrganilgan oʻsimliklarning yer ustki qismi va ildizlaridan oldin adabiyotlarda maʼlum boʻlgan 8 ta tropan va pirrolidin alkaloidlari ajratib olingan;

mahalliy *C. fruticosus* oʻsimligining geksanli ekstraktining xromato-mass spektral tahliliga koʻra, ilk bor 14 ta birikma identifikatsiya qilindi, ularning asosiy komponenti tropan alkaloidi – tropin, shuningdek, siromazin birikmasi *C. fruticosus* oʻsimligida birinchi marta aniqlangan;

ilk bor *Convolvulus subhirsutus* oʻsimligining yer ustki qismi va ildizlaridan alkaloidlarini ajratib olishning maqbul usulini ishlab chiqish uchun turli xil ekstraksiya usullari yordamida tajribalar oʻtkazildi: xona haroratida ushlab turish (matseratsiya), isitish, Sokslet apparatida, ultratovush va mikrotoʻlqinli usullari ishlab chiqilgan va optimal mikrotoʻlqinli usulning afzalligi koʻrsatilgan;

birinchi marta konvolvin alkaloidining qo‘shimcha manbai bo‘lgan *Convolvulus krauseanus* o‘simligining yer ustki qismi va ildizlari uchun *C. subhirsutus*ga o‘xshash tadqiqotlar o‘tkazildi va bu o‘simlikdan ham alkaloidlarni ajratish uchun optimal mikroto‘lqinli usul ishlab chiqilgan;

mahalliy *C. subhirsutus* o‘simligidan asosiy va maqsadli alkaloid konvolvinni olishning optimal usuli ishlab chiqilgan;

ilk bor konvolvin alkaloidi asosida 20 ta yangi birikma sintez qilingan, ularning tuzilishi zamonaviy fizik-kimyoviy usullar bilan isbotlangan (IQ, mass-, ^1H , ^{13}C YaMR spektroskopiyasi) va ba‘zilarining fazoviy tuzilishi rentgen tuzilish tahlili asosida aniqlangan;

ajratib olingan alkaloidlar va ular asosida birinchi marta sintez qilingan yangi hosilalarning biologik tadqiqotlari o‘tkazilgan va ular orasida yuqori biologik faollikka ega birikmalar aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

konvolvin alkaloidining sintetik hosilasi N-benzil konvolvin sitotoksik faolligi bo‘yicha, ya‘ni sisplatin-standart darajasida ta‘sir ko‘rsatadi, ammo zaharliligi kam, shuningdek, konvolvinning alkil hosilalari va *Convolvulus* turidagi o‘simlik alkaloidlarining bachadon bo‘yni saratoni hujayralari HeLa va halqum HEp-2 shtammlariga qarshi faolligi topilgan;

C. subhirsutus va *C. krauseanus* o‘simliklari ikkita alkaloidining tabiiy aralashmasi – konvolvin va konvolamin 1:2 nisbatda kuyishga qarshi 5%-li “Konvolvin va konvolamin aralashmasi linimenti” istiqbolli dori vositasi substansiyasi bo‘lib xizmat qiladi;

ilk bor *C. subhirsutus* o‘simligining ekstrakti va individual alkaloidlarning insektitsid faolligi, *Callosobruchus maculatus* va *Acanthoscelides obtectus* don zararkunandalariga qarshi o‘rganilgan, natijada alkaloidlar yig‘indisi 10 mg/ml dozada ko‘rsatilgan don zararkunandalariga qarshi yuqori insektitsid faollik namoyon qilishi aniqlangan va laboratoriya sharoitida zararkunandalarni 95%-ni nobud bo‘lishi anganiqlanan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi ajratib olingan birikmalar -IQ, ^1H , va ^{13}C YaMR spektroskopiya, mass-, xromato-mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili, xromatografik usullar, haqiqiy namunalar bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri taqqoslash kabi zamonaviy fizik-kimyoviy tahlil usullaridan foydalangan holda, shuningdek, YaMR spektral kattaliklarini taqqoslash, jahon adabiyotilarda nashr etilgan ma‘lumotlar, shuningdek, nufuzli xalqaro jurnallarda nashr etilgan ma‘lumotlar bilan isbotlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati maqsadli alkaloidlarni ajratib olish usullarini ishlab chiqish, ularning identifikatsiyasi, ular asosida birinchi marta yangi birikmalarni sintez qilish usullarini ishlab chiqish, hamda tabiiy birikmalar kimyosini *Convolvulus* turkumiga mansub, ba‘zi kam o‘rganilgan o‘simliklarning fitokimyoviy tarkibi, alkaloidlarning biologik faolligi va ularning sintetik analoglari to‘g‘risida yangi ma‘lumotlar bilan boyitish bilan belgilanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundaki, *C. subhirsutus* va *C. krauseanus* o‘simliklari kuyishga qarshi dermatologiyada tashqi foydalanish uchun

ishlab chiqilgan istiqbolli dori vositasi – 5%-li “Konvolvin va konvolamin aralashmasi linimenti” substansiyasini olish manbai bo‘lib xizmat qilishi ko‘rsatilgan. Ushbu substansiyani tayyorlash bo‘yicha laboratoriya reglamenti tuzilgan.

Birinchi marta konvolvin alkaloidini mahalliy *Convolvulus subhirsutus* va *C. krauseanus* o‘simliklaridan ajratib olishning optimal usuli ishlab chiqilgan, uning asosida amaliy maqsadlar uchun bir qator sintezlar amalga oshirilgan va ba’zi birikmalarning biologik faolliklari aniqlangan.

O‘tkazilgan tadqiqotlarga ko‘ra, O‘zbekiston Respublikasining 2 ta patenti olingan: "Sitotoksik faollikka ega bo‘lgan vosita" IAP 05517 (28.12.2017 yil) va "Selektiv sitotoksik faollikka ega bo‘lgan vosita" IAP 05790 (15.03.2019 yil).

Alkaloidlar, ajratilgan asoslar va ularning asosida birinchi marta sintez qilingan yangi birikmalar yig‘indisining biologik sinovlari, ular orasida yuqori biologik faollikka ega moddalar aniqlandi, tibbiyot va qishloq xo‘jaligi uchun istiqbolli vositalarni yaratish uchun asos bo‘lib xizmat qiladi.

Frantsiyaning "*Latoxan*" firmasining xalqaro katalogiga kiritilgan va tibbiy-biologik sinovlar uchun bioreaktiv sifatida taklif qilingan ikkita tropan alkaloidlari (konvolvin va konvolamin) uchun *Convolvulus subhirsutus* o‘simligidan olish usuli ishlab chiqilgan.

Tadqiqot natijalarini joriy qilinishi. *C. subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolcovii*, *C. arvensis* o‘simliklarining alkaloidlarini o‘rganish natijalari va konvolvin alkaloidini sintezlangan hosilalari asosida:

yettita sintez qilingan yangi birikmaning RTT natijalari (konvolvinni N-alkil hosilalari: N-geksil-, N-oktil-, N-nonil va N-karbamoil hosilalari: N-8-(fenilkarbamotioil)- va 8-(2-xlorofenil)karbamoil-konvolvinlar) xalqaro Kembridj markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilgan (*The Cambridge Structural Database*, <https://www.ccdc.cam.>) va ularga tegishli identifikatsiya raqamlari (CCDC 1935318, 1935324, 2207408, 2207409, 2207410, 2296040 va 2296041) berilgan. Natijada, markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilgan yangi birikmalar haqidagi ma’lumotlar shunga o‘xshash birikmalarni sintez qilish va tavsiflash uchun foydalanish imkonini berdi;

o‘tkazilgan tadqiqotlarga ko‘ra, *C. subhirsutus* o‘simligining yer ustki qismi va ildizlaridan olingan alkaloidlar va ularning sintezlangan hosilalari yuqori sitotoksik faollik ko‘rsatgan natijalari asosida O‘zbekiston Respublikasi Intellektual mulk markazining: “Sitotoksik faollikka ega vosita” № IAP 05517 (12.28.2017 y.) va “Tanlab ta’sir etuvchi sitotoksik faollikka ega vosita” № IAP 05790 (03.15.2019 y.) 2ta ixtiroga patenti olingan. Natijada mahalliy o‘simlik alkaloidlari va ularning hosilalari asosida yangi, samarali sitotoksik dori vositasini yaratish imkonini bergan;

dissertatsiya tadqiqot ma’lumotlari VA-FA-O-009 “Tabiiy birikmalar va ularning sintetik hosilalarining sitotoksik, antibakterial, antifungal va antioksidant faolligini o‘rganish” fundamental loyihalarida (2017-2020 yy.) qo‘llanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 11.01.2024 y. 4/1255-50 – son ma’lumotnomasi).

Tadqiqot natijalarini aprobatsiya qilish. Dissertatsiya ishining natijalari 6 ta xalqaro va 5 ta respublika ilmiy-amaliy konferensiyalarida e'lon qilingan va muhokamadan o'tgan.

Natijalarni nashr etish. Dissertatsiya materiallari asosida 22 ta ilmiy ish chop etilgan bo'lib, ulardan 9 tasi, shu jumladan, xalqaro jurnallarda 6 ta maqola, xorijiy jurnalda 1 ta maqola, O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan MDH jurnallarida 2 ta maqola, 2 ta ixtiro uchun O'zR patenti olingan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiy kirish, 4ta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 116 sahifadan iborat bo'lib, 25 jadval, 7 sxema, 18 rasmni o'z ichiga olgan.

Muallif O'simlik moddolari kimyosi instituti fizik-kimyoviy tadqiqot, molekular genetika, dorivor va texnik o'simliklar biologiyasi laboratoriyalari hodimlariga ko'rsatgan amaliy yordamlari uchun minnatdorchilik bildiradi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati asoslab berilgan, ishning maqsadi va vazifalari, tadqiqot ob'yekti va predmeti ifodalangan, tadqiqotning O'zRda fan va texnologiyalarini rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiliklari, amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy, amaliy ahamiyati ochib berilgan, amaliyotga joriy etish bo'yicha xulosa qilingan, nashr etilgan ishlar to'g'risidagi va dissertatsiyaning tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

“O'rta Osiyo florasiining Convolvulaceae va Solanaceae oilasiga mansub o'simliklarning tropan alkaloidlari va ularning biologik faolligi” nomli dissertatsiyaning **birinchi bobida** dissertatsiya mavzusi bo'yicha ilmiy tadqiqotlar, shu jumladan, Convolvulaceae oilasining *Convolvulus* turkumi va Solanaceae oilasiga mansub o'simliklar, ulardan ajratilgan kimyoviy birikmalar haqida umumiy ma'lumot berilgan.

Dissertatsiyaning **“O'zbekiston hududida o'sadigan *Convolvulus* turkumiga mansub o'simliklarining alkaloidlarini o'rganish”** nomli ikkinchi bobida tadqiqot ob'yektlarining kimyoviy tarkibini o'rganish natijalari va konvolvin hosilalari sintez natijalari keltirilgan.

O'zbekiston hududida o'sadigan *Convolvulus* turkumiga mansub o'simliklarning alkaloidlarini tadqiq qilish

Convolvulaceae oilasining *Convolvulus* turkumiga mansub ba'zi o'simlik turlari yetarli darajada o'rganilmaganligi va ularni batafsil kimyoviy o'rganishni talab qildi. O'zR hududida o'sadigan *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii* va *C. arvensis* turlari tarkibidagi alkaloidlarning tarkibini o'rganib chiqildi. Har bir o'simlik turidan alkaloidlar yig'indisi 85%-li etanol bilan maxsus usul orqali (gidromodul 1:5 nisbatda) ekstraksiya yo'li bilan olindi. Farg'ona viloyatida (Yordon qishlog'i, Nanay va Yortosh ko'llari yaqinida)

o'sadigan 3 ta joydan yig'ilgan *C. lineatus*da taxminan bir xil miqdorda alkaloidlar (0.054, 0.04 va 0.05%) mavjudligi ko'rsatildi. YuQX ma'lumotlariga ko'ra xloroform-metanol (1:3.5) sistemasida asosiy R_f qiymatiga ega bo'lgan bir xil, faqat intensivligi bilan farq qilgan dog'lar topilgan: R_f 0.10, 0.21, 0.41, 0.48, 0.58, 0.70. Olingan alkaloidlar yig'indisidan gidroxlorid shaklida s. har. 227-228°C bo'lgan asos **1** ajratib olingan. **1** ning UB spektri: λ_{max} 307 nm (2.36). IQ spektri (KBr, ν , cm^{-1}): 2950-2802, 2643, 1714 (C=O), 1465-1405, 1131, 1097. YaMR spektri (400 MGts, δ , m.u.): 2.88 (N-CH₃), 2.92 (N-CH₃); 1.62-2.50 (8H, m, 4CH₂-C), 3.50-3.65 (4H, m, 2CH₂-N); 2.98-3.12 (2H, m, 2CH-N). Mass-spektri, m/z: 224 (M⁺), 140, 126, 98, 84. Asos **1** ning olingan spektral ma'lumotlari ilk bor *C. erinaceus* o'simligidan ajratilgan adabiyotda ma'lum bo'lgan kuskigirin alkaloidiga mos keldi.

Buxoro viloyatida gullash davrida yig'ilgan *C. fruticosus* o'simligining yer ustki qismida 0.047% alkaloidlar mavjud bo'lib, ulardan kuskigirin alkaloidi atsetonda s.har. 204-206°C bo'lgan nitrat tuzi holida olindi, uning yodmetilati s.har. 242-244°C olingan. Alkaloidlarning yig'indisi qoldiqlarida tropin alkaloidi topildi. Shunday qilib, *C. fruticosus* tarkibida kuskigirin va tropin alkaloidlarining mavjudligi birinchi marta aniqlandi. Kuskigirin ajratilgan qoldiq benzol, xloroform, etilatsetat va n-butanolda eruvchanligiga ko'ra fraksiyalarga bo'lindi. Olingan fraksiyalarning xromato-mass-spektral tahlili o'tkazildi. Unga ko'ra, fraksiyalarda 14 ta birikma mavjudligi qayd etildi, benzol fraksiyasida 2,3-digidroksi-3-fenilpropion kislotasi, 2-formil benzoy kislotasi, 3,4-benzotropiliden va 9-metilnonadekan topildi. Xloroform fraksiyasi tarkibida 1-metilpirrolidin-2-on, 3-etil-4-metil-1H-pirol-2,5-dion, benzoy kislotasi amidi, shuningdek, fenol va sezilarli miqdorda 4-gidroksi-3-metoksiatsetofenon mavjud. n-Butanol fraksiyasining asosiy komponenti tropin alkaloidi, shuningdek, *C. fruticosus* tarkibida birinchi marta kashf etilgan siromazin birikma ham aniqlandi.

