

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

БОБАЕВ ИСОМИДДИН ДАВРОНОВИЧ

***CARYOPHYLLACEAE, LAMIACEAE* ОИЛАЛАРИГА МАНСУБ
ЎСИМЛИКЛАР ЭКДИСТЕРОИДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ
МОДИФИКАЦИЯСИ**

02.00.10-Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2017

**Кимё фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси
автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc) по
химическим наукам
Contents of the abstract of doctor dissertation (DSc)
on chemical science**

Бобаев Исомиддин Давронович <i>Caryophyllaceae, Lamiaceae</i> оилаларига мансуб ўсимликлар экистероидлари ва уларнинг модификацияси.....	3
Бобаев Исомиддин Давронович Экистероиды растений семейств <i>Caryophyllaceae, Lamiaceae</i> и их модификации.....	29
Bobaev Isomiddin Davronovich Ecdysteroids plants of families <i>Caryophyllaceae, Lamiaceae</i> and their modification	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	59

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

БОБАЕВ ИСОМИДДИН ДАВРОНОВИЧ

***CARYOPHYLLACEAE, LAMIACEAE* ОИЛАЛАРИГА МАНСУБ
ЎСИМЛИКЛАР ЭКДИСТЕРОИДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ
МОДИФИКАЦИЯСИ**

02.00.10-Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2017

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.DSc/К20 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Рамазонов Нурмурод Шералиевич
кимё фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Арипова Салимахон Фозиловна
кимё фанлари доктори, профессор

Абдулладжанова Нодира Гулямжановна
кимё фанлари доктори

Сағдуллаев Баходир Тохирович
техника фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «__» октябрь соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент ш, Мирзо Улуғбек кўч., 83, Тел. (99871) 262-25-40, факс (99871) 262-70-63, e-mail: asgarov54@mail.ru).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (Д- рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел. 262-35-40, факс (99871) 262-70-63, e-mail: asgarov54@mail.ru.

Диссертация автореферат 2017 йил “__” _____ куни тарқатилди.
(2017 йил “__” _____ даги рақамли реестр баённомаси).

Ш.И. Салихов

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

М.И. Асрамов

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

А.А. Ахунов

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

КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда ноқулай экологик шароитлар таъсирида аҳоли орасида турли хасталиклар, иммунитет пасайиши, толиқиш, қонда патологик ўзгаришлар, жароҳатларни тез тикланмаслиги каби ҳолатлар кузатилмоқда. Ушбу касалликларни профилактика қилиш ва даволаш учун адаптоген хоссага эга фитоэкдистероидлар асосида доривор воситаларни яратиш долзарб муаммолардан биридир. Адаптоген дори воситаларни яратиш учун экдистероид сақловчи янги ўсимлик манбаларини аниқлаш, биологик фаол индивидуал компонентларни ажратиш, янги фармакологик фаолликга эга ҳосилаларини синтез қилиш зарур бўлади.

Ўзбекистон мустақилликка эришгандан сўнг мамлакат аҳолисини маҳаллий ўсимлик хом ашё манбаларидан олинган, сифатли дори-дармон билан таъминлаш мақсадида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди. Маҳаллий ўсимликлардан экдистероид сақловчи дори воситалари «Экдистен», «Туркестерон», «Аюстан» дори воситалари ҳамда «Жистенин», «Эксумид» каби биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқилмоқда. Таъкидлаш керакки, мамлакатимиз бой хом ашё ресурсларига эга бўлишига қарамай, адаптогенли ва қандли диабетга қарши қўлланилаётган дори воситаларини ҳориждан олиб келиниши бугунги кун талабларига тўла жавоб бермайди. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4 йўналишида фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада адаптогенли ва қандли диабетга қарши дори воситаларининг ҳориждан олиб келинишини инобатга олиб, мавжуд хом ашёлардан самарали фойдаланиш, сифатли, жаҳон бозорида рақобатлаша оладиган ушбу дори турларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳонда экдистероид сақловчи янги ўсимлик турларини аниқлаш, индивидуал ҳолда ажратиш, янги аналогларини синтез қилиш, ажратиб олинган ва синтез қилинган ҳосилаларни таққослаб биологик фаоллигини аниқлаш, фаоллиги юқори ҳосилаларини амалиётга жорий этиш долзарб муаммолардан биридир. Экдистероидларнинг асосий манбаси бўлган *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae* оиласи ўсимликлари орасидан янги манбаларни аниқлаб: таркибидан экдистероидларни ажратиш; индивидуал бирикмаларни тузилишини исботлаш; модификация йўли билан биологик фаоллиги юқори ҳосилаларини синтез қилиш; ажратилган ва модификацияланган янги ҳосилаларни таққослаб биологик фаоллигини аниқлаш; биологик фаоллиги юқори бўлган мавжуд хом ашё манбаларидан ажратиб олинган фаол бирикмаларни амалиётга тадбиқ этиш долзарб мавзулардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ-2595-сон «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги Қарори ва

2017 йил 7 февралда ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантириш-нинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи^{1,2}. Экдистероид сақловчи ўсимлик турларини аниқлаш, ўсимликдан экдистероидларни ажратиб олиш, аввал маълум бўлмаган, табиатда кам миқдорда учрайдиган, ажратиб олиш қийин ҳосилаларни синтез қилиш ва улар асосида доривор воситалар ва биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Эксетер университети (АҚШ), Пьер ва Мария Кюри университети (Франция), Веймутск колледжи (Буюкбритания), Энтомология институти (Чехия), Сегед университети (Венгрия), Коми биология институти Урал бўлими илмий маркази (Россия), Нефтекимё ва катализ институти (Россия), «Фитокимё» Халқаро илмий-ишлаб чиқариш холдинги (Қозоғистон), Ўсимлик моддалари кимёси институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Ўсимликлар таркибидан экдистероидларни излаш ва ажратиш, уларни кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: ўсимликлардан турли экдистероидлар ажратилган ва уларнинг кимёвий тузилиши аниқланган (Эксетер университети, США; Сегед университети, Венгрия; Томск Давлат университети, Россия); кимёвий трансформация йўли билан экдистероидларни янги ҳосилалари олинган (Биоорганик кимё институти, Беларусь; Нефтекимё ва катализ институти, Россия); *Rhaponticum carthamoides* ўсимлиги ер остки қисмидан 20-гидроксиэкдизон ажратиб олинган ва у асосида «Экдистен» препарати яратилган (Ўсимлик моддалари кимёси институти, Ўзбекистон); Коми биология институтида *Serratula coronata* L ўсимлигининг ер устки қисмидан экдистероид сақловчи адаптоген хоссага эга «Серпистен» субстанциясининг олиш технологияси ишлаб чиқилган («Комибиофарм» ОАЖ, Россия).

Дунёда ўсимликлардан экдистероидлар ажратиш ва модификацияси бўйича қатор, жумладан қуйидаги устивор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: янги экдистероидга бой ўсимликларни аниқлаш, таркибидан экдистероидларни ажратиб олиш ва уларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш; индивидуал экдистероидларни янги ҳосилаларини синтез қилиш; биологик фаоллиги кимёвий тузилишга боғлиқлигини аниқлаш; экдистероид сақловчи

¹https://leuzea.ru/direct/ecdystenum_technology-22.htm

²<http://ecdybase.org/>

дори шакллари олиш технологияларини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Caryophyllaceae, Lamiaceae* оиласига мансуб ўсимликлардан микдор жихатдан кўп экдистероид сақловчи ўсимлик захираларини излаш, индивидуал ҳолда экдистероидларни ажратиб олиш усулларини ишлаб чиқиш, ушбу экдистероидларни модификация йўли билан янги ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилган.