Toshkent viloyati (Oxongaron, Qizilchasoy) hududidan to'plangan *C. arvensis* o'simligining yer ustki qismidagi alkaloidlarning ekstraksiyasi va miqdoriy tarkibini aniqlash amalga oshirildi. Umumiy alkaloidlar yig'indisi 0.06% miqdorda bo'lib, ulardan kuskigirin alkaloidi birinchi marta ajratildi. Buxoro viloyati hududidan (Jingeldi) gullash davrida yig'ilgan *C. korolkovii* o'simligi yer ustki qismining alkaloidlari o'rganilib, ulardan 0.07% miqdorida alkaloidlar yig'indisi ajratildi va kuskigirin alkaloidi birinchi marta topildi.

Shunday qilib, *Convolvulus* turkumiga mansub o'simliklarning 4 ta turini o'rganish natijasida bu turlarda kam miqdorda alkaloidlar borligi aniqlandi, ular uchun umumiy va asosiy alkaloid kuskigirin bo'lishi ko'rsatildi.

***Convolvulus subhirsutus* o'simligining alkaloidlari.** *C. subhirsutus* o'simligining asosiy alkaloidlari antimikrob va antifungal faollikka ega bo'lgan konvolvin va konvolamin tropan asoslaridir. O'zbekistonda o'simlik xomashyosining yetarli zahirallari borligi, faol moddalar miqdori ishonchli tarzda yuqori (xomashyo quruq massasiga nisbatan 0.6% dan 4.5% gacha) bo'lishi ko'rsatildi.

Convolvulus turkumidagi o'simliklardan konvolvin va konvolamin alkaloidlarini olish uchun yuqorida qayd etilgan 2 ta turdagi (*C. subhirsutus* va *C. krauseanus*)

o‘simlik xomashyosidan ushbu maqsadli alkaloidlarni olishning samarali usulini ishlab chiqish bo‘yicha tadqiqotlar o‘tkazildi.

***Convolvulus subhirsutus*ning alkaloidlari ekstraksiya jarayonini optimallashtirish.** Alkaloidlarni *C. subhirsutus* yer ustki qismidan va ildizlaridan ajratishning maqbul usulini ishlab chiqish uchun turli xil ekstraksiya usullari yordamida tajribalar o‘tkazildi: xona haroratida (matseratsiya), isitish orqali, Sokslet apparatida, ultratovush va mikroto‘lqinli ekstraksiya. Tajribalar uchun *C. subhirsutus* ning yer ustki qismi va ildizlari teng miqdorda (har biri 100.0 g) ekstraktiv moddalar va alkaloidlar yig‘indisi to‘liq ajratib olingan (ekstrakt – 85%-li etanol yordamida, gidromodul 1:5).

1-Jadval. ***Convolvulus subhirsutus* organlarida ekstraktiv moddalar (EM), alkaloidlar yig‘indisi (AY), konvolvin va konvolaminlarning turli usullar bilan chiqish miqdorlari**

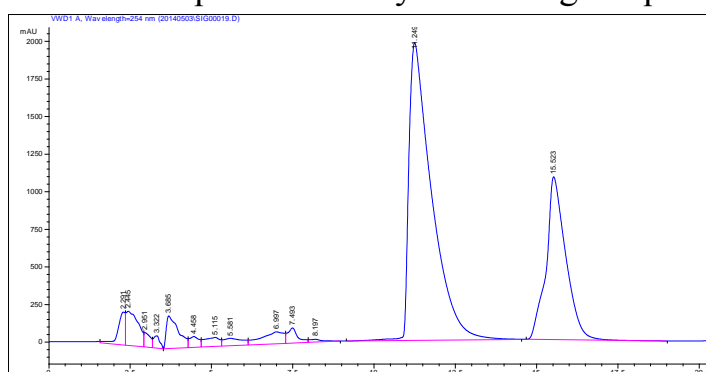
Ekstraksiya usuli (vaqti, soati)	EM, %	AY, %	Konvolvin miqdori, %		Konvolamin miqdori, %	
			EM da	AY da	EM da	AY da
Yer ustki qismi						
1) Matseratsiya – 5 kun	0.50	0.29	10.55	53.20	5.70	26.02
2) Qizdirish (80-85°C, 6 s)	1.40	0.26	26.70	55.30	14.60	30.01
3) Sokslet apparatida (12 s)	0.60	0.22	18.80	55.20	9.50	28.70
4) Ul‘tratovushli ekstraksiya (4 s)	0.60	0.16	14.20	54.10	7.85	29.61
5) Mikroto‘lqinli ekstraksiya (1 s)	1.65	0.30	21.19	60.14	8.30	30.50

Ildiz

1) Matseratsiya – 10 kun	2.51	2.80	24.50	90.40	-	-
2) Qizdirish (80-85 °C, 6 s)	6.00	4.20	65.00	92.00	-	-
3) Sokslet apparatida (15 s)	5.30	3.80	25.10	90.45	-	-
4) Ul‘tratovushli ekstraksiya (5 s)	5.60	3.50	42.70	90.02	-	-
5) Mikroto‘lqinli ekstraksiya (1.5 s)	7.50	4.50	60.60	93.08	-	-

Olingan ma’lumotlardan (1-jadval) an’anaviy matseratsiya (1-usul) bilan ildizdan olishda jarayon uzoq (10 kun), maqsadli mahsulotlarning unumi qoniqarli (2.51% va 2.8%) ekanligini ko‘rish mumkin. 2-chi usuldan foydalanganda (isitish) ajratib olish vaqti kamayib (6 soat), moddalarning unumi sezilarli darajada oshgan (6.0% va 4.2%). Sokslet apparatida ekstraksiya vaqtida (3-usul, 15 soat) ekstraksiya

vaqti va umumiy alkaloidlarning (AY) unumi oshadi. Ultratovush yordamida ekstraksiya jarayonida (4-usul) ekstraktiv moddalar yig'indisining ekstraksiya vaqti 5 soat, alkaloidlar yig'indisining unumi (3.5%) yuqori bo'ldi. Mikroto'liqlik usul yordamida (5-usul) ekstraksiya vaqti keskin kamayadi (1.5 soat) va biologik faol moddalar (BFM) maksimal (7.5% va 4.5% gacha). Ildiz alkaloidlari yig'indisida konvolvinning eng yuqori miqdori (93%) qayd etilgan va yer ustki qismida mikroto'liqlik usul yordamida konvolvin va konvolaminning maksimal miqdori 90.64% bo'lishi kuzatilgan. Olingan natijalar turli xil ekstraksiya usullariga qaramay, konvolvin:konvolamin tarkibining nisbati deyarli o'zgarmaydi degan xulosaga kelish imkonini berdi. Ildizlardagi umumiy alkaloidlarning tarkibi 2.8%-4.5% gacha. Birinchi marta konvolamin alkaloidi ildizlarda aniqlanmaganligini, alkaloidlarning umumiy tarkibidagi konvolvin miqdori 75% dan yuqori va yer ustki qismida 50% dan yuqori ekanligini va undagi konvolamin ulushi 26-30% ni tashkil etishi aniqlandi. Olingan ma'lumotlar mikroto'liqlik usulining aniq ustunligini ko'rsatdi.



1-Rasm. Konvolvin va konvolaminning aralashmasini YuSSX xromatogramasi

Olingan alkaloidlar va EM miqdori asosiy asoslar – konvolvin va konvolamin tarkibiga qarab tahlil qilindi va yuqori samarali yupqa qatlamli xromatografiya bilan aniqlandi va alkaloidlarning umumiy hajmidagi konvolvin va konvolamin miqdori YuSSX tomonidan aniqlandi (1-rasm). YuSSX tahliliga ko'ra ushlanish vaqti 11.248 bo'lgan signal konvolvinga, 15.523 bo'lgan cho'qqi esa – konvolaminga to'g'ri keladi, alkaloidlar yig'indisida ularning nisbati 2:1 ga mos keladi.

Turli usullar bilan olingan *C. krauseanus* alkaloidlari yig'indisining tarkibi.

C. krauseanus o'simligi *C. subhirsutus* bilan birga – konvolvin va konvolaminlar alkaloidlarning istiqbolli man'bai bo'lib, uning miqdori quruq yer ustki qismining 0.4-0.6% ni tashkil qiladi. *C. subhirsutus* ga o'xshash tajribalar *C. krauseanus* o'simlikni AY olishning turli usullari yordamida amalga oshirildi (2-jadval). Natijalar mikroto'liqlik usulining aniq ustunligini ko'rsatdi.

2-Jadval. *C. krauseanus*ning yer ustki qismida AY, konvolvin va konvolaminlarning turli usullar bilan chiqish miqdorlari

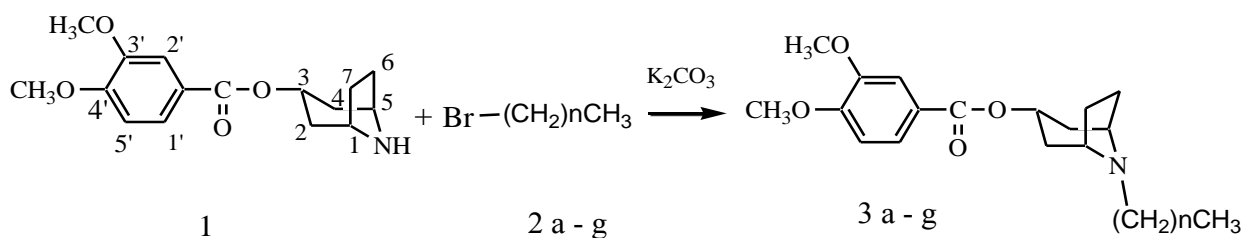
Ekstraksiya usuli	AY, %	Konvolvin, %	Konvolamin, %
1) Matseratsiya (8 kun)	0.40	50.00	20.21
2) Qizdirish 80-85°C (6 s)	0.48	53.12	23.34
3) Sokslet apparatida (12 s)	0.42	51.21	21.23

4) Ultratovush ekstraksiya (5 s)	0.58	54.31	24.15
5) Mikro to'liqli ekstraksiya(1.5 s)	0.63	58.11	26.24

C. krauseanusning yer ustki qismidagi alkaloidlar yig'indisini ajratish. Konvolvin va konvolaminni alkaloidlar yig'indisidan ajratilgandan so'ng, qoldiqni atseton bilan ishlash orqali s.har. 209-210°C bo'lgan kristallar ajratildi, u ma'lum fillal'bin alkaloidi bilan solishtirib va spektral ma'lumotlar (IQ, mass, PMR) asosida aniqlandi. Atsetonda erimaydigan qismidan s.har. 214-215°C bo'lgan alkaloid ajratildi va konvalidin bilan identifikatsiya qilindi. Konvolvin va konvolaminning qoldiqlari silikagel bilan ustunli xromatografiya yordamida ajratildi va alkaloidlar ekstraksiya benzini, xloroform, xloroform-metanol aralashmasi bilan ketma-ket ishlangan. Adabiyotda ma'lum alkaloid - konvolin bilan taqqoslangan va s.har. 184-185°C bo'lgan birikma benzin fraksiyalaridan ajratilgan. Keyingi benzin-xloroform fraksiyalarida s.har. 144-145°C bo'lgan alkaloid konvolitsin mavjudligi aniqlandi. Shunday qilib, O'zbekistonda o'sadigan *C. krauseanus* alkaloidlarini o'rganish natijasida birinchi marta adabiyotda mal'um bo'lgan 6 ta alkaloid ajratildi.

KONVOLVIN ASOSIDAGI MODIFIKATSIYALAR

Konvolvinni alkillash reaksiyalari. Alkilbromidlarning bir qator gomologlari bilan (**2a-g**) konvolvinni alkillash reaksiyalari o'tkazildi va uning N-(butil-, pentil-, geksil-, heptil-, oktil-, nonil-, detsil-) hosilalari olindi. Reaksiyalar umumiy alkillash usuli bo'yicha amalga oshirildi: reaksiya davomida ajralib chiqadigan HBr ni bog'lash uchun konvolvinga ma'lum bir erituvchida (atseton, benzol) K_2CO_3 qo'shildi. Reaksiya o'rtacha isitish bilan magnitli qurilmada doimiy aralashtirish bilan amalga oshirildi. Reaksiya jarayoni YuQX bilan nazorat qilib borildi. Hosil bo'lgan cho'kma ajratildi va qoldiq vakuum ostida quritildi. Unumlari 60-85% bo'lgan **3a-g** alkil galogenidlar sintez qilindi (1-sxema). Olingan **3a-g** birikmalarining tuzilishi IQ va YaMR spektroskopiyasi ma'lumotlari asosida isbotlandi. Hidrokslorid holidagi **3c**, **3e** va **3f** birikmalarning fazoviy tuzilishi rentgen tuzilish tahlili (RTT) bilan isbotlandi.

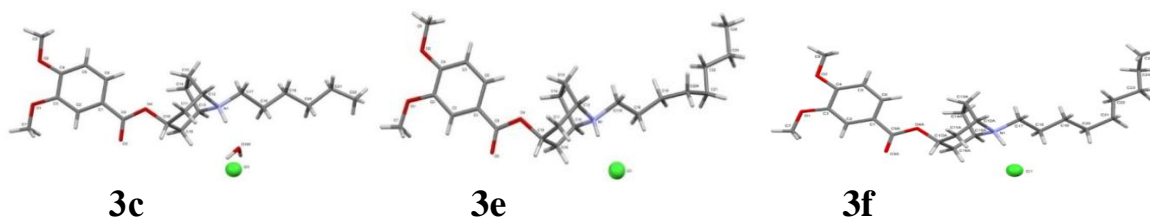


$$n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$$

1-Sxema. Konvolvinning N-alkil hosilalarini sintezi

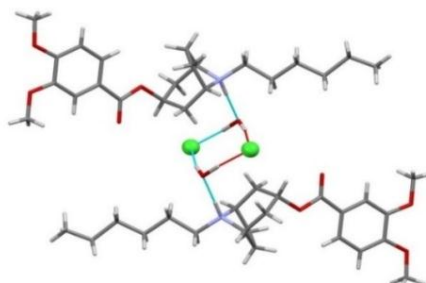
Gidrokslorid holidagi **3c**, **3e** va **3f** hosilalar RTT natijalari (1-rasm) **3c** kristallarida suv molekulari mavjudligini, **3e** va **3f** birikmalarda esa suv yo'qligini ko'rsatdi. **3c** gidroksloridda suv molekulari protonlangan azot atomi va xlor anioni bilan H-bog'lar orqali bog'langan. **3c**, **3e** va **3f** kristallarida alkaloid molekulari azot atomlari tomonidan protonlanadi, natijada H-C bog'lar protonlanmagan asosga nisbatan uzayadi. **3c**, **3e** va **3f** kristallarida C10 atomining konfiguratsiyasi saqlanib

qoladi – C10 holatidagi veratroiloksi guruhi tropan yadrosiga nisbatan α -aksial yo‘nalishga ega, bu adabiyot ma’lumotlariga mos keladi. Veratroiloksi guruhi tropan yadrosining simmetriya tekisligidan chiqqan bo‘lib, u H10-C10-O4-C9 burilish burchaklari bilan tavsiflanadi, ularning qiymatlari **3c**, **3e** va **3f** uchun mos ravishda 34° , 25° va 22° ga teng. Shuni ta’kidlash kerakki, adabiyotda ma’lum bo‘lgan ushbu birikmalar va analoglardagi karbonil guruhi har doim C10 dagi β -ekvatorial vodorod atomiga nisbatan *sin*-yo‘naltirilgan. **3c** kristallida alkil o‘rinbosar C17, C18 va C21 atomlarining holatlari tartibsiz bo‘lib, ular 0.78:0.22 nisbatda ikkita holatda joylashgan.