Хорижлик олимлар R. Lafont, L. Dinan, R. Hyodo, Yo. Fujimoto, J. Harmatha, F. Marion-Poll, I.D. Wilson, T.W. Goodwin, D.H.S. Horn, A. Suksamrarnлар томонидан ўсимлик хом ашё манбаларидан экдистероидларни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқилган, кам учрайдиган ҳосилалари синтез қилинган, тузилиши ва биологик фаоллиги аниқланган.

МДХ мамлакатларида ўсимликлар таркибидан экдистероидлар ажратиб олиш, модификациялаш ва биологик фаоллигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқот ишларини Л.Н. Зибарева, Л.И. Алексеева, С.О. Володина, В.В. Володин, И.С. Левина, Н.В. Ковганколар томонидан амалга оширилган. Экдистероидларни модификациялаш, олинган бирикмаларнинг тузилиши ва физик-кимёвий тавсифини аниқлашда В.Н. Одинокоев мактаби олимлари чуқур изланишларни амалга оширган.

Ўзбекистонда экдистероид сақловчи янги ўсимлик турларини излаб топиш, индивидуал бирикмаларни ажратиб олиш, тузилишини исботлаш ва биологик фаоллигини аниқлашда Н.К. Абубакировнинг илмий мактаби ва унинг шогирдлари: М.Б. Горовиц, И.Л. Зацны, Б.З. Усманов, З. Саатов, У. Балтаев, Н.Ш. Рамазоновларнинг хизматлари катта. Жаҳонда биринчи экдистероид сақловчи *Rhaponticum carthamoides* ўсимлик илдизидан олинган 20-гидроксиэкдизон асосида кувватлантирувчи дори воситаси «Экдистен» препарати яратилди, муаллифлари Н.К. Абубакиров, М.Б. Горовиц, У. Балтаев, В.Н. Сыров, А.У. Маматханов, Ш.Ш. Сагдуллаевлардир. Препарат спортчиларнинг мусобақага тайёргарлик даврида қўлланилганда юқори самарали эканлигини кўрсатди. Бугунги кунда мақбул экдистероид сақловчи янги турдаги препарат ва биологик фаол қўшимчалар яратишда МДХ мамлакатлари орасида Ўзбекистон Республикаси асосий ишлаб чиқарувчилардан ҳисобланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг А-10-123 «*Silene* туркум ўсимликлари экдистероидлари йиғмаси асосида янги самарадор афродизийли хусусиятга эга дори воситасини яратиш» (2006-2008), ФА-А-12-Т119 «Табиий ёки қисман синтез йўли билан олинган экдистероидлар асосида маҳаллий замбуруғларга қарши препарат ва иммуномодулятор хусусиятли БФҚ яратиш» (2009-2011), ФА-А11-206 «*Stachys* ва *Silene* туркум ўсимлик экдистероидлари асосида маҳаллий регенерациялаш ва иммуностимуловчи фаолликга эга препарат яратиш» (2012-2014), ФА-А11-ТО31 «Экдистерон ва унинг полисинтетик ҳосилалари

асосида қандли диабетни даволаш учун янги самарали воситасини яратиш» (2015-2017) мавзусида амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae* оиласи ўсимликларидан индивидуал экдистероидларни ажратиб олиш, уларни модификациялаб олинган янги ҳосилаларининг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

республикада ўсадиган *Caryophyllaceae* ва *Lamiaceae* оиласи ўсимлик манбаларини экдистероидларга нисбатан кимёвий тадқиқ қилиш;

экдистероидларга бой хом ашё манбаларини танлаш;

ўсимликлар таркибидан индивидуал бирикмаларни ажратиш;

индивидуал бирикмаларнинг тузилишини физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида исботлаш;

экдистероидларни модификацияси учун реакцияларни амалга ошириб, янги ҳосилаларини олиш ва кимёвий тузилишини аниқлаш;

индивидуал ва модификацияланган бирикмаларни биологик фаоллиги тузилишга боғлиқлигини таққослаб аниқлаш;

жароҳатларни тиклаш ва иммуномодуловчи хусусиятга эга субстанция учун лаборатория регламенти ишлаб чиқиш;

жароҳатларни тиклаш ва иммуномодуловчи хусусиятли субстанцияни стандартлаштириш, оғиз орқали истеъмол қилинадиган дори шакллари (таблетка ва капсула) яратиш.

Тадқиқот объекти сифатида Ўзбекистонда ўсадиган *Caryophyllaceae* ва *Lamiaceae* оиласи ўсимликлари, экдистероидлар ва уларнинг модификация шакллари олинган.

Тадқиқот предмети экдистероидларни кимёвий модификацияси, физик-кимёвий хоссалари, биологик фаоллиги ва дори шаклларини стандартлаштириш, субстанция олиш технологиясини ишлаб чиқиш ҳисобланади.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда индивидуал экдистероидларни ажратиб олиш ва уларни тозалаш учун колонкали ва юқори самарадор суюқлик хроматографияси усулларида фойдаланилди; экдистероидларнинг модификациялашда янги реакция усуллари ишлаб чиқилди; ажратиб олинган янги бирикмаларнинг кимёвий тузилишини исботлаш учун физик-кимёвий тадқиқот усуллари: ультрабинафша, инфрақизил ва ^1H -, ^{13}C -ЯМР (DEPT, HETCOR-экспериментлар) спектроскопия, масс-спектрометрия қўлланилди; дори воситаларининг сифатини назорат қилиш ва стандартлаштириш учун биологик ва амалий фармакопей усуллардан фойдаланилди.

Диссертация тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Caryophyllaceae ва *Lamiaceae* оиласи ўсимлик янги манбаларининг 14 та туридан 34 та индивидуал экдистероидлар ажратиб олинган, уларнинг тузилиши УБ-, ИҚ-, ^1H -, ^{13}C - ЯМР (DEPT, HETCOR-эксперимент) спектрлар, масс-спектрометрия усулларида идентификация қилинган;

Dianthus angrenicus (*Caryophyllaceae* оиласи), *Eremostachys baissunensis* (*Lamiaceae* оиласи) ўсимликларининг ер устки қисмидан экдистероидлар ва

иридоидларни ажратиб олиш схемаси ишлаб чиқилган ва уларнинг иммуномодуловчи, регенерацион фаоллиги аниқланган;

циастерон, туркестерон, 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксидизонлар асосида экдистероидларнинг 43 та янги ҳосилалари синтез қилинган.

20-гидроксиэкдизоннинг 2-, 3-, 20-, 22-ҳолати бўйича гидрокси-гуруҳларини ацетил-гуруҳлар билан алмашинганда турли даражадаги гипогликемик таъсирга эга бирикмалар олинган;

20-гидроксиэкдизонни 2-, 22-ҳолати бўйича гидрокси-гуруҳи гексансульфо-гуруҳига алмашинганда олинган бирикмаларнинг замбуруғларга қарши фаоллиги *in vitro* шароитидаги тажрибаларда исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иммуномодуловчи фаолликни намоён қилувчи ва тўқималардаги регенерация жараёнини тезлаштириш хусусиятга эга иккита янги «Фломбаиссун» (*Eremostachys baissunensis*) ва «Экдисилен» (*Silene viridiflora*) субстанцияларининг олиш усуллари ишлаб чиқилган;

20-гидроксиэкдизоннинг гипогликемик, қувватлантирувчи таъсирга ва замбуруғларга қарши фаолликка эга янги ҳосилаларининг олиш усуллари ишлаб чиқилган;

«Экдисилен» субстанциясини олиш технологияси ва унинг дори шакллари (таблетка ва капсула) ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги уларнинг замонавий физик-кимёвий тадқиқот усулларини қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади. Олинган натижаларнинг исботи мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижалари амалга оширилиши, уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, натижалар рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши ва патентлар олинishi билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, *Caryophyllaceae* ва *Lamiaceae* оиласи ўсимлик вакиларининг 14 та янги туридан индивидуал кўринишда 34 та экдистероид ажратиб олиниб, иммуномодуловчи, тўқималардаги регенерация жараёнини тезлаштириш хоссасига эга субстанция яратилди. Экдистероидларни 43 та янги ҳосилалари синтез қилиниб, шунингдек гипогликемик ва замбуруғларга қарши дори препаратлар яратиш имконини берди. Диссертация иши натижалари Ўзбекистон Республикаси олий таълим муассасаларида экдистероидлар кимёси ва уларнинг модификациялари соҳасидаги янги изланишларни такомиллаштиришда фойдаланиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, иммуномодуловчи ва жароҳатланган териларни тез тиклаш фаоллигига эга «Фломбаиссун» ва «Экдисилен» субстанциялари яратилган, «Экдисилен» субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилган, республика аҳолисини маҳаллий хом ашёлардан олинган дори воситаларига бўлган эҳтиёжини қондириш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Caryophyllaceae* ва *Lamiaceae* оиласи ўсимликлари экдистероидлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

қувватлантирувчи, актопротекторли ва адаптогенли фаолликка эга «Экдисилен» субстанциясининг олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (21.04.2017 й., № IAP 05395). Натижада маҳаллий хомашёдан самарали қувватлантирувчи, актопротекторли ва адаптогенли фаолликка эга бўлган доривор восита яратиш имконини берган;

иммуномодулловчи ва адаптоген фаолликка эга «Фломбаиссун» субстанциясининг олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (21.04.2017 й., № IAP 05396). Натижада маҳаллий самарали иммуномодулловчи ва адаптогенли доривор восита яратиш имконини берган;

Caryophyllaceae оиласига мансуб ўсимликлардан ажратиб олинган экдистероидлар, уларнинг модификацияланган ҳосилаларининг тузилиши ва биологик фаоллигига оид маълумотлардан 5 дан ортиқ хориждаги импакт-фактори юқори илмий журналларда физик-кимёвий ва фармакологик таҳлили учун фойдаланилган (Boletin Latinoamericano y del caribe de Plantas medicinales y Aromaticas, 2012, V. 11, № 6, Research Gate, IF 0.56; Diversity, 2014, V. 6, Research Gate, IF 1.99; Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2017. V. 10, №4, Research Gate, IF 0.59). Илмий натижаларнинг қўлланилиши ўсимликлардан экдистероидларни ажратиб олиш, модификацияланган ҳосилалари тузилишини исботлаш ва фармакологик фаоллигини таққослашда фойдаланиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари, 39 та илмий-амалий анжуманларда жумладан, 18 та республика ва 21 та халқаро конференцияларда маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 54 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг асосий илмий натижаларни чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 24 та мақола, жумладан, 13 таси республика ва 11 таси хорижий журналларда нашр этилган, шунингдек 2 та патент олинган ва 2 та патент учун ариза берилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 172 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор

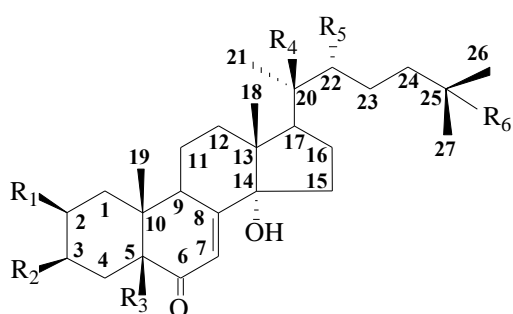
йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Экдистероидларнинг тузилиши, биологик хоссалари**» деб номланган биринчи бобида 100 дан ортиқ турли хил экдистероидларнинг тузилиши адабиётларда келтирилган маълумотлар асосида тавсифлаб берилган. Ўсимликлар дунёсида тарқалган экдистероидлар шунингдек, ушбу экдистероидларни *Caryophyllaceae* ва *Lamiaceae* оиласи ўсимликларидан ажратиб олинганлиги кўрсатилган. Экдистероидларга оид маълумотлар замонавий тадқиқот усуллари: юқори самарадор суюқлик хроматография, ¹³C ЯМР спектроскопия, протон магнит резонанс спектроскопия, масс-спектрлар ва кимёвий модификация асосида тавсифланади. Шунингдек, фитоэкдистероидларнинг биологик фаоллиги ҳақида маълумотлар келтирилган. Ишнинг асосий мазмуни ва танланган объектлар қисқача изоҳланган.

Диссертациянинг «*Caryophyllaceae*, *Lamiaceae* оиласи **экдистероидлари**» деб номланган иккинчи бобида амалга оширилган ишлар натижалари муҳокама қилинган.

Экдистероидларга бой янги хом ашё манбаларини излаб топиш мақсадида: *Dianthus angrenicus*, *Dianthus dalvaricus*, *Dianthus uzbekistanicus*, *Silene conica*, *Silene conoidea*, *Silene oreina* (*Caryophyllaceae* оиласи); *Eremostachys baissunensis*, *Lamium album*, *Scutellaria guttata*, *Stachys hissarica*, *Stachys sp* (*Lamiaceae* оиласи) каби ўсимликлар текширилган.

Dianthus angrenicus фитоэкдистероидлари. Ўсимлик таркибидаги компонентлардан индивидуал кўринишдаги экдистероидлар ажратиб олиш колонкали хроматография усулида амалга оширилди. Унинг таркибидан 4 та маълум экдистероидлар: витикостерон Е - 0,027% (5), полиподин В-0,047% (7), 20-гидроксиэкдизон-0,21% (2) лар идентификация қилинди (1-расм).



1. R₁=R₂=R₅=R₆=OH; R₃=R₄=H
2. R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=OH; R₃=H
3. R₂=R₅=R₆=OH; R₁=R₃=R₄=H
4. R₂=R₄=R₅=R₆=OH; R₁=R₃=R₄=H
5. R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=OH; R₃=H; R₆=OC(O)CH₃
7. R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=R₆=OH
8. R₁=R₄=R₅=R₆=OH; R₃=H; R₂=α-D-Gal
9. R₂=R₅(β)=R₆=OH; R₁=R₃=R₄=H
10. R₁=R₂=R₄=R₅=R₆=C₂₆=OH; R₃=H
11. R₁=R₂=R₅=R₆=OH; R₃=H; R₅=α-D-Gal

1-расм. Ўсимликлардан ажратилган экдистероидлар.

Dianthus uzbekistanicus фитоэкдистероидлари. Ўсимликнинг ер устки қисми ўрганилди. Метаноли экстрактдан олинган бутаноли қисмидан хроматография усулида экдистероидлар: 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон-0,012% (4), 20-гидроксиэкдизон-0,036% (2) ажратиб олинди.

Dianthus sp фитоэкдистероидлари. Ўсимликнинг ер устки органларидан 2 та экдистероид: α -экдизон - 0,003 % (1), витикостерон Е - 0,07% (5) ажратиблиб, тузилиши ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектр маълумотлари билан идентификация қилинди.

Silene conica фитоэкдистероидлари. *Silene conica* ўсимлигининг ер устки органларидан: 20-гидроксиэкдизон (2), 2-дезоксизон (9), интегростерон А (6), силенеозид D (8) мос равишда 0,004; 0,0011; 0,0012; 0,0015 % унум билан ажратиблиб олинди, (ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР) спектр ёрдамида идентификация қилинганда: 20-гидроксиэкдизон (2), силенеозид D (8), 2-дезоксизон (9) каби маълум экдистероидлар эканлиги аниқланди.

Silene oreina фитоэкдистероидлари. Ўсимликнинг ер устки қисмидан колонкали хроматография ёрдамида маълум бўлган бирикмалар 2-дезоксизон (0,0003%) (4) ва 20-гидроксиэкдизон (0,0007%) (2) ажратиблиб олинди.