2-Rasm. **3c**, **3e** va **3f** birikmalarining fazoviy tuzilishi

2-Rasmda **3c** gidrokslorid molekulasini atomlarining holati ko‘rsatilgan. **3e** kristallida alkil guruxining C17 va C20 atomlarining tartibsizligi 0.70:0.30 nisbatida ham mavjud. Gidrokslorid **3f** da kristaldagi atomlarning tartibsizligi yanada murakkabroq. Metoksil guruhlari bilan benzol halqasi atomlarining pozitsiyalari saqlanib qoladi. Fazodagi molekulani N atomi va benzol yadrosi tekisligidan o‘tuvchi o‘qqa nisbatan aylangan nortropan yadrosi sifatida ifodalanish mumkin. Erkin alkil fragmentida C17, C18, C20, C24 va C25 atomlari ikki holatda joylashgan. **3f** da atomlarning tartibsiz pozitsiyalarining nisbati taxminan 0.70:0.30 ni tashkil qiladi. 2-rasmda **3f** dagi atomlarning asosiy holati ko‘rsatilgan. **3c** kristallida azot atomining protoni va suv molekulasini o‘rtasida H-bog‘lanish kuzatiladi, o‘z navbatida suv molekulasini xlor anioni bilan H-bog‘ hosil qiladi. Ushbu molekulalararo o‘zaro ta’sirlar natijasida kristalda molekulalarning sentrosimmetrik dimer assotsiatlari hosil bo‘ladi (3-rasm). Tuzilishida simmetriya markazi tomonidan o‘zgartirilgan molekulalarda veratroiloksi guruhining aromatik joylari orasida π - π o‘zaro ta’sirlar kuzatiladi. Cl anioni va azot atomining NH protoni orasidagi bir xil H-bog‘lanishlari **3e** va **3f** kristall tuzilmalarida kuzatiladi.

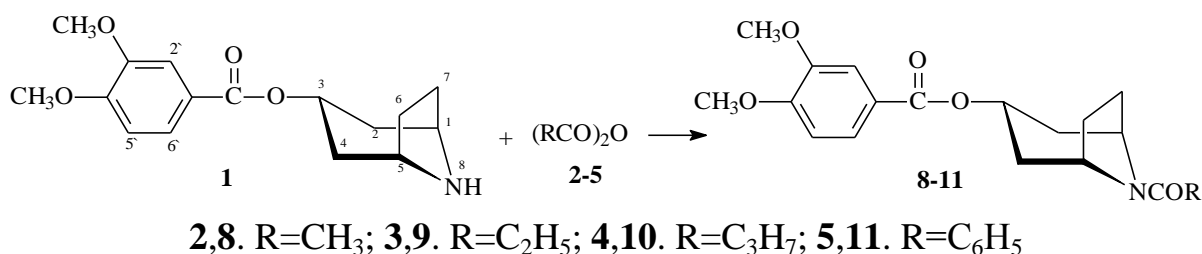


3-Rasm. **3c** tuzilishida sentrosimmetrik dimerning shakllanishi

Birikmalarning tuzilishi SHELXS-97 dasturiy kompleks paketi yordamida to‘g‘ridan to‘g‘ri usullar bilan aniqlangan. Strukturalarni takomillashtirish uchun hisob-kitoblar SHELXL-97 dasturiga muvofiq amalga oshirildi. **3c**, **3e** va **3f** ning

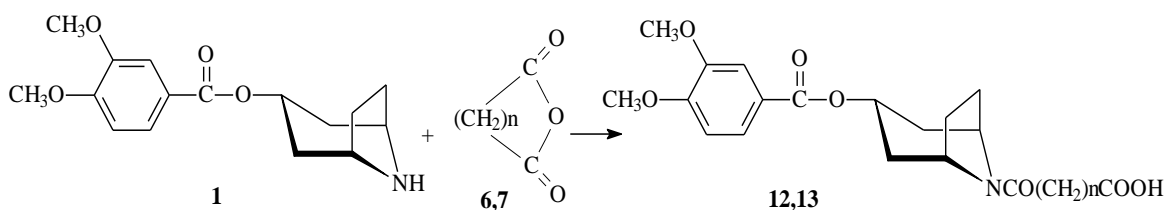
RTT materiallari xalqaro Kembridj kristall tuzilish ma'lumotlari markazida saqlanadi va ularga tegishli identifikatsiya raqamlari olingan (CCDC 2207408, 2207409, 22074010).

Konvolvinni (1) mono- va dikarbon kislotalarning anhidridlari bilan atsillash reaksiyalari. 1 ning alifatik kislota (sirka, propion, moy) anhidridlari (2-7), aromatik (benzoy) va siklik anhidridlar (amber, glutarik) bilan o'zaro ta'siri o'rganildi. Bu holda, NH guruhining atsillanishini kutish mumkin, shuningdek, yangi O-atsil hosilalarini hosil qilish uchun 3,4-dimetoksibenzoy kislota qoldiqning faol bo'lish ehtimoli ham bor. Reaksiyalar suvsiz benzol eritmasida amalga oshirildi. Ma'lum bo'lishicha, sirka, propion, moy va benzoy kislota anhidridlari bilan atsillash xona haroratida sodir bo'ladi. Amber va glutarik anhidridlar qo'llanilganda reaksiyon aralashmani 70-80°C da qizdirish talab etiladi. Dastlabki to'rtta anhidrid ta'sirida N-atsetil-(8), N-propionil-(9), N-butirolil-(10), N-benzoil-(11) konvolvinlar olingan (2-sxema).



2-Sxema. Konvolvinning bir qator kislota anhidridlari bilan sintezi

Siklik kislota anhidridlari (6, 7) bilan olib borilgan reaksiyalar natijasida N-(karboksialkil)-konvolvinlar (12, 13) hosil bo'ldi. Reaksiyada hosil bo'lgan yangi karboksil guruhi keyingi reaksiyalarga kirishmaydi (3-sxema).



3-Sxema. Konvolvinni bir qator siklik kislota anhidridlari bilan sintezi

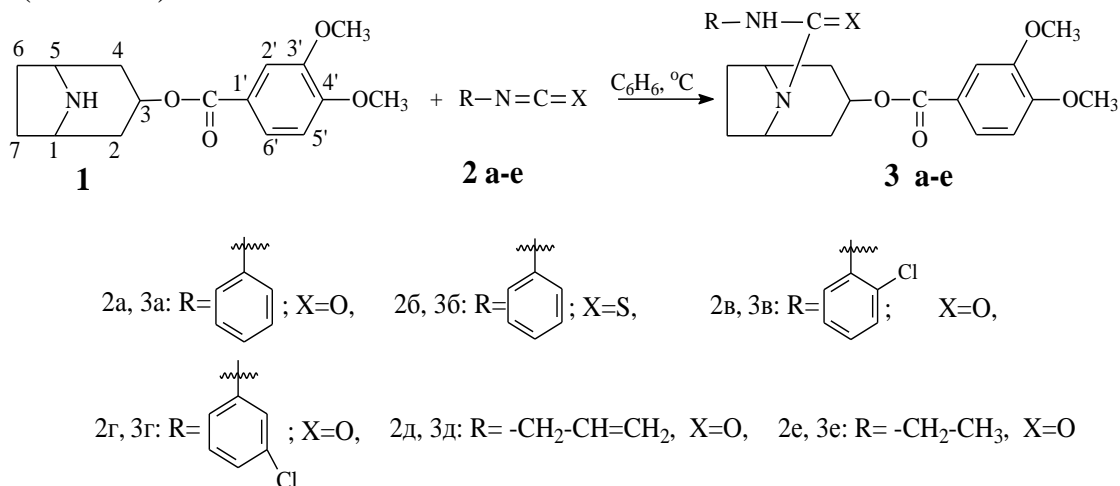
Sintez qilingan birikmalarning tuzilishi UB, IQ va 1N YaMR spektroskopiyasi ma'lumotlari yordamida isbotlangan. 8-13 birikmalarining UB spektrida: λ_{\max} 223, 275 nm da yutilish chiziqlari bilan birga λ_{\max} 295-297 nm sohada yutilish diapazoni namoyon bo'ladi. 8-13 birikmalarining IQ spektrida konvolvin NH guruhining yutilish chiziqlari 3387 sm^{-1} sohada yo'qoladi va 1622-1699 sm^{-1} sohalarda N-C=O fragmentining yutilish chiziqlari paydo bo'ladi.

8-13 birikmalarining ¹H YaMR spektrida aromatik halqa, metoksil va metilen guruhlari uglerodlarining kimyoviy siljish qiymatlari deyarli o'zgarmaydi, azot

atomiga bog'langan metin protonlari bundan mustasno (C-1, 5). Ular triplet va multiplet (**8-10**, **12**, **13** uchun) yoki kengaygan singlet (**11** uchun) shaklida paydo bo'ladi. C-1 va C-5 protonlarining kimyoviy siljish qiymatlarida **8-13** asil hosilalarida nisbatan keskin farq bor. Bu ma'lum omil – reaksiyalar natijasida hosil bo'lgan NCOR guruhining qo'shni protonlarga ta'siri (dezekranizatsiya) bilan izohlanadi.

Konvolvin alkaloidining karbamoil hosilalarini sintezi

Konvolvinning bir qator izotsianatlar (etil-, allil-, o-xlorfenil-, fenil-, tiofenil-) bilan o'zaro ta'siri ham o'rganildi va konvolvinning tegishli N-karbamoil hosilalari olindi (4-sxema).

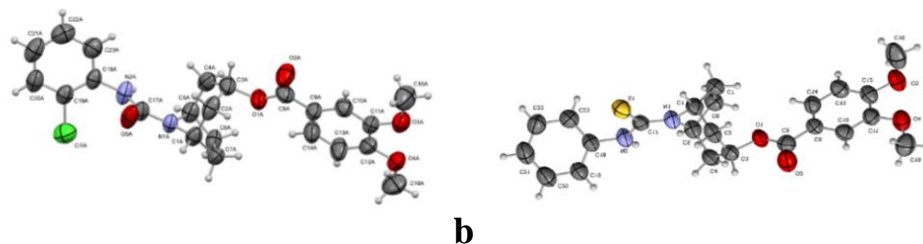


4-Sxema. Konvolvinning N-karbamoil hosilalarini sintezi

Barcha reaksiyalar suvsiz benzol eritmasida xona haroratida 60-80% unum bilan sodir bo'ladi. Sintez qilingan **2-6** moddalarning tuzilishlari IQ va YaMR spektroskopiyasi yordamida, **2-3** birikmalarning fazoviy tuzilishlari rentgen tahlili usuli bilan isbotlangan. Reaksiyalar umumiy usulda amalga oshirildi: benzoldagi konvolvin eritmasiga izotsianatning hisoblangan miqdori qo'shildi va 4-8 soat davomida magnit yordamida aralashtirib qaynatildi. Reaksiya jarayoni YuQX yordamida nazorat qilib borildi, reaksiya mahsuloti erituvchilar aralashmasidan qayta kristallandi. RTT ma'lumotlarida olingan **3b** va **3B** molekularining fazoviy tuzilishi 3-rasmda keltirilgan. **3b** kristall panjarasining assimetrik qismi ikkita mustaqil molekuladan iborat (**3ba** va **3b b**). C3 holatidagi o'rinbosar – veratroiloksi guruh tropan yadrosiga nisbatan aksial yo'nalishga ega va tropan yadrosining simmetriya tekisligidan o'zgargan, bu H3-C3-O1-C8 burilish burchagi bilan tavsiflanadi, uning qiymatlari **3ba** va **3bb** molekulari uchun o'z navbatida 35.0° va -29.8° ni tashkil qiladi. **3b** molekulasi uchun bu burilish burchagi 31.71 Å ni tashkil qiladi. Shuni ta'kidlash kerakki, ushbu birikmalar va analoglardagi karbonil guruhi har doim C3 da ekvatorial joylashgan vodorod atomiga nisbatan *sin*- yo'nalgan.

3b birikmasining RTT N1 atomining konfiguratsiyasi sp^2 gibrid holatiga mos keladigan tekis shaklga yaqin ekanligini ko'rsatdi. **3ba** va **3bb** molekularida N1 atomining u bilan bog'liq bo'lgan atomlar tekisligidan og'ishi 0.228 Å va 0.202 Å, N1-C17 bog'lanish uzunligi mos ravishda 1.355 Å va 1.356 Å. **3b** molekulasidagi N1

atomining geometriyasi mukammal tekis. N1 atomining u bilan bogʻlangan atomlar tekisligidan ogʻishi 0.028 Å, N1-C17 bogʻ uzunligi 1.328 Å.

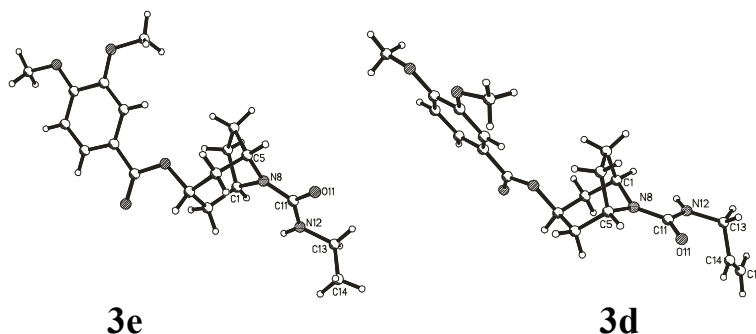


4-Rasm. 8-(Fenilkarbamotioil)-konvolvin (3b) va 8-(2-xlorofenilkarbamoil)-konvolvin (3B)ning fazoviy tuzilishi

Shuni taʼkidlash kerakki, N-metil konvolvindagi N1 azot atomining konfiguratsiyasi trigonal-piramidal boʻlib, sp^3 gibrid shakliga mos keladi, N1 atomining tekislikdan ogʻishi 0.516 Å, mos keladigan N-C bogʻning uzunligi 1.465 Å (4-rasm).