Silene viscosa фитоэкдистероидлари. Ўсимликнинг ер устки қисмидан олинган экстракт колонкали хроматография қилинганда 20-гидроксиэкдизон (0,0017) (2), витикостерон Е (0,0012) (5) ажратиблиб олинди. 5, 2 бирикмаларнинг ЯМР спектри кимёвий силжиш константалари мос равишда витикостерон Е (5), 20-гидроксиэкдизон (2) каби бўлиши аниқланди.

Silene viridiflora фитоэкдистероидлари. Дастлабки тадқиқотларда *Silene viridiflora* ўсимлигидан асосий экдистероидлар: ўсимликнинг курук массасига нисбатан унум 0,35 % 20-гидроксиэкдизон (2), 0,25 % полиподин В (7), 0,2 % 2-дезоксизон (4), 0,2 % интегростерон А (6), 0,01% 2-дезоксизон (9), 0,035% 26-гидроксиполиподин В (10), 0,08% силенеозид А (11), 0,1 % силенеозид D (8) ажратиблиб олинди идентификация қилинди.

Silene viridiflora ўсимлигидан олинган «Экдизилен» субстанцияси бир қатор биологик фаолликлар – жароҳатланган терини тиклаши ва иммуномодуловчи хусусиятини намоён қилиб, тиббиётда қўлланилаётган препаратлар «Метилурацил», «Иммунал» билан таққосланганда фаоллик жиҳатидан улардан кам эмаслиги аниқланди.

Lamiaceae оиласи ўсимликлари орасида айниқса, *Ajuga turkestanica* ўсимлиги таркибида кўп миқдорда экдистероид сақлаши билан Ўзбекистонда истиқболли манбалардан ҳисобланиб ер устки қисмида экдистероидлар улуши (%): 20-гидроксиэкдизон - 0,2 (2), туркестерон - 0,17 (12), циастерон - 0,027 (13), аюгалактон - 0,0003 (14), аюгастерон В - 0,0031 (15), 22-ацетилциастерон - 0,14 (16) ташкил этади.

Ajuga turkestanica ўсимлигининг ер устки қисмидан 0,2 г 20-гидроксиэкдизон (2), 0,17 г туркестерон (12), 0,027 г циастерон (13) экдистероидлар ажратиблиб олинди, уларнинг биологик фаоллигини ошириш мақсадида кимёвий модификациялаш йўли билан янги ҳосилалар олинган.

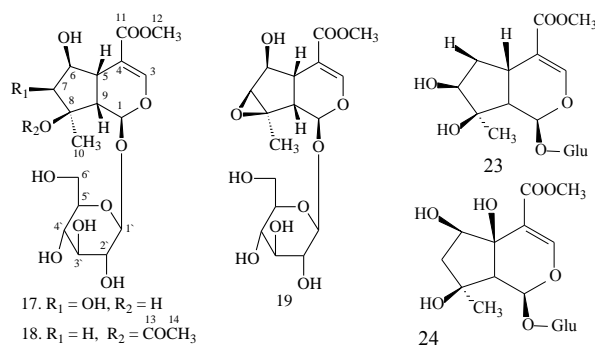
Centaurea ugamica фитоэкдистероидлари. Экдистероид сақловчи янги хом ашё манбаларни топиш мақсадида *Centaurea ugamica* ўсимлиги текширилди. Метанолли экстрактдан олинган бутанолли фракцияни силикагелли колонкада хроматографиялаш йўли билан фракцияларга

ажратилди, хлороформ-метанол 15:1, 9:1, 4:1 нисбатдаги элюир системалар билан рехроматография қилиниб, 20-гидроксиэкдизон (0,0023%) (2) ажратиб олинди ва тозаланган фракциялар маълум намуналар билан таққосланиб 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон (0,0012%) (4), 2-дезоксид- α -экдизон (0,0014%) (3) ва аралаш кам қутбланган экдистероидлар мавжудлиги аниқланди.

Eremostachys baissunensis фитоэкдистероид ва иридоидлари. Янги хом ашё манбаси бўлган *Eremostachys baissunensis* M. Pop. ўсимлигидан кам қутбланган экдистероидлар: 2-дезоксид- α -экдизон - 0,0011% (9), 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон 0,0014% (4), 20-гидроксиэкдизон - 0,0019% (2) ва иридоид гликозидлар: ламалбид - 0.027 % (17), барлерин - 0.063 %. (18), флоригидосид С (5-деоксисесамосид) - 0.078 % (19) ларни ажратиб олинган. УФ-, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектри таҳлили ёрдамида маълум гликозидли иридоидлар: ламалбид (17), барлерин (18), флоригидосид С (19) кабилар идентификация қилинган.

Эндемик ўсимлик *Eremostachys baissunensis*нинг ер устки қисмидан асосий маҳсулот «Фломбаиссун» субстанцияси олинди ва у бир қатор биологик фаолликлар - жароҳатланган териларни тиклаш, иммуномодуловчи хусусиятни ва адаптогенли таъсирни намоён қилган.

Lamium album ўсимлиги фитоэкдистероидлари ва иридоидлари. Дастлаб *Lamium album* ўсимлигининг ер устки қисми фитоэкдистероидларга нисбатан тадқиқ қилинган ва натижада тўртта экдистероид-абутастерон (20), инокостерон (21), полиподин В (7) ва птеростерон (22) ажратиб олинган. Ўсимлик экстрактдан колонкали хроматография ёрдамида маълум экдистероидлар: α -экдизон - 0,0021% (1), 20-гидроксиэкдизон - 0,0015% (2), инокостерон - 0,00110% (21), полиподин В - 0,0019% (7) ва иридоидлар ламалбид (17), барлерин (18), карйоптозид (23), ламиол (24) лар ажратиб олинди (2-расм).



2-расм. Ўсимликлардан ажратилган иридоидлар.

Scutellaria guttata фитоэкдистероидлари. Ўсимликнинг қуритилган ва майдаланган ер устки қисми экстракция қилинди ва силикагелли колонка хроматография усулида элюирловчи хлороформ-метанол 15:1, 9:1, 4:1 системалар иштирокида 20-гидроксиэкдизон 0,0007% ажратиб олинди (2), тозаланган фракцияларда α -экдизон 0,0005% (1) мавжудлиги аниқланди.

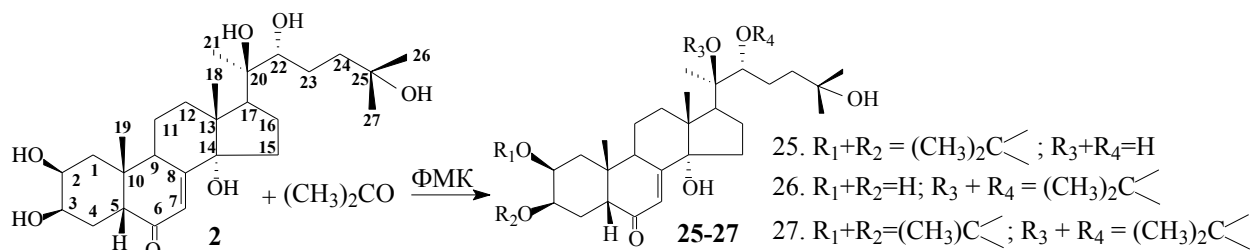
Stachys hissaricia фитоэкдистероидлари. Ўрта Осиё худудларининг

жумладан Тошкент ва Фарғона вилоятларида *Stachys hissarica* (*Labiatae* оиласи) турлари кўплаб учрайди.

Stachys hissaricia ўсимлиги тадқиқ қилиниб унинг таркибидан асосий экдистероидлар: 20-гидроксиэкдизон (0.33%) (2), полиподин В (0.22%) (7), 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон (0.22%) (4), интегристерон А (0.2%) (6) ва 2-дезоксидэкдизон (0.01%) (9)лар ажратиб олинди ва идентификация қилинди, унум ўсимликнинг куруқ массасига нисбатан олинган.

Экдистероидлар модификацияси. Экдистероидларнинг фармакологик самарадорлигини ошириш учун уни янада истиқболли қилиш мақсадида, ангидрид, хлорангидрид ва бошқалар билан модификацияси амалга оширилди.

20-гидроксиэкдизоннинг янги ацетонид ҳосилалари. 20-гидрокси-экдизоннинг (2) 2,3 ҳолат бўйича гидроксил-гуруҳларини ацетонид гуруҳи билан ҳимоялаб 2,3-О-, 20,22-О-моноацетонид ҳосила олинди, ушбу ҳосиланинг ОН-гуруҳлари танланиб турли трансформацияларни амалга ошириб, фитоэкдистероидларнинг фаол вакиллари олиш мумкин.



1-схема. 20-Гидроксиэкдизоннинг ацетонид ҳосилаларини олиш.

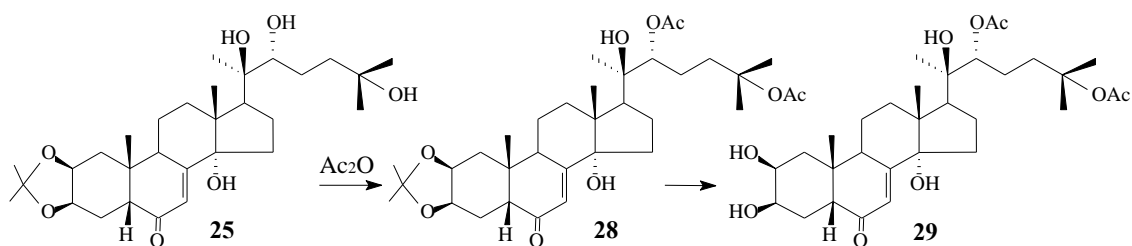
Маълум усуллардан фойдаланиб 32% унум билан 2,3-О-моноацетонид-20-гидрокси-экдизон (25) (суюқ. ҳарорати 136-137°C); 27% унум билан 20,22-О-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон (26) (суюқ. ҳарорати 223-224°C) ва 19% унум билан 2,3,20,22-ди-О-ацетонид-20-гидроксиэкдизонлар (27))суюқ. ҳарорати 134-135°C) ҳосилалари олинди (1-схема).

Аралаш бирикмаларни (25, 26, 27) колонкали хроматография ёрдамида ажратилди. Уларнинг тузилиши ^{13}C -, ^1H -ЯМР спектрда исботланди.

2,3-О-Моноацетонид-20-гидроксиэкдизон (25) ва 2,3,20,22-ди-О-ацетонид-20-гидроксиэкдизон (27) билан кимёвий трансформацияларни амалга ошириб кейинги конъюгат бирикмалар: 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 олинди.

2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон (25) ни сирка ангидрид билан реакцияси амалга оширилганда 2,3-О-моноацетонид-О-22,25-О-диацетат-20-гидроксиэкдизон (28) ва 22,25-ди-О-ацетат-20-гидроксиэкдизон (29) олинди (2-схема).

Сирка ангидриди билан ацеллаш натижасида – 2,3-О-моноацетонид-22,25-О-диацетат-20-гидроксиэкдизон (28) ҳосиласи олинди. Экдистероид 28 10%-ли HCl билан иштирокида кислотали шароитда гидролизлаб, ҳимояланган ацетонид гуруҳи олинди ва натижада С-22 и С-25 ҳолатда ацетат фрагмент алмашинган 20-гидроксиэкдизон (29) ҳосиласи олинди.

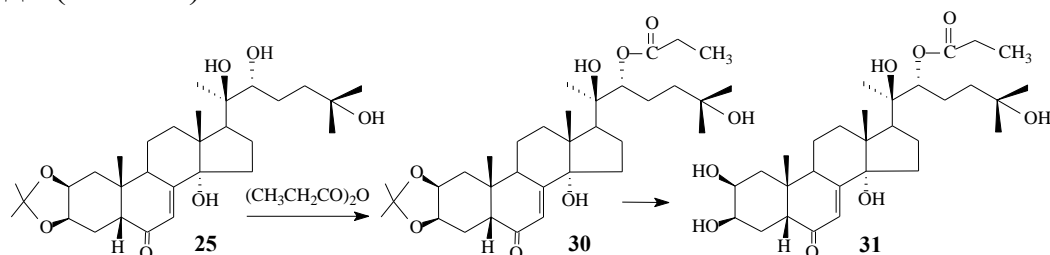


2-схема. 22,25-О-Диацетат-20-гидроксиэкдизонни олиш.

Бирикма **29** ни кимёвий тузилишини ¹H ва ¹³C ЯМР спектр маълумотлари билан тасдиқланди. ¹H ЯМР спектрида бирикма **2** молекуласи билан таққосланганда H-22 (δ 5.32) 1.56 м.у. да сигналлар нисбатан кучсиз майдон томон силжиши кузатилган. Спектрнинг кучли майдон қисмида ацетат фрагментининг иккита қўшимча метил-гурухи синглет сигнали шаклда 1.83 и 1.95 м.у. атрофида резонансланади.

¹³C ЯМР спектрида углерод атомлари C-22 ва C-25 сигнали кучсиз майдонга силжиганлиги (80.56 ва 82.35 м.у. тегишлича) кузатилган. Бундан ташқари, спектрда кузатилган қўшимча сигналлар 26.52 ва 26.66 м.у. атрофида, метилнинг углерод атомларига тегишли алифатик қисмнинг иккита углерод атомлари бўлади. Ацетат гуруҳи ҳосил бўлганда карбонил гуруҳининг иккита углерод атом сигналлари 170.74 ва 171.76 м.у. соҳа атрофида кучсизроқ майдонда пайдо бўлади. Юқорида келтирилган натижалардан кўринадики, **29** бирикма 20-гидроксиэкдизон молекуласининг C-22 ва C-25 ҳолатларида ацетат фрагменти жойлашганлигидан дарак беради.

2,3-О-Моноацетонид-20-гидроксиэкдизонни (**25**) пропионат ангидрид билан ўзаро таъсирлаштириб, 57 % унум билан 2,3-О-моноацетонид-22-О-пропионил-20-гидроксиэкдизон (**30**) олинди. Бирикма **30** ни 10%-ли HCl иштирокида кислотали шароитда гидролизлаб, ҳимояланган ацетонид гуруҳи олинганда 69 % унум билан 22-О-пропионил-20-гидроксиэкдизон (**31**) синтез қилинди (3-схема).

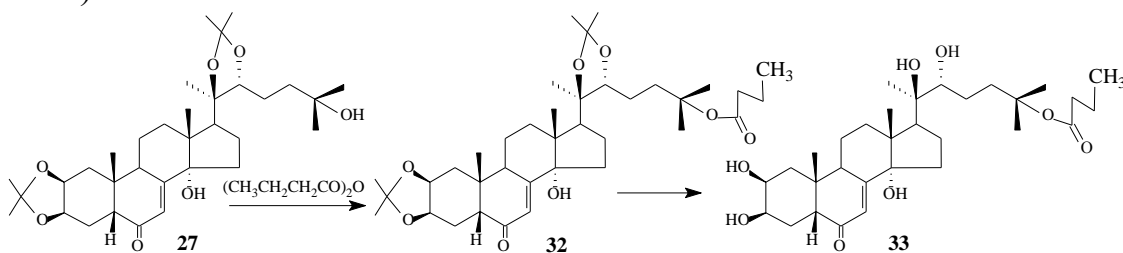


3-схема. 22-О-Пропионил-20-гидроксиэкдизонни олиш.