3b kristallida karbamoil fragmentining NH va C=O guruhlarini oʻrtasida H-bogʻlanish kuzatiladi, buning natijasida kristall panjara birligi *b* oʻqi boʻylab H-bogʻ zanjirlari hosil boʻladi. H-bogʻlanish kattalıkları quyidagicha: masofalar N2...O5 2.866(6) Å va 2.838(6) Å (**3bb**, N2...O5 2.03 Å (**3b**) va 2.02 Å (**3b b**) burchak N2-H2...O5 164° (**3ba**) va 158° (**3Bb**). **3B** kristallida karbamotioil fragmentining N-H va C=S guruhlarini oʻrtasida xuddi shunday tarzda H-bogʻlar hosil boʻladi, natijada elementar yacheykaning *c* oʻqi boʻylab zanjirlar hosil boʻladi (4-rasm). H-bogʻlarning kattalıkları quyidagicha: masofalar N2...S1 3.390 (3) Å, H2...S1 2.65 Å, N2- H2...S1 burchak 145°.

N-Etilkarbamoil (3e) va N-allilkarbamoil (3d) konvolvinlarning kristall tuzilishi. Olingan reaksiya mahsulotlarining kristall tuzilishini oʻrganish uchun konvolvinning N-(etil-, allilkarbamoil) hosilalarining (**3e** va **3d**) rentgen difraksiyon tahlili oʻtkazildi.



Ikkala kristall strukturalarda, RTT maʼlumotlariga koʻra, bir xil molekulalararo vodorod N12–H...O11 bogʻlari turi kuzatiladi. Molekulaning konvolvin qismidagi barcha halqalarning konformatsiyasi va joylashishi bir xil. Biroq C1/N8/C5 va N12/C11/O11 fragmentlar oʻrtasida farqlar mavjud, N-etil karbamoil konvolvini bu fragmentlar orasidagi burchaklar 11° (**3e**), allil hosilasida – 13° (**3d**).

C. subhirsutus oʻsimligining yer ustki qismi va ildizlarining flavonoidlar tarkibini oʻrganish. Ilk bor *C. subhirsutus* yer ustki qismi va ildizlarida YuSSX usuli bilan flavonoidlar tarkibi oʻrganildi. Standart flavonoid naʼmunalari bilan taqqoslaganda oʻsimlikda giperazid, rutin hamda gall kislotasi, apigenin sezilarli darajada yuqori miqdorda mavjudligi (15.55 mkg/g) aniqlandi.

***C. subhirsutus* o‘simligining yer ustki qismi va ildizlarining makro- va mikroelementlar tarkibini o‘rganish.** Makro- va mikroelement tarkibini o‘rganish induktiv bog‘langan plazma mass-spektrometriyasi (ICP-MS) uskunasi amalga oshirildi. O‘simlik organlarida eng yuqori temir miqdori (0.065-0.083%), hayotiy elementlar (Mg, Fe, Co, Ni, Cu, Ni, Mo, Se, I), mis va rux miqdori 0.0007%-ni tashkil qildi. Olingan ma‘lumotlar *C. subhirsutus* o‘simligining barcha qismlarini xavfsiz dorivor xomashyo sifatida tavsiya etishga imkon beradi.

“Alkaloidlar va ular asosida sintez qilingan birikmalarning biologik faolligi” nomli dissertatsiyasining **uchinchi bobida** alkaloidlar va ularning hosilalarini biologik o‘rganish natijalari to‘g‘risidagi ma‘lumot berilgan.

Biologik faollik. *Convolvulus* o‘simlik turi alkaloidlari va ularning hosilalarini sitotoksik faolligini o‘rganish.

Convolvulus turiga mansub o‘simlik alkaloidlari va ularning hosilalarining HeLa va HEP-2 saraton hujayralari va birlamchi fibroblast xujayralariga ta‘siri o‘rganildi. Bunda konvolvin va uning hosilalari sitotoksik faollikka ega ekanligi aniqlandi. Konvolinin, N-benzil konvolvin va N-xloratsetil konvolvin alkaloidlari uch turdagi hujayralarda 100 va 10 mkg/ml konsentratsiyalarda eng yuqori selektiv sitotoksiklikni ko‘rsatdi. Olingan ma‘lumotlarga ko‘ra, N-benzil konvolvin alkaloidi istiqbolli bo‘lib, u saraton hujayralariga (HEP-2) yuqori selektiv sitotoksiklikni ko‘rsatdi, u sog‘lom teri hujayralari uchun past toksikdir.

Konvolvin alkaloidining oltita sintetik xosilalari bachadon epitelial kartsinomasi HeLa, ko‘krak adenokartsinomasi HBL-100 va laringeal adenokarsinoma HEP-2 larga qarshi sitotoksik faoliyatini o‘rganish natijasida, N-detsil-, N-nonil- va N-oktil konvolvinlarda saraton hujayralarida ham, sog‘lom fibroblast hujayralarida ham yuqori sitotoksiklik aniqlandi.

Makkajo‘xori va Amerika makkajo‘xori hasharoti hujayralarida (*Hilicoverpa zea* HzAM1). *Convolvulus subhirsutus* o‘simligi alkaloidlari yig‘indisi va ekstraktining sitotoksikligi ham o‘rganildi. O‘rganilgan namunalardan konvolvin alkaloidi va *C. subhirsutus* o‘simlik ekstrakti *Hilicoverpa zea* HzAM1ga nisbatan o‘rtacha sitotoksiklikni namoyish etishi aniqlandi.

Birinchi marta *Convolvulus subhirsutus* o‘simligi alkaloidlari va ekstraktlarini ***Callosobruchus maculatus*** va ***Acanthoscelides obtectus*** don zararkunandalariga qarshi insektitsid faolligini o‘rganish natijasida *C. subhirsutus* alkaloidlari yig‘indisi 10 mg/ml dozada ***C. maculatus*** va ***A. obtectus***larga qarshi yuqori insektitsid faolligiga ega ekanligi aniqlandi va zararkunandalarni 95%-i nobud bo‘lishi isbotlandi.

Dissertatsiyaning to‘rtinchi bobi (Tajriba qism) o‘rganilgan o‘simliklardan alkaloidlarni ajratish usullari, shuningdek, konvolvin hosilalarini olish usullari va ularning spektral tavsifiga bag‘ishlangan.

Xulosalar

1. O‘zbekiston Respublikasi florasida o‘sovchi *Convolvulaceae* oilasiga mansub 6 ta o‘simlik turi: *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*,

C. korolcovii va *C. arvensis* o'simliklarining alkaloidlarini ajratib olish va identifikatsiya qilish bo'yicha tadqiqotlar olib borilgan. Kimyoviy tadqiqotlar natijasida adabiyotlarda ma'lum bo'lgan 8 ta alkaloid ajratilgan. *C. fruticosus* o'simligi fraksiyalarining xromato-mass-spektral tahliliga ko'ra 14 ta birikma mavjudligi qayd etildi va fraksiyalarning asosiy komponenti tropan alkaloidi – tropin, hamda *C. fruticosus*da birinchi marta aniqlangan siromazin birikmasi bo'lishi ko'rsatilgan.

2. Birinchi marta turli xil ekstraksiya usullaridan foydalangan holda, *C. subhirsutus* va *C. krauseanus* larning yer ustki qismi va ildizlaridan alkaloidlar yig'indisi va maqsadli alkaloid konvolvinni olish usuli ishlab chiqildi va optimal mikroto'lqinli usul aniqlandi; shuningdek alkaloidlar yig'indisi va asosiy alkaloidlarni maksimal miqdorini to'playdigan o'simlik organlari aniqlandi.

3. Birinchi marta konvolvin alkaloidi asosida 20 ta yangi birikma sintez qilingan. Konvolvin alkaloidining gomologik qator alkil galogenidlar bilan o'zaro ta'siri o'rganilgan va konvolvinning N-alkil hosilalari olingan, hamda konvolvinning bir qator izotsianatlar bilan o'zaro ta'siri birinchi marta o'rganilgan va konvolvinning yangi N-karbamoil hosilalari olingan. Sintez qilingan birikmalarning tuzilishi IQ va YaMR spektroskopiya ma'lumotlari asosida isbotlangan, 7ta (**3c**, **3e**, **3f**, **3b**, **3B**, **3e'**, **3d**) birikmalarning fazoviy tuzilishi xalqaro Kembridj rentgen-strukturaviy tadqiqotlar markazida ro'yxatdan o'tkazilgan va tegishli identifikatsiya raqamlari olingan.

4. Konvolvin alkaloidining alifatik, aromatik va siklik kislotalar angidridlari bilan o'zaro ta'siri birinchi marta o'rganilgan va yangi hosilalar olingan. Siklik kislota angidridlari bilan o'zaro ta'sirlashganda N-(ω -karboksialkil) konvolvinlar hosil bo'lishi aniqlangan, reaksiyada hosil bo'lgan karboksi kislota keyingi reaksiyalarga kirishmaydi.

5. Fransiyaning "*Latoxan*" firmasining xalqaro katalogiga kiritilgan va tibbiy-biologik sinovlar uchun bioreaktiv sifatida taklif qilingan ikkita tropan alkaloidlari (konvolvin va konvolamin) uchun *Convolvulus subhirsutus* o'simligidan olish usuli ishlab chiqilgan.

6. Ilk bor *Convolvulus subhirsutus* o'simligi alkaloidlari va ekstraktlarining *Callosobruchus maculatus* va *Acanthoscelides obtectus* don zararkunandalariga qarshi insektitsid faolligi o'rganildi, natijada *C. subhirsutus* alkaloidlar yig'indisi 10 mg/ml dozada эталон (20%-li «Bagira» eritmasi) bilan solishtirganda yuqori insektitsid faolligiga ega ekanligini ko'rsatgan va zararkunandalarni 95%-ni nobud qilgan.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ им. акад. С.Ю. ЮНУСОВА**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

КАДИРОВА ДИЛФУЗА БАХТИЁРОВНА

**АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ РОДА *CONVOLVULUS*,
ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В УЗБЕКИСТАНЕ, СИНТЕЗЫ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ КОНВОЛЬВИНА**

02.00.10-Биоорганическая химия

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

Ташкент– 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2024.2.PhD/K787.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ АН РУз.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Арипова Салимахон Фазиловна
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Рамазанов Нурмурод Шералиевич
доктор химических наук, профессор

Абдулладжанова Нодира Гуломжановна
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится “_10_” декабря 2024 г. в 12.00 часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ АН РУз (адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48), e-mail: plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ АН РУз (регистрационный номер № _____) (адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13; факс: (99871) 262-73-48; e-mail: khidirova56@inbox.ru).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от « __ » _____ 2024 года).

Ш.Ш. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.т.н., академик

Н.К. Хидирова
Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, к.х.н.,
старший научный сотрудник

Э. Х. Ботиров
Председатель Научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день известно, что в мировой практике возрастает интерес к лекарственным фитопрепаратам, доля которых на мировом рынке фармацевтических препаратов неуклонно увеличивается. Повышенный интерес к растительным препаратам вызван широким спектром фармакологической активности, минимальной токсичностью, возможностью их длительного применения для лечения хронических заболеваний. Центральная Азия является источником возобновляемого лекарственного сырья, в арсенале которого особое место занимают растения семейства *Convolvulaceae* – источников тропановых пирролидиновых алкалоидов, широко применяемых в медицине в качестве эффективных лекарственных препаратов.

Флора Узбекистана богата растительным миром и, в связи с этим, создаётся основа для развития отечественной фармацевтической промышленности, что позволяет не только восполнить дефицит лекарственных средств, но и внести свой вклад в разработку новых, экологически безопасных и уникальных, экспорт-ориентированных препаратов.

В настоящее время многочисленные исследования алкалоидов тропанового класса свидетельствуют о том, что многие алкалоиды данного класса, обладающие востребованными биологическими свойствами, до настоящего времени широко применяются в практической медицине в качестве эффективных лекарственных средств. К примеру, алкалоиды гиосциамин, скополамин, атропин с холинолитическими и спазмолитическими свойствами широко применяются в неврологии, хирургии, при глазных болезнях, кокаин – сильнейшее анестетическое средство. В этой связи, химическое изучение растений, продуцирующих биологически активные соединения, является одним из приоритетных направлений в области фитохимии и биоорганической химии.

В стратегии развития Нового Узбекистана определены важные задачи в контексте «...увеличение предложения для рынка пищевых и непищевых продуктов и устранение сезонных дефицитов». В Узбекистане в настоящее время проводится цикл мероприятий, посвящённых созданию и разработке новых и импортозамещающих лекарственных препаратов на основе отечественного растительного сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Узбекистана ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране, выращиванию, переработке и рациональному использованию имеющихся ресурсов лекарственных растений, произрастающих в дикой природе»¹, Указе Президента Узбекистана УП-55 от 21 января 2022 года «О мерах по дальнейшему опережающему развитию фармацевтической промышленности республики в 2022-2026 годах»², а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

¹Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-4670 от 10 апреля 2020 года.

²Указ Президента Республики Узбекистан УП-55 от 21 января 2022 года.

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

Степень изученности проблемы. Фитохимическими исследованиями растений, продуцирующих тропановые алкалоиды, занимались ведущие специалисты зарубежных стран R.H.F. Manske, Samson Afewerki, Jia-Xin Wang, Wei-WeiLiao, Armando Córdova, G. Fodor, R. Dharanipragada, J. Parello, P. Longevialle, W. Vetter, J. A. Mc Closkey, N. A. Azman, M. G. Gallego, L. Julia, L. Fajari, M. Almajano, стран СНГ – А. П. Орехов, З. А. Коновалова, Г. В. Лазуревский, Н. В. Плеханова. Исследованием химического состава растений этих видов в Узбекистане занимались С. Ю. Юнусов, В. М. Маликов, С. Ф. Арипова, Р. Т. Мирзаматов, К. Л. Лутфуллин, Е. Г. Шарова, А. М. Гаппаров и др. В результате было установлено, что представители семейства вьюнковых в мажорных количествах продуцируют биологически активные алкалоиды.

Растения рода *Convolvulus* насчитывают в мире не менее 180-190 видов, во флоре СНГ – свыше 30 видов, причём в Среднеазиатском регионе произрастает 20 видов. Большинство растений рода *Convolvulus* семейства Convolvulaceae является богатым источником тропановых алкалоидов. Отдельные виды данного рода (*C. subhirsutus*, *C. pseudocanthabrica*), произрастающие в Казахстане, в определённые периоды вегетации растения содержат 0.6-4.0% суммы алкалоидов. В указанных видах растений главными по содержанию являются два алкалоида: конвольвин и его N-метильное производное – конволамин, содержание смеси этих 2-х алкалоидов в сумме достигает 70-90%, которые на практике мало использованы.