¹H ЯМР спектрада бирикма **31** нинг H-22 протон сигналлари дублет кўринишда 5.39 м.у. (J=10.8), 1.63 м.у. атрофида кучсиз майдон соҳага силжиши кузатилади. Спектрада этил гуруҳининг характерли сигналлари 0.96 (т, J=7.5 Гц) ва 2.26 (к, J=7.5 Гц) м.у. атрофида кузатилган. ¹³C ЯМР ва DEPT спектрлар таҳлили маълумотлари **31** бирикмада 30 та углерод атом сигналлари мавжудлигини кўрсатган. ¹³C ЯМР спектрада **2** бирикма билан таққосланган, **31** бирикманинг C-22 (δ 80.74 м.у.) 2.7 м.у. га сигналлари

кучсиз майдон соҳага силжиши кузатилган. Бундан ташқари спектрда 10.13, 28.63 ва 175.21 м.у. атрофида қўшимча учта углерод атомлар - пропион кислота қолдиқ сигналлари кузатилган. Бу **31** бирикманинг С-22 ҳолатида мураккаб эфир гуруҳи жойлашганлигидан дарак беради.

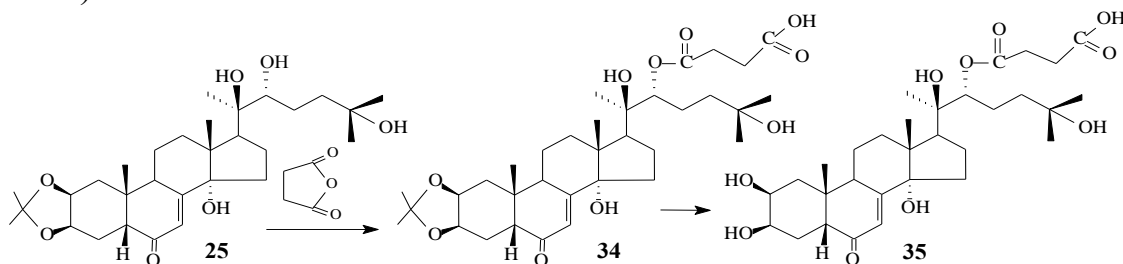
2,3,20,22-О-диацетонид-20-гидроксиэкдизон (**27**) билан мой кислота ангидридни ўзаро таъсир эттириб 25-О-бутаноил-20-гидроксиэкдизон олинди. (**33**). Бирикма **32** ни диацетонид гуруҳини (10%-ли HCl да) гидролизлаб экдистероид 25-О-бутаноил-20-гидроксиэкдизон (**33**) олинди (4-схема).



4-схема. 25-О-Бутаноил-20-гидроксиэкдизонни олиш.

Бирикма **33** молекуласининг тузилиши ^1H , ^{13}C ЯМР спектри ва DEPT эксперимент таҳлили асосида аниқланди. ^1H ЯМР спектри мой кислота қолдиғи метил гуруҳлари кучлироқ майдон 0.68 м.у. соҳа ($J=7.4$ Гц) атрофида триплет шаклида сигналлар пайдо бўлган. ^{13}C ЯМР спектрда бирикма **33** нинг С-25 углерод атом сигнали бирикма **2** молекуласи билан таққосланганда (80.76 м.у.) кучсиз майдон соҳада силжиши кузатилган. Бу ҳолда қолган гидрокси сақлаган углерод атомларда кимёвий силжиш сезиларли ўзгармаган. Спектрда мой кислота қолдиғи 12.08, 27.55 ва 40.48 м.у. соҳа атрофида қўшимча алифатик гуруҳига оид углерод атомлари пайдо бўлган. Стероид молекуласи билан бир қаторда кучсизроқ майдон 173.36 м.у. атрофида карбонил гуруҳининг углерод атомлари сигнали пайдо бўлган. Юқорида келтирилган натижаларда, бирикма **33** 20-гидроксиэкдизон молекуласининг С-25 ҳолатида мой кислота қолдиғи жойлашганлигини кўрсатади.

2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон (**25**) билан қаҳрабо ангидриди реакцияси амалга оширилганда 2,3-О-моноацетонид-О-22-О-сукцинат-20-гидроксиэкдизон (**34**) ва 22-О-сукцинат-20-гидроксиэкдизон (**35**) олинди (5-схема).



5-схема. 22-О-Сукцинил-20-гидроксиэкдизонни олиш.

Моноацетонид **25** ва 2,3-моноацетонид-22-О-сукцинат-20-гидроксиэкдизон (**34**) аралашмадан, колонкали хроматография ёрдамида ажратиб олинди.

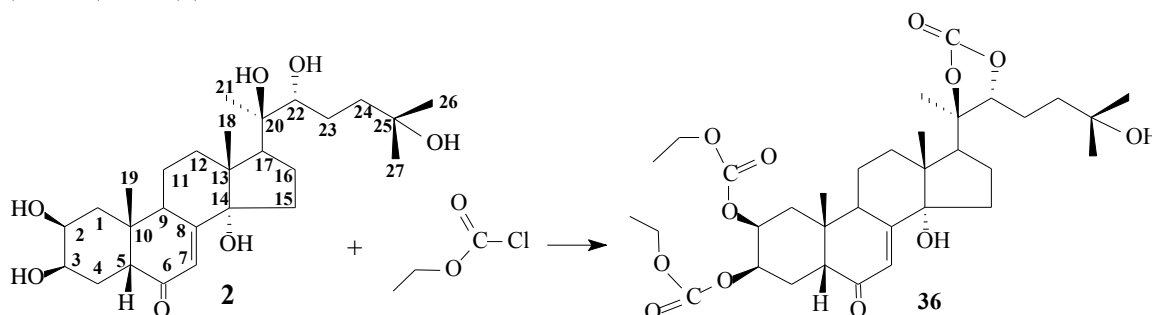
2,3-*O*-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон (**25**) билан қахрабо кислота ангидриди реакцияси фақат иккиламчи 22-чи углерод атоми бўйича борди ва 2,3-*O*-моноацетонид-22-*O*-сукцинил-20-гидроксиэкдизон (**34**) ҳосил бўлди.

2,3-*O*-моноацетонид-22-*O*-сукцинил-20-гидроксиэкдизон (**34**) 10% HCl (кислотали муҳит pH 4 гача) гидролизлаб бирикма **35** олинди.

¹³C ЯМР спектр таҳлили маълумотлари бирикма **35** нинг парамагнит майдонида C-22 (81.21 м.у.) углерод атомининг кучсизроқ соҳага силжиши кузатилди. Бундан ташқари, спектрда стероид молекула сигнали билан бир қаторда қахрабо кислота қолдиғининг алифатик қисм спектри иккита углерод атом сигналларини 31.02 м.у. ва 30.85 м.у. да берди. Иккита карбонил гуруҳига хос сигналлар 173.82 ва 176.13 м.у. кучсизроқ майдон атрофида пайдо бўлди. Бу маълумотлар мураккаб эфир қолдиқлари C-22 да боғлангалигини аниқлашга имкон берди.

2,3-*O*-Ди-(этилкарбонат)-20,22-*O*-карбонат-20-гидроксиэкдизон синтези. Бирикма **2** билан этилхлорформиат ўзаро таъсирлаштириб 2,3-*O*-ди-(этилкарбонат)-20,22-*O*-карбонат-20-гидроксиэкдизон (**36**) олинди (6-схема). Бирикма **2** ва **36** лар аралашмадан индивидуал кўринишда колонкали хроматография ёрдамида ажратиб олинди.

Тозаланган 2,3-*O*-ди-(этилкарбонат)-20,22-*O*-карбонат-20-гидроксиэкдизон (**36**) ни ¹H, ¹³C, ЯМР спектр ва Dept, Hetscor экспериментлар ёрдамида таҳлил қилинди.