В данной работе представлены исследования химического состава некоторых недостаточно изученных растений рода *Convolvulus*, произрастающих в Узбекистане.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных и прикладных проектов Института химии растительных веществ АН РУз: ФА-Ф-7-005 «Фундаментальные основы создания биологически активных субстанций на основе исследования алкалоидоносных растений Узбекистана» (2017-2020 гг.), а также в рамках гранта ГНТП (№ ФА-А-12-Т-104): «Разработка и внедрение в медицинскую практику антигипоксического препарата катацин и противомикробного препарата консубин» (2011-2014 гг.).

Целью исследования является изучение алкалоидов растений *C. subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii*, *C. arvensis*, относящихся к роду *Convolvulus*, произрастающих в Узбекистане, разработка методов выделения суммы алкалоидов и главных по содержанию целевых алкалоидов с целью поиска веществ с высокой физиологической активностью,

проведение ряда синтезов на их основе и определение их биологических свойств.

Задачи исследования:

проведение экстракций растений *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii*, *C. arvensis*, из полученных экстрактов выделение суммы и индивидуальных алкалоидов;

оптимизация методов получения суммы алкалоидов и индивидуальных целевых алкалоидов из надземной части и корней перспективных растений *C. subhirsutus* и *C. krauseanus*;

разработка метода выделения главного по содержанию алкалоида конвольвина из суммы алкалоидов *C. subhirsutus*;

проведение модификаций на основе алкалоида конвольвина, выделенного из суммы алкалоидов *C. subhirsutus*, и установление структуры синтезированных соединений;

оценка биологической активности синтезированных соединений.

Объектами исследования являются надземная часть и корни растений *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii*, *C. arvensis*, произрастающих в РУз.

Предметами исследования являются алкалоиды, выделенные из указанных выше растений, синтетические производные, их строение и физико-химические свойства, а также биологическая активность экстрактов и индивидуальных алкалоидов.

Методы исследования. При выполнении работы использованы методы выделения и очистки: экстракция, колоночная и тонкослойная хроматографии, перекристаллизация; методы идентификации выделенных веществ (ИК, масс-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ (РСА), хроматомасс- и масс-спектрометрия (GC-MS), ВЭЖХ и классические методы синтезов органических соединений на основе алкалоидов.

Научная новизна исследования состоит в следующем: проведены исследования алкалоидов 6 видов мало изученных растений семейства *Convolvulaceae* флоры Узбекистана: *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii* и *C. arvensis*. В результате химических исследований из надземной части и корней изученных растений выделено 8 тропановых и пирролидиновых алкалоидов, идентифицированных с известными основаниями;

по данным хроматомасс-спектрального анализа гексанового экстракта местного растения *C. fruticosus* впервые идентифицировано 14 соединений, основным компонентом которого является тропановый алкалоид – тропин, а также вещество циромазин, впервые обнаруженные в данном виде;

впервые для отработки оптимального способа выделения алкалоидов из надземной части и корней *C. subhirsutus* проведены эксперименты с использованием различных методов экстракции: настаивание (мацерация) при комнатной температуре, извлечение при нагревании, экстракция в аппарате

Сокслета, ультразвуковой и микроволновый способы экстракции и определён как оптимальный микроволновый метод;

впервые аналогичные исследования проведены для надземной части и корней альтернативного растения *Convolvulus krauseanus* – источника целевого алкалоида конвольвина, для которого также оптимальным является микроволновый метод выделения суммы алкалоидов;

разработан оптимальный метод получения из местного растения *Convolvulus subhirsutus* главного и целевого алкалоида конвольвина;

впервые на основе алкалоида конвольвина синтезировано 20 новых соединений, строение которых (и для некоторых из них и пространственное строение) доказано современными физико-химическими методами (ИК спектроскопия, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ);

проведены биологические испытания выделенных алкалоидов и впервые синтезированных на их основе соединений, среди которых выявлены вещества с высокой биологической активностью.

Практические результаты исследований заключаются в следующем:

выявлена цитотоксическая активность синтетических производных алкалоида конвольвина, а именно алкалоида N-бензил конвольвина, действующего на уровне стандарта цисплатина, но с меньшей токсичностью, а также алкилпроизводных конвольвина и суммы алкалоидов растения *Convolvulus subhirsutus* в отношении штаммов раковых клеток шейки матки HeLa и гортани HEp-2;

природная смесь 2-х алкалоидов (конвольвина и конволамина в соотношении 1:2) *C. subhirsutus* и *C. krauseanus* служит субстанцией разрабатываемого перспективного противоопухолевого действия лекарственного средства – 5%-ного «Линимента смеси конвольвина и конволамина»;

впервые изучением инсектицидной активности индивидуальных алкалоидов и экстрактов *Convolvulus subhirsutus* в отношении вредителей злаков *Callosobruchus maculatus* и *Acanthoscelides obtectus* выявлено, что сумма алкалоидов *C. subhirsutus* в дозе 10 мг/мл обладает высокой инсектицидной активностью в отношении к *C. maculatus* и *A. obtectus* и уничтожает 95% вредителей злаков.

Достоверность результатов исследования обосновывается использованием таких современных физико-химических методов анализа, как ИК, ^1H и ^{13}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 мировой литературе данными, а также публикациями в престижных международных журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется разработкой методов выделения главных алкалоидов, идентификацией их, впервые проведёнными синтезами новых соединений на их основе, а также обогащения химии природных соединений новыми сведениями о фитохимическом составе

некоторых мало изученных растений рода *Convolvulus* и биологической активностью алкалоидов и их синтезированных аналогов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что растения *C. subhirsutus* и *C. krauseanus* являются источниками субстанции создаваемого перспективного противоожогового лекарственного средства – 5%-ного «Линимента смеси конвольвина и конволамина» для наружного применения в дерматологии. Разработан лабораторный регламент получения данной субстанции.

Впервые разработан оптимальный метод выделения алкалоида конвольвина из местных растений *Convolvulus subhirsutus* и *C. krauseanus*, на основе которого осуществлён ряд синтезов с практической целью и выявлена биологическая активность некоторых соединений.

По проведённым исследованиям получено 2 патента РУз: «Средство, обладающее цитотоксической активностью» № IAP 05517 (28.12.2017 г.) и «Средство, обладающее избирательной цитотоксической активностью» № IAP 05790 (15.03.2019 г.).

Проведённые биологические испытания сумм алкалоидов, выделенных оснований и впервые синтезированных на их основе новых соединений, среди которых выявлены вещества с высокой биологической активностью, служат основой для создания перспективных средств для медицины и сельского хозяйства.

Для двух тропановых алкалоидов (конвольвин и конволамин), включённых в международный каталог французской фирмы “*Latoxan*” и предложенных для реализации в качестве биореактивов для медико-биологических испытаний, разработан способ получения из *Convolvulus subhirsutus*.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов исследования алкалоидов растений *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. lineatus*, *C. fruticosus*, *C. korolkovii*, *C. arvensis* и проведённых на основе алкалоида конвольвина синтезов:

результаты РСА семи новых синтезированных соединений (N-алкил: N-гексил-, N-октил-, N-нонил и N-карбамоильные производные конвольвина: N-8-(фенилкарбамотиоил и 8-(2-хлорфенил)карбамоилконвольвины) включены в Международную Центральную кристаллографическую базу данных Кембриджа (*The Cambridge Structural Database*, <https://www.ccdc.cam.>) и им были присвоены соответствующие идентификационные номера (CCDC 1935318, 1935324, 2207408, 2207409, 2207410, 2296040, 2296041). В результате информация о новых соединениях, включённых в базу данных, дала возможность для использования при синтезе и описании аналогичных веществ;

по результатам проведенных исследований алкалоидов, полученных из надземной части и корней растения *C. subhirsutus*, и их синтезированных на основе конвольвина производных, проявивших высокую цитотоксическую активность, Центром интеллектуальной собственности Республики Узбекистан выдано два патента на изобретение: «Средство с цитотоксической активностью» № IAP 05517 (28.12.2017) и «Средство с избирательной

цитотоксической активностью» № IAP № 05790 (15.03.2019). В результате получена возможность создания нового цитотоксического лекарственного средства на основе алкалоидов местных растений и их производных;

данные диссертационного исследования были использованы в фундаментальном гранте ВА-ФА-О-009 «Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активности природных соединений и их синтетических производных» (2017-2020 гг., Справка Академии наук Республики Узбекистан 4/1255-50 от 11.01.2024 года).

Апробация результатов исследования. Результаты работы докладывались и обсуждались на 6 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов. По материалам диссертации опубликованы 22 работы, из них 9 статей, в том числе 6 статей – в международных журналах, 1 статья – в зарубежном журнале, 2 статьи – в журналах СНГ, рекомендованных ВАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций РУз для публикации основных результатов диссертации доктора философии (PhD), получено 2 патента РУз на изобретение.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4-х глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 116 страниц, включающий 25 таблиц, 7 схем, 18 рисунков.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам лабораторий физико-химических методов исследования, молекулярной генетики, биологии лекарственных и технических растений Института химии растительных веществ за оказание практической помощи в выполнении данной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи работы, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «**Тропановые алкалоиды растений семейства Convolvulaceae, Solanaceae флоры Центральной Азии и их биологическая активность**» представлен обзор научных исследований по теме диссертации, включающий общие сведения о растениях семейства Solanaceae, рода *Convolvulus* семейства Convolvulaceae, выделенных из них химических соединениях и их биологической активности.

Во второй главе диссертации под названием «**Исследование алкалоидов растений рода *Convolvulus*, произрастающих на территории Узбекистана**» представлены результаты изучения химических компонентов объектов

исследований. Подраздел «Синтезы на основе алкалоида конвольвина» посвящён синтезам производных алкалоида конвольвина.

Исследование алкалоидов растений рода *Convolvulus*, произрастающих на территории Узбекистана. Недостаточная изученность некоторых видов растений рода *Convolvulus* семейства *Convolvulaceae* и в определённой степени доступность их обусловили необходимость подробного химического исследования последних. Нами изучено содержание алкалоидов в видах рода *Convolvulus*: *C. subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. lineatus*, *C. fruticosus*, *C. arvensis*, *C. korolkovii*, произрастающих на территории РУз. Выделение сумм алкалоидов из каждого вида растений производили экстракцией 85%-ным этанолом, гидромодуль - 1:5. *C. lineatus*, собранный с 3-х мест произрастания в Ферганской области (окрестности кишлака Ёрдон, озёр Нанай и Ёртош), содержал примерно одинаковое количество алкалоидов (0.054, 0.04 и 0.05 %). В полученных суммах оснований по данным ТСХ в системе 1: хлороформ-метанол (3.5:1.5) обнаружено 5 одинаковых пятен со значениями R_f 0.10, 0.21, 0.41, 0.48, 0.58, 0.70, различающиеся лишь по интенсивности, из которых выделен алкалоид **1** в виде хлоргидрата с т. пл. 227-228°C (УФ спектр **1**: λ_{max} 307 nm (lg Σ 2,36). ИК спектр (ν , cm^{-1}): 2950-2802, 2643, 1714 (C=O), 1465-1405, 1131, 1097. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 2.88, 2.92, 1.62-2.50 (8H), 3.50-3.65, 2.98-3.12. Масс-спектр, m/z: 224 (M^+), 140, 126, 98, 84). Полученные спектральные характеристики **1** соответствуют известному алкалоиду кускигрину, выделенному впервые из *C. erinaceus*.

Надземная часть *C. fruticosus*, собранная в период цветения в Бухарской области, содержит 0.047% суммы алкалоидов, из которой в ацетоне выделен алкалоид кускигрин в виде нитрата (т. пл. 204-206°C), его йодметилат с т.пл. 242-244°C. В маточниках смеси алкалоидов по данным ТСХ обнаружили алкалоид тропин. Таким образом, присутствие в *C. fruticosus* алкалоидов кускигрина и тропина определено впервые. Маточники нитрата кускигрина разделяли на фракции по растворимости в бензоле, хлороформе, этилацетате, н-бутаноле. Полученные фракции подвергали хроматомасс-спектральному анализу, по данным которого во фракциях отмечено присутствие 14 соединений, главными из которых в бензольной фракции являются 2,3-дигидрокси-3-фенилпропионовая кислота, 2-формилбензойная кислота, 3,4-бензотропилиден и 9-метилнонадекан. Хлороформная фракция содержала 1-метилпирролидин-2-он, 3-этил-4-метил-1H-пиррол-2,5-дион, амид бензойной кислоты, а также фенол и в значительном количестве 4-гидрокси-3-метоксиацетофенон. Основным компонентом н-бутанольной фракции оказался алкалоид – тропин, а также вещество циромазин, впервые обнаруженные в *C. fruticosus*.

Произведена экстракция и определено количественное содержание алкалоидов в надземной части *C. arvensis*, собранного в Ташкентской области (Ахангаран, Кизилчасой). Получили 0.06% суммы алкалоидов, из которой впервые выделили алкалоид кускигрин. Изучены алкалоиды надземной части *C. korolkovii*, собранного в Бухарском вилояте (Джингельды) в фазе цветения,

из которого получили сумму алкалоидов в количестве 0.07% и впервые обнаружен алкалоид кускигрин.

Таким образом, в результате изучения 4-х видов растений рода *Convolvulus* установлено, что данные виды содержат незначительные количества сумм алкалоидов, общим и главным из которых является алкалоид кускигрин.

Алкалоиды растения *Convolvulus subhirsutus*. Главными алкалоидами растения *C. subhirsutus* являются тропановые основания конвольвин и конволамин, обладающие противомикробной и противогрибковой активностью. Отрадно, что в Узбекистане имеются достаточные запасы растительного сырья, а содержание действующих веществ достоверно высокое (от 0.6 до 4.5% от массы сухого сырья).

С целью получения алкалоидов – конвольвина и конволамина из растений рода *Convolvulus* проведены исследования по отработке эффективного метода получения выше указанных целевых алкалоидов из 2-х видов растительного сырья: *C. subhirsutus* и *C. krauseanus*.

Оптимизация процесса экстракции алкалоидов *Convolvulus subhirsutus*. Для разработки оптимального способа выделения алкалоидов из надземной части и корней *C. subhirsutus* были проведены опыты с использованием различных методов экстракции: при комнатной температуре (мацерация), с нагреванием, в аппарате Сокслета, при ультразвуковой и микроволновой экстракции. Для экспериментов из органов *C. subhirsutus* в равных количествах (по 100,0 г) выделяли сумму экстрактивных веществ (СЭВ) и сумму алкалоидов (СА) с использованием 85%-ного этанола (гидромодуль 1:5). Из полученных данных (табл. 1) видно, что при обычном методе настаивания для корней (способ 1) процесс длительный (10 дней), выход целевых продуктов удовлетворительный (2.51% и 2.8%).

При использовании 2-го способа (нагревание) уменьшалось время извлечения (6 ч), значительно увеличивался выход веществ (6.0% и 4.2%). При экстракции в аппарате Сокслета (способ 3) увеличивается время экстракции (15 ч) и выход СА.