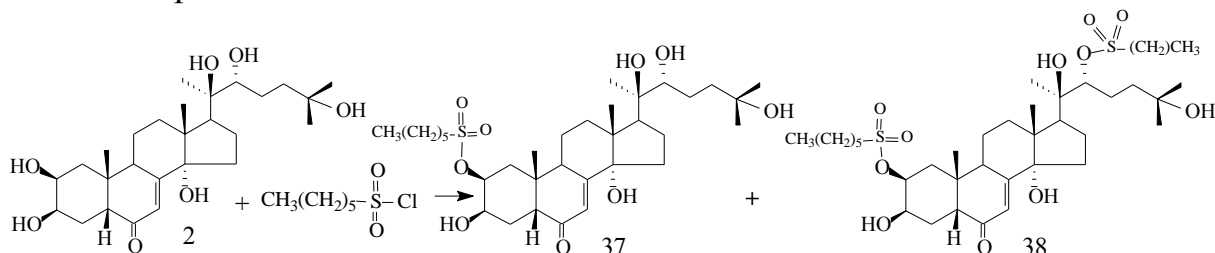
6-схема. 2,3-*O*-Ди-(этилкарбонат)-20,22-*O*-карбонат-20-гидроксиэкдизонни олиш.

Спектр маълумотларига кўра, 2,3-*O*-ди-(этилкарбонат)-20,22-*O*-карбонат-20-гидроксиэкдизон (**36**) *O*-этилкарбонат ва карбонат алмашинган *O*-тетра-эфир 20-гидроксиэкдизон (**36**) каби тузилишга эга эканлиги ¹H ЯМР спектр маълумотлари асосида тасдиқланди. Протон H-2 сигнали 0.79 м.у. да кучсиз майдонга силжиган, 4.84 м.д. да дублет – триплет (J=12,6; 3,9) кўринишда пайдо бўлса, протон H-3 сигнали 5.09 м.у. (уш.д., J=2.4) атрофида кузатилган, H-22 да кимёвий силжиш сигнали 4.33 м.у. (дд, J=8.9; 4.0) да пайдо бўлган.

¹³C ЯМР спектри таҳлили маълумотларининг кўрсатишича **36** бирикма C-2 (71.87 м.у.), C-3 (70.83 м.у.), C-22 (84.22 м.у.) углерод атомлари ва шуниндек C-25 (68.35 м.у.) углерод атом сигналлари кучсиз майдон томон кўпроқ силжишини кўрсатади.

Шундай қилиб, **36** бирикма 2,3-*O*-ди-(этилкарбонат)-20,22-*O*-карбонат-20-гидроксиэкдизон тузилиши аниқланган.

Гексансульфо кислота 20-гидроксиэкдизон ҳосилалари синтези.
 Биологик фаол бирикмалар олиш мақсадида 20-гидроксиэкдизон билан гексан-сульфо кислота хлорангидриди реакцияси амалга оширилди (7-схема). Реакция куруқ пиридинда 35°C 0.5 соат давомида қуйидаги схема бўйича амалга оширилди:



7-схема. 2-О; 2,22-О-Ди-(гексансульфо)-20-гидроксиэкдизонни олиш.

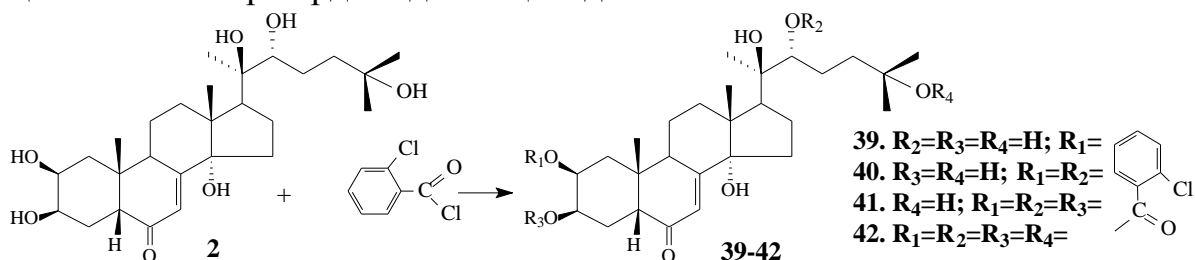
Олинган бирикмалар: 17,46% 2-О-(гексансульфо)-20-гидроксиэкдизон (37), 23,07% 2,22-О-ди-(гексансульфо)-20-гидроксиэкдизон (38). Индивидуал бирикмалар юпка қатламли хроматография (ЮҚХ) да иккита доғ $R_f=0,29$ (37), $R_f=0,48$ (система-хлороформ:метанол (6:1)) (38), тегишли кўринишда пайдо бўлади.

^1H -, ^{13}C -ЯМР спектрлар таҳлили натижалари асосида тузилиши исботланди.

Ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, эркин 20-гидроксиэкдизон кўпгина тест-культуралари микроорганизмларга қарши фаолликни намоён қилмаган. 20-Гидроксиэкдизон молекуласининг С-2, С-22 ҳолат бўйича гексансульфо – гуруҳи киритилганда эса, унинг микробга қарши фаоллиги кескин ортган.

20-Гидроксиэкдизонни о-хлорбензоил ҳосилалари синтези. 20-гидрокси-экдизоннинг ациллаш реакцияси пиридин иштирокида о-хлорбензой кислота хлорангидриди таъсир эттириб амалга оширилди.

Кўп миқдорда олинган о-хлорбензой кислота хлорангидридга тўғридан тўғри этерификацияси амалга оширилганда қисқа вақт оралиғида 20-гидрокси-экдизоннинг моно-, ди-, три- и тетра-эфиратлар аралашмаси ҳосил бўлади (8-схема). Кейин реакция маҳсулотлар аралашмаси таркибидан колонкали хроматография (силикагелли) усули ёрдамида янги ҳосилалар - 2-О-(о-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (39), 2,3-ди-О-(о-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (40), 2,3,22-три-О-(о-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (41), 2,3,22,25-тетра-О-(о-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (42) ажратиб олинди. Уларнинг тузилиши ^1H , ^{13}C ЯМР спектрлари ва 2D экспериментлар таҳлил натижалари ёрдамида аниқланди.



8-схема. о-Хлорбензоил 20-гидроксиэкдизон ҳосилалари синтези.

Моно-ацилланган бирикма **39** махсулотни тузилиши 20-гидрокси-экидзон (**2**) каби бўлиши ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрларда олинган маълумотлар билан исботланди. Спектрда, Н-3 α ва Н-22 метин протонлари тегишлича 4.45 ва 3.92 м.у. да сигналлар иштироки, Н-2 α протон сигнал 5.54 м.у. да дублет триплет кўринишда намоён бўлади. Бирикма **2** ни спектрда Н-2 α сигнали резонансланиш 4.07 м.д. да, шуниндек 1.47 м.д. да кучлироқ майдонда, моноэфир **39** ни спектри Н-3 α сигнали экваториал протон силжиш фарқи 0.34 м.у. кучсиз майдонда пайдо бўлади. Спектрда *o*-хлорбензоил қолдигининг ароматик қисми тўрта протонлар сигнали резонанслашади. ^{13}C ЯМР спектрида бирикма **39** да С-2 (δ 74.64 м.у.) 6.0 м.у. га кучсиз майдонга силжиши кузатилган сигналлар билан таққосланган бирикма **2** молекуласи каби бўлади. Қолган гидрокси сақлаган углерод атомларида кимёвий силжиш сезиларли ўзгармаган. Кузатилаётган бирикма **39** 2-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкидзон эканлиги тасдиқланди.

^1H ЯМР спектрда кузатилишича, ди-О-эфир **40** нинг Н-2 ва Н-3 (тегишлича δ 5.73, 5.99 м.у.) протон сигналлари кучсиз майдонга силжиши таққосланган **2** бирикма каби бўлади. Шундай қилиб кимёвий силжиш Н-22 да сезиларли ўзгармайди. ^{13}C ЯМР спектри **40** бирикманинг С-2 углерод атомида парамагнит сигналлар (71.45 м.у.) ва С-3 (70.12 м.у.) силжиши кузатилади. Бундан ташқари спектрда *o*-хлорбензоил гуруҳи ароматик халқасининг 12 углерод атомлар сигнали 127-134 м.у. соҳада кузатилган. Иккита карбокси гуруҳ углерод атомлар сигналлари 165.26 ва 165.47 м.у. кучсизроқ майдонда пайдо бўлади. Бу маълумотларнинг кўрсатишича, **40** бирикмадаги мураккаб эфир гуруҳи С-2 ва С-3 ҳолатларда жойлашади. Текширилаётган **40** бирикма 2,3- ди-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкидзон эканлиги аниқланди.