В процессе экстракции с помощью ультразвука (метод 4) время выделения СЭВ составляло 5 часов и выход СА (3.5%) был выше (табл. 1).

Проведение экстракции корней при микроволновом способом (метод 5) время извлечения действующих веществ резко снижается (1.5 часа) и выход СЭВ и СА максимальный (до 7.5% и 4.5%).

Аналогичные данные получены и в случае надземной части сырья (табл. 1). В сумме алкалоидов корней отмечено наибольшее содержание конвольвина (93%) и в надземной части максимальное содержание конвольвина и конволамина (90.64%) при микроволновой экстракции.

Полученные результаты позволяют заключить, что, несмотря на различные методы извлечения, соотношение содержания конвольвин:конволамин практически не меняется.

Таблица 1. Выход СЭВ, СА, конвольвина и конволамина в органах *C. subhirsutus* различными методами

Метод экстракции	СЭВ, %	СА, %	Содержание конвольвина, %		Содержание конволамина, %	
			в СЭВ	в СА	в СЭВ	в СА
Надземная часть						
Мацерация –5 дней	0.50	0.21	10.55	53.20	5.70	26.02
Нагревание (80-85 °С, 6 ч)	1.40	0.26	26.70	55.30	14.60	30.01
В аппарате Сокслет (12 ч)	0.60	0.22	18.00	55.20	9.50	28.70
Ультразвуковая экстракция (4 ч)	0.60	0.16	14.20	54.10	7.85	29.61
Микроволновая экстракция (1 ч)	1.65	0.30	21.19	60.14	8.30	30.50
Корни						
Мацерация –10 дней	2.51	2.80	24.50	90.40	-	-
Нагревание (80-85 °С, 6 ч)	6.00	4.20	65.00	92.00	-	-
В аппарате Сокслета (15 ч)	5.30	3.80	25.10	90.45	-	-
Ультразвуковая экстракция (5 ч)	5.60	3.50	42.70	90.02	-	-
Микроволновая экстракция (1.5 ч)	7.50	4.50	60.60	93.08	-	-

Содержание в корнях суммы алкалоидов колеблется от 2.8% до 4.5%. Нами впервые выявлено, что в корнях алкалоид конволамин не обнаруживается, содержание конвольвина в сумме алкалоидов составляет более 75%, а в надземной части более 50%, а доля конволамина в ней составляла 26-30%. Полученные данные свидетельствуют о явном преимуществе метода микроволновой экстракции. СА и СЭВ анализировались также на содержание главных оснований (конвольвина и конволамина) и определялись методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ), а количество их в сумме алкалоидов – методом ВЭЖХ (рис. 1).

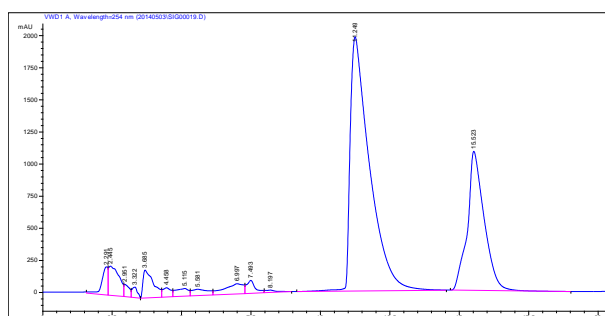


Рис. 1. ВЭЖХ хроматограмма смеси конвольвина и конволамина

По данным ВЭЖХ анализа сигнал с временем удерживания (ВУ) 11.248 соответствует конвольвину (I), а пик с ВУ 15.523 – конволамину (II). Соотношение алкалоида I по отношению к II соответствует 2:1.

Состав суммы алкалоидов *Convolvulus krauseanus*, полученной различными методами. *C. krauseanus*, наряду с *C. subhirsutus*, является перспективным источником алкалоидов - конвольвина и конволамина, содержание которых составляет 0.4-0.6% от массы сухой надземной части. Проведены аналогичные эксперименты (аналогично *C. subhirsutus*) с использованием различных методов экстракции растения, собранного в Ферганской области (табл. 2). Результаты показывают явное преимущество микроволнового способа.

Таблица 2. Выход суммы алкалоидов, конвольвина и конволамина из надземной части *C. krauseanus* различными методами

Метод экстракции	СА, %	Содержание конвольвина, %	Содержание конволамина, %
Метод настаивания (8 суток)	0.40	50.00	20.21
Метод нагревания 80-85°C (6 ч)	0.48	53.12	23.34
Экстракция в Сокслете (12 ч)	0.42	51.21	21.23
Ультразвуковая экстракция (5 ч)	0.58	54.31	24.15
Микроволновая экстракция (1.5 ч)	0.63	58.11	26.24

Полученные суммы алкалоидов также анализировали на содержание целевых оснований – конвольвина и конволамина и определялись методом ВЭТСХ.

Выделение и разделение суммы алкалоидов надземной части *Convolvulus krauseanus*. После выделения из суммы алкалоидов конвольвина и конволамина из маточников кипячением ацетоном выделены кристаллы с т.пл. 209-210°C, идентифицированные по спектральным данным (ИК, масс-, ПМР) с известным алкалоидом филлальбином. Из нерастворимой в ацетоне части выделили алкалоид с т.пл. 214-215°C, идентифицированный с конволидином. Маточники конвольвина и конволамина делили на хроматографической колонке с силикагелем и алкалоиды элюировали последовательно экстракционным бензином, градиентной смесью бензина с хлороформом, хлороформом, смесью хлороформа с метанолом. Из бензиновых фракций выделили кристаллы с т.пл. 184-185°C, идентифицированные с известным алкалоидом конволином. Последующие хлороформные фракции содержали алкалоид конволицин с т. пл. 144-145°C.

Таким образом, в результате изучения алкалоидов *C. krauseanus* флоры РУз впервые из данного объекта выделено 6 известных в литературе алкалоидов.

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ КОНВОЛЬВИНА

Реакции алкилирования конвольвина. Проведены реакции алкилирования конвольвина с рядом гомологов бромистых алкилов (**2a-g**) и получены N-(бутил-, пентил-, гексил-, гептил-, октил-, нонил-, децил-) производные конвольвина. Реакции проведены по общей методике алкилирования: к конвольвину в определённом растворителе (ацетон, бензол) добавляли рассчитанное количество бромистого алкила, K_2CO_3 для связывания выделяющегося при реакции HBr (схема 1).

Реакцию проводили при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке при умеренном нагревании. Ход реакции контролировали по ТСХ.

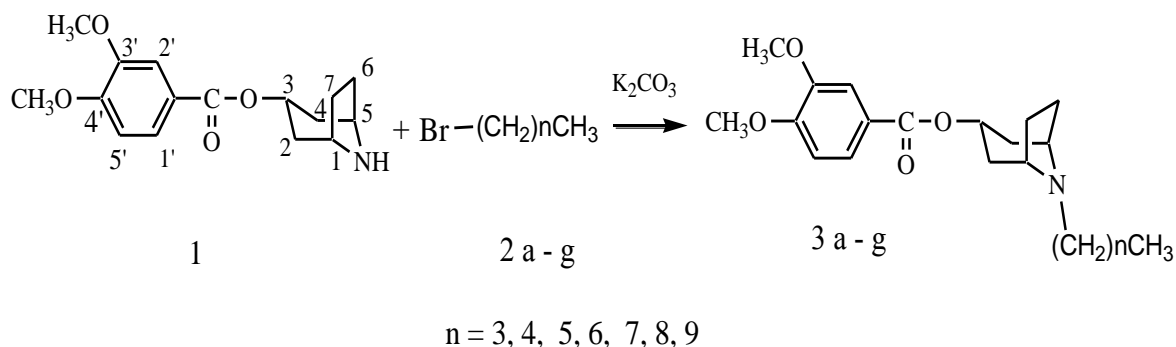


Схема 1. Синтез N-алкилпроизводных конвольвина

Выпавший осадок KBr отделяли, а маточник сушили под вакуумом. Синтезированы алкилгалогениды **3a-g** с выходами 60-85%. Структуры полученных соединений **3a-g** доказаны на основании данных ИК и ЯМР спектроскопии. Для соединений **3c**, **3e** и **3f** пространственное строение установлено методом РСА их хлоргидратов. Результаты РСА производных **3c**, **3e** и **3f** показывают (рис. 2), что кристаллы гидрохлорида **3c** содержат молекулы воды, а в гидрохлоридах **3e** и **3f** они отсутствуют. В гидрохлориде **3c** молекулы воды связаны с протонированным атомом азота и анионом хлора H -связями. В гидрохлоридах **3c**, **3e** и **3f** молекулы алкалоида протонированы по атомам азота, в результате длины $N-C$ связей удлиняются относительно непротонированного основания. В кристаллах **3c**, **3e** и **3f** сохраняется конфигурация атома $C10$ –вератроилокси группа в положении $C10$ имеет α -аксиальную ориентацию относительно тропанового ядра, который совпадает с таковыми, наблюдаемыми в литературе. Вератроилокси группа искажается от плоскости симметрии тропанового ядра, что характеризуется торсионными углами $H10-C10-O4-C9$, значения которых для **3c**, **3e** и **3f** составляют 34° , 25° и 22° , соответственно. Следует отметить, что карбонильная группа в этих соединениях и известных в литературе аналогах всегда *син*-направлена относительно β -экваториально расположенного атома водорода при $C10$. В кристалле **3c** алкильный заместитель разупорядочен по позициям атомов $C17$, $C18$ и $C21$, которые находятся в двух позициях в соотношении 0.78:0.22.

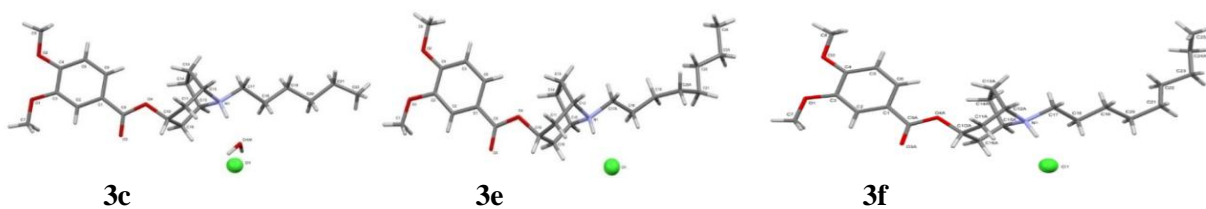


Рис. 2. Пространственное строение соединений **3c**, **3e** и **3f**.

На рисунке 2 представлено преобладающее положение атомов молекулы гидрохлорида **3c**. В кристалле **3e** также наблюдается беспорядок атомов C17 и C20 алкильного участка в соотношении 0.70:0.30. В гидрохлориде **3f** беспорядок атомов в кристалле имеет ещё более сложный характер. Сохраняются положения атомов бензольного кольца с метоксильными группами. Молекулу в пространстве можно представить в виде повернутого нортропанового ядра относительно оси, проходящей через атом N и плоскость бензольного ядра. В свободном алкильном фрагменте атомы C17, C18, C20, C24 и C25 находятся в двух позициях. В **3f** соотношение неупорядоченных позиций атомов составляет примерно в соотношении 0.70:0.30. На рисунке 2 представлено основное положение атомов в **3f**. В кристалле **3c** наблюдается Н-связь между протоном атома азота и молекулой воды, в свою очередь молекула воды образует Н-связи с анионом хлора. В результате этих межмолекулярных взаимодействий в кристалле образуются centrosymmetric димерные ассоциаты молекул (рис. 3). В структуре наблюдаются также π - π взаимодействия между ароматическими участками вератроилокси группы молекул, преобразованных центром симметрии. В структурах кристаллов **3e** и **3f** наблюдаются идентичные Н-связи между анионом Cl и протоном у NH.

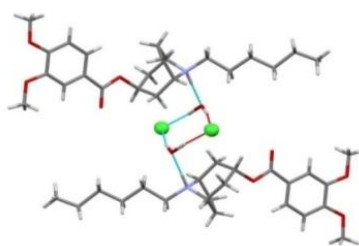


Рис. 3. Образование centrosymmetric димера в структуре **3c**.

Структуры расшифрованы прямыми методами с использованием комплекса программ SHELXS-97. Расчёты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97. Материалы рентгеноструктурного анализа **3c**, **3e** и **3f** депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных и им присвоены соответствующие идентификационные номера CCDC (2207408, 2207409, 22074010).

Ацилирование конвольвина ангидридами моно- и дикарбоновых кислот. Исследовали взаимодействие **1** с алифатическими (уксусным, пропионовым, масляным) ангидридами (**2-7**), ароматическим (бензойным) и циклическими ангидридами (янтарный, глутаровый) (схема 2). При этом можно

было ожидать ацилирование NH-группы, а также возможность переацилирования 3,4-диметокси-бензойного остатка с образованием новых O-ацильных производных. Реакции проводились в растворе абсолютного бензола.

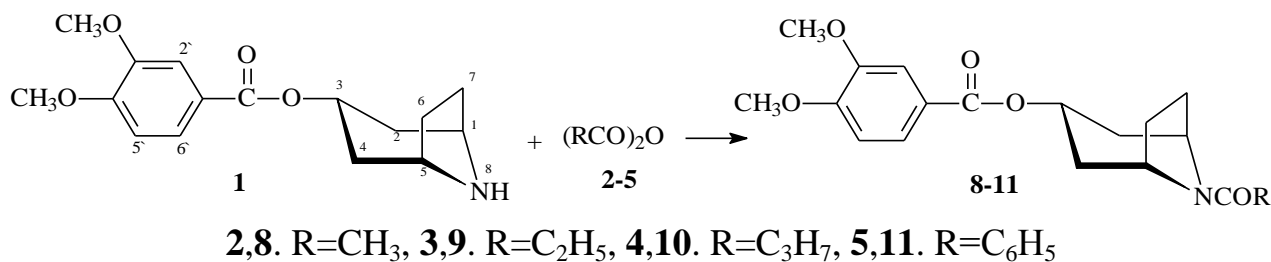


Схема 2. Синтез конвольвина с рядом ангидридов кислот.

Оказалось, что ацилирование уксусным, пропионовым, масляным и бензойным ангидридами идёт при комнатной температуре. В случае янтарного и глутарового ангидридов требуется нагревание смеси при 70-80°C. При этом в случае первых четырех ангидридов были получены N-ацетил-(**8**), N-пропионил-(**9**), N-бутироил- (**10**), N-бензоил-(**11**)-конвольвины. При взаимодействии с циклическими ангидридами кислот (**6**, **7**) образуются N-(ω-карбоксилалкил-) конвольвины (**12**, **13**). Образующаяся при этом карбоксильная группа не вступает далее в реакцию (схема 3).

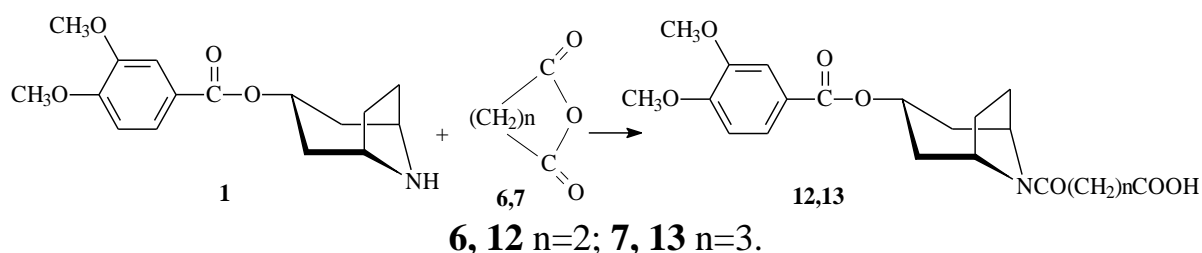


Схема 3. Синтез конвольвина с рядом циклических ангидридов кислот.

Структура синтезированных соединений доказана с помощью данных УФ, ИК и ¹H ЯМР спектроскопии. В УФ спектре соединений **8-13**, наряду с максимумами поглощения при 223, 275 нм, проявляется максимум при 295-297 нм. В ИК спектре соединений **8-13** исчезают полосы поглощения NH-группы конвольвина при 3387 см⁻¹ и обнаруживаются полосы поглощения N-CO-фрагмента при 1622-1699 см⁻¹ и сложноэфирной COO-группы при 1698-1705 см⁻¹. В ¹H ЯМР спектре соединений **8-13** химические сдвиги протонов ароматического кольца, метоксильных, метиленовых групп практически не меняются за исключением метинных протонов, связанных с атомом азота (H-1, 5). Они проявляются в виде триплетов и мультиплетов (для **8-10**, **12**, **13**) или уширенных синглетов (для **11**). Наблюдается резкое различие химических сдвигов протонов H-1 и H-5 в ацилпроизводных **8-13**. Это объясняется известным фактором – дезэкранизацией соседних протонов под действием образованной в результате реакций NCOR группы.

Синтез карбамоильных производных алкалоида конвольвина. Исследовали также взаимодействие **1** с рядом изоцианатов, (этил-, аллил-, о-хлорфенил-, фенил-, тиофенил-изоцианаты) и получены соответствующие N-карбамоильные производные конвольвина (схема 4).

Реакции проведены по общей методике: к раствору конвольвина в бензоле добавляли рассчитанное количество соответствующего изоцианата и смесь кипятили с перемешиванием на магнитной мешалке в течение 4-8 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ и продукт реакции перекристаллизовывали из смеси растворителей.

Все реакции проходят в растворе абсолютного бензола при комнатной температуре с выходами 60-80%. Структуры полученных **2-6** веществ доказаны ИК и ЯМР спектроскопией, а для **2-3** и методом РСА.

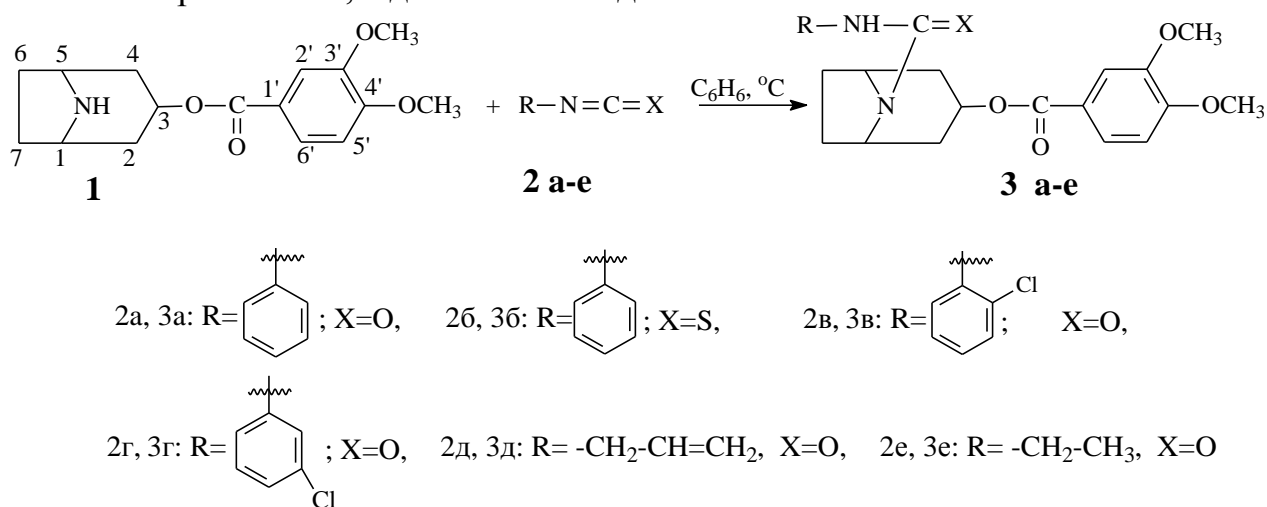


Схема 4. Синтез N-карбамоильных производных конвольвина.

Пространственное строение молекул **3б** и **3в** по данным РСА представлено на рисунке 4. Ассиметрическая часть кристаллической ячейки **3б** состоит из двух независимых молекул (**3б а** и **3б б**). Заместитель – вератроилокси группа в положении С3 имеет α -аксиальную ориентацию относительно тропанового ядра и искажена от плоскости симметрии тропанового ядра, что характеризуется торсионным углом Н3-С3-О1-С8, значения которого для молекул **3ба** и **3бб** составляют 35.0° и -29.8°, соответственно. Для молекулы **3в** этот торсионный угол равен 31.71°. Следует заметить, что карбонильная группа в этих соединениях и аналогах всегда *син*-направлена относительно экваториально расположенного атома водорода при С3.

РСА соединения **3б** показал, что конфигурация атома N1 близка к плоской форме, соответствующей sp^2 -гибридному состоянию. В молекулах **3ба** и **3бб**, отклонение атома N1 от плоскости связанных с ним атомов составляет 0.228 Å и 0.202 Å, N1-С17 длины связей составляют 1.355 Å и 1.356 Å, соответственно. Геометрия атома N1 в молекуле **3в** идеально плоская. Отклонение атома N1 от плоскости связанных с ним атомов составляет 0.028 Å, длина связи N1-С17 составляет 1.328 Å. Следует отметить, что конфигурация атома азота N1 в N-

метил конвольвине тригонально-пирамидальная, соответствующая sp^3 -гибридной форме, отклонение атома N1 от плоскости составляет 0.516 \AA , длина соответствующей N-C связи составляет 1.465 \AA .

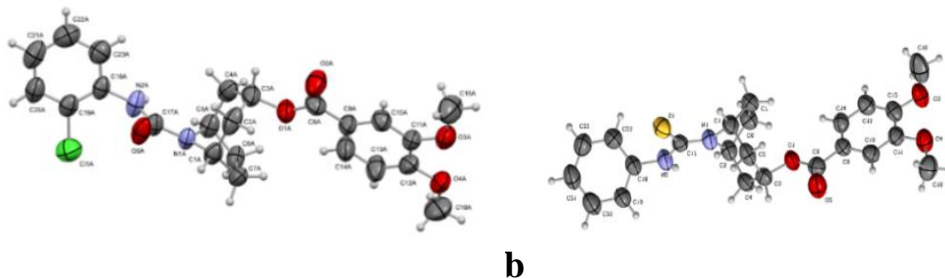
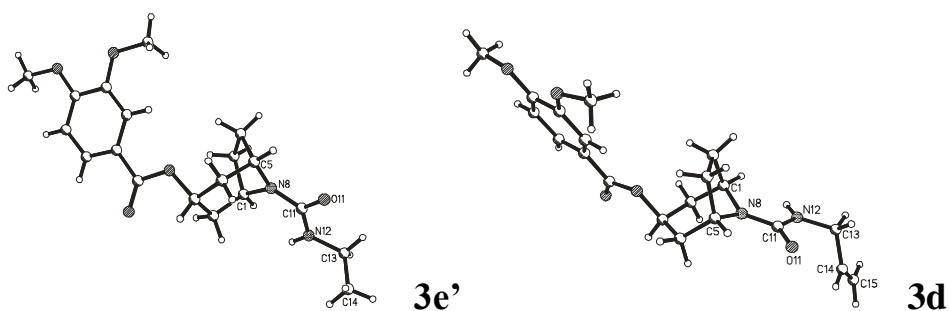


Рис. 4. Пространственное строение 8-(фенилкарбамотиоил)-конвольвина (**3б**) и 8-(2-хлорфенил) карбамотиоил-конвольвина (**3в**)

В кристалле **3б** наблюдается Н-связь между группами N-H и C=O карбамотиоильного фрагмента, в результате чего вдоль оси *b* элементарной ячейки образуется Н-связанные цепи. Параметры Н-связи следующие: расстояния N2...O5 $2.866(6) \text{ \AA}$ (**3ба**) и $2.838(6) \text{ \AA}$ (**3бб**), N2...O5 2.03 \AA (**3а**) и 2.02 \AA (**3бб**) угол N2-N2...O5 164° (**3ба**) и 158° (**3бб**). В кристалле **3в** аналогичным образом образуется Н-связи между группами N-H и C=S карбамотиоильного фрагмента, в результате образуются цепочки вдоль оси *c* элементарной ячейки (рис. 4). Параметры Н-связи следующие: расстояния N2...S1 $3.390(3) \text{ \AA}$, N2...S1 2.65 \AA , угол N2-N2...S1 145° .

Кристаллическая структура N-этилкарбамотиоил-(3e') и N-аллилкарбамотиоил-(3d) конвольвинов. С целью изучения кристаллической структуры полученных продуктов реакций проводили рентгеноструктурный анализ N-(этил-, аллилкарбамотиоил-) производных конвольвина (**3е** и **3д**). По данным РСА в двух кристаллических структурах наблюдается одинаковая межмолекулярная водородная связь типа N12-H...O11.



Конформация и расположения всех колец в конвольвинной части молекулы одинаковое. Однако есть различия в расположении между фрагментами C1/N8/C5 и N12/C11/O11, в N-этилкарбамотиоил конвольвине углы между этими фрагментами составляют 11° (**3е'**), в аллил-производном – 13° (**3д**).

Исследование флавоноидного состава надземной части и корней растения *C. subhirsutus*. Впервые проведено исследование содержания

флавоноидов в надземной части и корнях *C. subhirsutus* методом ВЭЖХ. При сравнении со стандартными образцами отмечено содержание флавоноидов гиперозида, рутина, а также галловой кислоты, апигенин был в значительно высоком количестве (15.55 мкг/г) в надземной части.

Исследование макро- и микроэлементного состава надземной части и корней растения *Convolvulus subhirsutus*. Проведено определение макро- и микроэлементного состава надземной части и корней *C. subhirsutus* методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Отмечено высокое содержание железа (0.065-0.083%), жизненно важных элементов (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Se, I), меди и цинка 0.0007%. Полученные данные позволяют рекомендовать растение *C. subhirsutus* в качестве безопасного лекарственного сырья.

В третьей главе диссертации «**Биологическая активность алкалоидов и синтезированных на их основе соединений**» приводятся сведения о результатах проведённых биологических исследований алкалоидов и их производных.

Исследование цитотоксической активности алкалоидов рода *Convolvulus* и их производных. Изучено действие алкалоидов растений рода *Convolvulus* и их производных на культурах раковых клеток HeLa и HEP-2 и первичной культуре фибробластов. Установлено, что конвольвин и его производные обладают цитотоксической активностью. Наибольшую избирательную цитотоксичность проявили алкалоиды конволинин, N-бензил конвольвин и N-хлорацетил-конвольвин при концентрации 100 и 10 мкг/мл на трёх типах клеток. На основании полученных данных перспективным является алкалоид N-бензил конвольвин, проявивший высокую избирательную цитотоксичность к клеткам рака гортани (HEP-2) и менее токсичный для здоровых клеток кожи.

В результате изучения цитотоксической активности шести синтетических производных алкалоида конвольвина в отношении эпителиальной карциномы шейки матки HeLa, аденокарциномы молочной железы HBL-100 (ATCC HTB 124) и аденокарциномы гортани HEP-2 (ATCC:CCL-3) выявлена высокая цитотоксичность соединений N-децил конвольвина, N-нонил конвольвина и N-октил конвольвина, которая сохранялась как на раковых клетках, так и на линии здоровых клеток – фибробластах.

Изучение цитотоксичности суммы алкалоидов и экстракта растения *Convolvulus subhirsutus* на клетках кукурузной листовой совки и Американской кукурузной совки. Установлено, что алкалоид конвольвин и экстракт *Convolvulus subhirsutus* проявляют умеренную цитотоксичность относительно Американской кукурузной совки *Hilicoverpa zea* HzAM1.

Впервые изучением **инсектицидной активности алкалоидов и экстрактов** растения *C. subhirsutus* **в отношении вредителей злаков** – *Callosobruchus maculatus* и *Acanthoscelides obtectus* установлено, что **сумма алкалоидов *C. subhirsutus*** в дозе 10 мг/мл обладает очень высокой инсектицидной

активностью в отношении указанных вредителей злаков в лабораторных экспериментах *in vivo* и **уничтожает вредителей на 95%**.

Четвёртая глава диссертации (Экспериментальная часть) посвящена методам выделения алкалоидов из изученных растений, а также методам получения производных конвольвина и их спектральной характеристике.

Выводы

1. Проведены исследования по получению, разделению, выделению и идентификации алкалоидов из 6 видов растений семейства Convolvulaceae флоры РУз: *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolcovii* и *C. arvensis*. В результате выделено 8 алкалоидов, идентифицированных с известными основаниями. Согласно хромато-масс-спектральному анализу фракций растения *Convolvulus fruticosus* отмечено присутствие 14 соединений, основным компонентом фракций является тропановый алкалоид тропин, а также впервые обнаруженное соединение Циромазин.

2. Впервые с использованием различных методов экстракции отработан способ получения суммы алкалоидов и целевого алкалоида конвольвина из надземной части и корней *C. subhirsutus* и *C. krauseanus* и определён как оптимальный микроволновый способ; определены органы растения, накапливающие максимальное количество суммы и главных алкалоидов.

3. Впервые модификацией конвольвина получено 20 новых соединений. Исследовано взаимодействие алкалоида конвольвина с гомологическим рядом алкилгалогенидов и получены N-(бутил-, пентил-, гексил-, гептил-, октил-, нонил-, децил-) производные, а также с рядом изоцианатов, (этилизоцианат-, аллилизотиоцианат-, о-хлорфенил-изоцианат, фенилизотиоцианат, тиофенил-изоцианат-) и получены новые N-карбамоильные производные конвольвина. Структуры полученных соединений доказаны на основании данных ИК, масс- и ЯМР спектроскопии. Для семи соединений (**3с, 3е, 3f, 3b, 3в, 3е', 3d**) пространственное строение установлено методом РСА, которые зарегистрированы в Кембриджском центре рентгеноструктурных исследований и им присвоены соответствующие идентификационные номера (CCDC).

4. Впервые исследовано взаимодействие алкалоида конвольвина с алифатическими (уксусным, пропионовым, масляным), ароматическим (бензойным) и циклическими ангидридами (янтарный, глутаровый) кислот и получены новые производные. Установлено, что при взаимодействии с циклическими ангидридами кислот получают N-(ω -карбоксилалкил)

конвольвины, образующаяся при реакции карбокси кислота не вступает в дальнейшую реакцию.

5. Для двух тропановых алкалоидов (конвольвин и конволамин), включённых в международный каталог французской фирмы “*Latoxan*” и предложенных для реализации в качестве биореактивов для медико-биологических испытаний, разработан метод их получения из растения *Convolvulus subhirsutus*.

6. Впервые изучена инсектицидная активность алкалоидов и экстрактов *Convolvulus subhirsutus* в отношении вредителей злаков (*Callosobruchus maculatus* и *Acanthoscelides obtectus*), в результате установлено, что сумма алкалоидов *C. subhirsutus* в дозе 10 мг/мл при сравнении с эталоном (инсектицид «Багира» 20%-ный р-р) показала высокую инсектицидную активность и уничтожает 95% вредителей злаков.

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

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

KADIROVA DILFUZA BAHTIYOROVNA

**ALKALOIDS OF PLANTS OF THE GENUS *CONVOLVULUS*
GROWING IN UZBEKISTAN, SYNTHESIS OF NEW
CONVOLVIN DERIVATIVES**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2024

The title of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2024.2.PhD/K787.

The dissertation has been prepared at the Institute of the Chemistry of Plant Substances. The abstract of dissertation is posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on website of “ZiyoNet” information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Aripova Salimakhon Fazilovna,
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents:

Ramazanov Nurmurod Sheralievich,
doctor of chemical sciences, professor

Abdulladjanova Nodira G‘ulomjanovna
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent Pharmaceutical Institute

The defense will take place on «10»_december_2024 year 12.00 at the Meeting of the Scientific council DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of the Chemistry of Plant Substances (registered for №____)Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: (99871)plant.inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of the Chemistry of Plant Substances (Address:100170, Tashkent, 77 Mirzo Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: khidirova56@inbox.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2024.
(Protocol at the register No ____ dated “ ____ ” _____ 2024).

Sh. Sh. Sagdullaev

Chairman of Scientific Council on awarding
of scientific degrees, doctor of technical sciences, academician

N.K. Khidirova

Scientific Secretary of the Scientific
Council on awarding of scientific degrees,
PhD, senior scientific researcher

E.Kh. Botirov

Chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council
on awarding of scientific degrees, doctor
of chemical sciences, professor.

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to study the alkaloids of *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii*, *C. arvensis*, plants growing in Uzbekistan, to develop methods for isolating the main target alkaloids in the plant, to conduct a number of syntheses based on them, to determine biological activity in order to search for substances with high biological activity.

The objects of research are the organs (aerial part, roots) of *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii*, *C. arvensis* plants growing in the RUz, as well as synthetic derivatives of the convolvine alkaloid.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows: 8 known tropane alkaloids have been isolated from the aerial parts and roots of the *Convolvulus subhirsutus* plant; by the method of chromate-mass spectral analysis of hexane extract of local plants *C. fruticosus*, *C. lineatus*, *C. korolkovii*, 4 compounds were identified for the first time, two of them dominate quantitatively; an optimal method has been developed for obtaining the target convolvine alkaloid from the local *Convolvulus subhirsutus* plant; for the first time, 20 new compounds have been synthesized on the basis of the convolvine alkaloid, the structure of which (and for some of them the spatial structure) has been proven by modern physicochemical methods (IR spectroscopy, ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis); biological tests of isolated alkaloids and compounds synthesized on their basis for the first time were carried out, among which substances with high biological activity were identified.

The practical results of the research are as follows:

cytotoxic activity of synthetic derivatives of the convolvine alkaloid, namely the N-benzyl convolvine alkaloid, acting at the standard level-cisplatin, but with less toxicity, fractions of the sum of alkaloids of plants of the genus *Convolvulus* against strains of cervical cancer cells HeLa and larynx HEp-2, was revealed;

a natural mixture of 2 alkaloids of the *Convolvulus subhirsutus* plant - convolvine and convolamine in a ratio of 1:2 is part of the developed anti-burn action of the drug – 5 % «Convolvine and convolamine» liniment;

by studying the insecticidal activity of the alkaloids of the *Convolvulus subhirsutus* plant against the cereal pests *Callosobruchus maculatus* and *Acanthoscelides obtectus*, it was found that the sum of *C. subhirsutus* alkaloids at a dose of 10 mg/ml has a very high insecticidal activity towards *C. maculatus* and *A. obtectus* and kills pests by 95%;

for the first time, a method for isolating convolvine alkaloid from the local plant *Convolvulus subhirsutus* has been developed, on the basis of which a number of syntheses have been carried out for practical purposes.

According to the studies 2 patents of the Republic of Uzbekistan were obtained: «Agent with cytotoxic activity» № IAP 05517 (28.12.2017 y.) and «Agent with selective cytotoxic activity» № IAP 05790 (15.03.2019 y.).

Biological tests of the sums of alkaloids, isolated bases and 20 new compounds synthesized on their basis for the first time, among which substances with high

biological activity were identified, serve as the basis for creating promising means for medicine and agriculture.

Implementation of the research results. Based on the results of the study of alkaloids of plants *Convolvulus subhirsutus*, *C. krauseanus* based on convolvulin alkaloid:

results of the RSA of seven newly synthesized compounds (N-alkyl: N-hexyl-, N-octyl-, N-nonyl and N-carbamoyl derivatives of convolvulin: N-8-(phenyl-, 8-(2-chlorophenyl), N-allyl-, N-ethylcarbamoyl-convolvulins are included in the Cambridge International Central Crystallographic Database (*The Cambridge Structural Database*, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>) and they were assigned the appropriate identification numbers (CCDC 1935318, 1935324, 2207408, 2207409, 2207410, 2296040, 2296041). As a result, information about new compounds included in the database made it possible to use them in the synthesis and description of similar substances;

based on the results of studies of alkaloids obtained from the aboveground part and roots of the *C. subhirsutus* plant and their derivatives synthesized on the basis of convolvulin, which showed high cytotoxic activity, the Intellectual Property Center of the Republic of Uzbekistan issued two patents for the invention: "Agent with cytotoxic activity" No. IAP 05517 (12.28.2017) and "Agent with selective cytotoxic activity" IAP No.05790 (03.15.2019). As a result, it is possible to create a new effective cytotoxic drug based on alkaloids from local plants and their derivatives;

the data of the dissertation research were used in the fundamental grant BA-FA-O-009 "Study of cytotoxic, antibacterial, antifungal and antioxidant activity of natural compounds and their synthetic derivatives" (2017-2020, Certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan 4/1255-50 dated 11.01.2024).

The structure of the dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 116 pages, including 25 tables, 7 diagrams, 18 figures.

The author expresses his sincere gratitude to the staff of the laboratories of physico-chemical research methods, molecular genetics, medicinal and industrial Plants of the Institute of the Chemistry of Plant Substances for providing practical assistance in carrying out this work.

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

1. Tscheomashko N., Terent'eva N., Kadirova D.B., Okhunov I.I., Aripova S.F., Khashimova Z.S., Azimova Sh.S.. Synthes of Convolinine and citotoxyc activity of alkaloids of the genus *Convolvulus* and their derivatives. // *Chemistry of Natural Compounds*. – USA, -2012. -Vol. 49. -№ 6. -P. 1039. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10600-013-0459-6>.
2. Kadirova D.B., Mukarramov N.I., Aripova S.F., Shakhidiyatov Kh.M.. Acylation of convolvine by anhydrides of mono- and dicarboxylic acids. // *Chemistry of Natural Compounds*. – USA, -2014. -Vol. -49. -№ 3. -P. 576. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10600-014-1023-8>.
3. Кадырова Д.Б., Мукаррамов Н.И., С.Ф. Арипова, Шахидоятлов Х.М. Оптимизация метода выделения алкалоидов и других экстрактивных веществ *Convolvulus subhirsutus* (Convolvulaceae). // *Растительные ресурсы*. –Россия, -2016. -Том 52. -выпуск 1. -С. 166-174.
4. Цеомашко Н.Е., Терентьева Е.О., Хашимова З.С., Кадилова Д.Б., Арипова С.Ф., Юлдашев П.Х., Азимова Ш.С. «Средство, проявляющее цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам». // **Патент: № IAP 05517**. Зарегистрирован в гос. реестре изобретений РУз в г. Ташкент 28.12.2017 г.
5. Тургунов К.К., Ташходжаев Б., Кадилова Д.Б., Арипова С.Ф. Стереохимия тропанового алкалоида конвольвина и его производных. // «*European Journal of Chemistry - Announcement-Support for young Scientists and crystallographers*». *European Journal of Chemistry*. 2019. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.10.4.376380.1909>.
6. Цеомашко Н.Е., Терентьева Е.О., Хашимова З.С., Кадилова Д.Б., Арипова С.Ф., Юлдашев П.Х., Азимова Ш.С. «Средство, обладающее избирательной цитотоксической активностью». // **Патент: № IAP 05790**. Зарегистрирован в гос. реестре изобретений РУз в г.Ташкенте 15.03.2019 г.
7. Кадилова Д.Б., Бобакулов Х.М., Арипова С.Ф. Химические компоненты растений рода *Convolvulus* флоры Узбекистана. // *Доклады АН РУз*. –Ташкент, -2022. -№ 1. -С. 36-39.
8. Кадилова Д.Б., К.К. Тургунов, Ташходжаев Б., Арипова С.Ф. Синтез и структура алкилпроизводных конвольвина. // *Chemistry of Natural Compounds*. - USA, - 2023. -№ 1. -С. 105-108.
9. Tseomashko N.E., Terent'eva E.J., Kadirova D.B., Asimova Sh.S., Aripova S.F. Cytotoxicity of alkaloids of Plants of the Genus *Convolvulus* and their Derivatvies. // *Danish scientific journal (DSJ)*. -№ 74/2023. -ISSN 3375-2389. -Vol. 1. -P. 6.
10. Кадилова Д.Б., Матчанов О.Д., Ташпулатов Ф.Н., Арипова С.Ф. Микронутриенты растения *Convolvulus subhirsutus* семейства Convolvulaceae. // *Докл. АН РУз*. –Ташкент, -2023. -№ 1. -С. 33-40.

II Бўлим (II часть; Part II)

11. Гаппаров А.М., Охунув И.И., Цеомашко Н.Е., Кадилова Д.Б., Набиев А., Хужаев В.У., Арипова С.Ф., Азимова Ш.С. Синтез и биологическая активность алкалоидов растений рода *Convolvulus* и их производных // «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» под редакцией д.х.н., акад. РАЕН В.Г. Карцева. -2014. -М. -Том 1. -С. 80-83.
12. Tseomashko N.E., Terentyeva E.O., Kadirova D.B., Ohunov I.I., Khashimova Z.S., Aripova S.F., Azimova Sh.S. Investigation of Cytotoxic Activity of alkaloids of the Genus *Convolvulus* and Their Derivatives. // Abstracts of 3rd International Symposium on Edible Plant Resources and Bioactive Ingredients. -Urumqi. -China. -2012. -P. 103.
13. Kadirova D.B., Mukarramov N.I., Aripova S.F., Shakhidoyatov Kh.M. Interaction of Convolvin to acid anhydrites. Synthesis of Convolvin N-acyl Derivatives. // Abstr. of Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Tashkent. -Bukhara. -RUz. -2013. -P. 113.
14. Kadirova D.B., Okmanov R.Ya., Mukarramov N.I., Aripova S.F. Crystal structure of N-(ethyl, allylcarbamoyl) convolvine. // XIth Inter. Symp. on the Chem. of Natur. Compounds. 2015, Turkey, Antalya. - P. 141.
15. Кадилова Д.Б., Мукаррамов Н.И., Арипова С.Ф. Реакции конвольвина с рядом изоцианатов //Тез. конф. «Актуальные прблемы химии приподных соединений». -2015. -С. 60.
16. Aripova S.F., Kadirova D.B., Gapparov A.M., Mukarramov N.I. Tropane alkaloid derivatives and their biological activity. // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Shanghai (China). -Oktober 16-19. -2019. -P. 13.
17. Turgunov K.K., Taskhodjaev B., Kadirova D.B., Mukarramov N.I., Aripova S.F. Stereochemistry of the Tropane Alkaloids and their derivatives. // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Shanghai (China). -2019. -Oktober 16-19. -P. 228.
18. Кадилова Д.Б., Мукаррамов Н.И., Арипова С.Ф. Выделение алкалоидов конвольвина и конволамина из корней *Convolvulus subhirsutus* // Тез. конф. 1th Uzbekistan-Japan International Symposium on Green Chemistry and Sustainable Developments. -2021. -November 29-30. -P. 64.
19. Kadirova D.B., Turgunov K.K., Aripova S.F., Mukarramov N.I., B. Tashkhodzhaev. Synthesis and structure of Convolvine derivaties. // «Actual problems of *the Chemistry of Natural Compounds*». Scientific Conference of young scientists. -Tashkent. -2022. -P. 112.
20. Kadirova D.B., Turgunov K.K., Taskhodjaev B., Aripova S.F. Synthesis of alkyl derivatives of the Convolvin alkaloid // 7st International Symposium on Edible and Medicinal Plant Resources and the Bioactiv Ingredients. -ISEPR. -2022. -P. 177.
21. Kadirova D.B., Turgunov K.K., Taskhodjaev B., Aripova S.F. Sintetik derivatives based on tropane alkaloids // 15th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC 2023). -2-5.11.2023. -Antaliya. -Turkey. -P. 108.
22. Kadirova D.B., Aripova S.F. Alkaloids of Plants of the genus *Convolvulus* rowing in Uzbekistan // Abstr. of the Inter. Scientific and Technical conference on the Chem. of Natur. Compounds. 2024. -Tashknt. - P. 47.

Avtoreferat “Kimyo va kimyo texnologiyasi” jurnali tahririyatida
tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: 18.11.2024.
Qog'oz bichimi 60x84 1/18. Adadi 60 nusxa.
Buyurtma №.29/24
O'zR FA O'MKI matbaa bo'limida chop etildi.
Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'chasi, 77 uy.