Триэфир **41** ни ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрида НЕТCOR эксперименти натижалар углерод ядро ва протон сигналлари қўлланилиб баҳоланган.

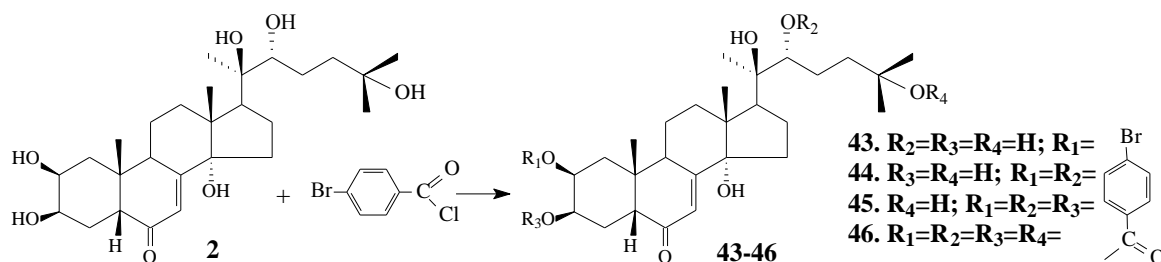
Н-2, Н-3 ва Н-22 протонлар сигнали кузатилганда **2** бирикмага нисбатан сезиларли кучсиз майдонда δ 5.59, 5.83 ва 5.68 м.у. пайдо бўлади, бу эса С-2, С-3 ва С-22 ҳолатларда учта *o*-хлорбензоил гуруҳи жойлашганлигини кўрсатади. Спектрнинг учта *o*-хлорбензоил функционал-гуруҳи кучсиз майдон қисмида кўшимча учта комплекс протонлар сигнали пайдо бўлади. ^{13}C ЯМР ва DEPT спектрлари таҳлили маълумотларига кўра, **41** бирикмада 48 та углерод атомлари сигнали иштирок этган. Спектрда С-2, С-3 ва С-22 углерод атомлари сигнали (тегишлича 71.49 м.у., 70.17 м.у., 82.46 м.у.) силжиши, сезиларли даражада кучсиз майдон томонга ўтиши кузатилади. Бундан ташқари, 127-134 м.у. соҳаларда 3 та ароматик халқанинг 18 углерод атомлари сигнали кузатилди. *o*-Хлорбензоил қолдигининг карбонил гуруҳида учта углерод атоми сезиларли кучсиз майдон 165.31-166.65 м.у. соҳаларда пайдо бўлди. Юқорида келтирилган натижаларни кўрсатишича, **41** бирикманинг молекуласи С-2, С-3 ва С-22 ҳолатларида мураккаб эфир жойлашган, **41** бирикма эса 2,3,22-три-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидрокси-экидзондир.

Олинган натижалар, ^1H ЯМР спектрида Н-2 α , Н-3 α ва Н-22 (5.68 м.д., 5.99 м.д., 5.82 м.д.) кимёвий силжиш таҳминий сигналлар **42** тетраэфирга

хосдир. Бирикма **42** нинг ^{13}C ЯМР спектри маълумотлар таҳлили кўрсатдики, С-2, С-3 ва С-22 углерод атомлари билан бир қатори С-25 (84.75 м.д.) углерод атоми сигналлари кучсиз майдонга кўпроқ силжиганлиги кузатилади. Бу ерда шундай хулоса қилиш мумкинки, **42** бирикма молекуласининг С-25 ҳолатида тўртинчи мураккаб эфир жойлашган. Шундай қилиб, **42** бирикманинг тузилиши 2,3,22,25-тетра-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизондан иборат.

4-бромбензоил 20-гидроксиэкдизон синтези. Бирикма **2** билан модификацияни давом эттириш мақсадида, 4-бромбензоилхлоридни 20-гидроксиэкдизонга (**2**) бириктириш мақсадида бирикмалар синтези амалга оширилди ва модификация натижасида навбатдаги 4-бромбензоил 20-гидроксиэкдизон ҳосилалари олинди. Реакцияда 4-бромбензоил 20-гидроксиэкдизоннинг тўртта аралаш ҳосилалари ҳосил бўлди. Колонкали хроматография ёрдамида индивидуал компонентларга ажратилди.

Натижада янги ҳосилалар - 2-О-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**43**), 2,3-О-ди-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**44**), 2,3,22- три-О-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**45**), 2,3,22,25-тетра-О-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**46**) олинди (9-схема).

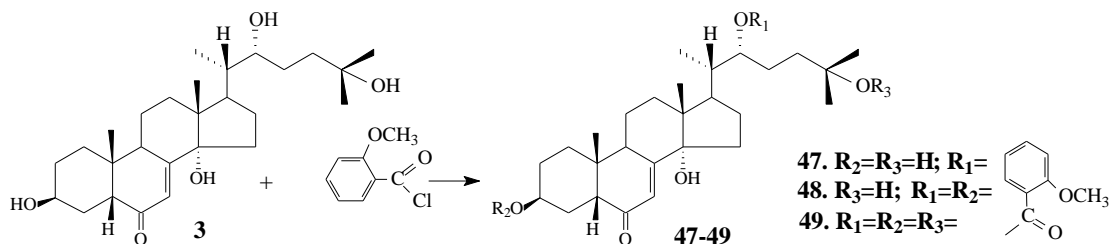


9-схема. 4-Бромбензоил 20-гидроксиэкдизон ҳосилалари синтези.

Уларнинг тузилиши ИҚ-, УБ-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектри ва 2D экспериментал таҳлил натижалари асосида исботланди.

o-Метоксибензоил ҳосиласи ва 2-дезоксид- α -экдизон синтези. 2-Дезоксид- α -экдизон (**3**) ўзининг структурасида тўртта гидрокси – гуруҳ тутади; ациллаш реакциясида иккиламчи ОН-гуруҳининг реакция қобилияти қуйидагича $\text{C}_{22}>\text{C}_3>\text{C}_{25}$ камайиб боради.

2-Дезоксид- α -экдизон – *o*-метоксибензоил ҳосилалар синтезида 2-дезоксид- α -экдизон (**3**) ациллаш реакцияси пиридинда *o*-метоксибензой кислота хлорангидриди таъсир эттириб амалга оширилди.



10-схема. *o*-Метоксибензоил 2-дезоксид- α -экдизон синтези.

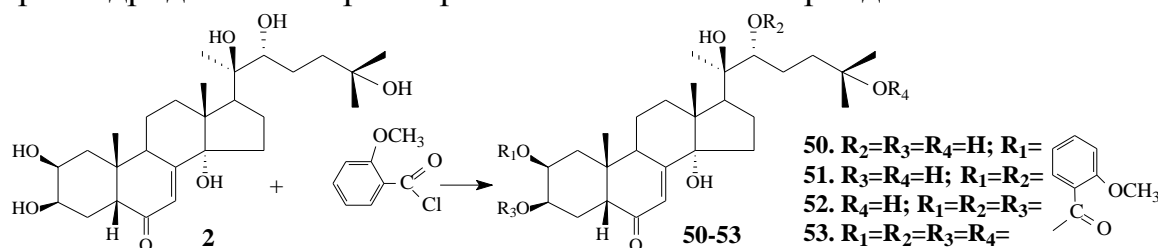
Реакция тугагандан кейин олинган аралашма, колонкали хроматография ёрдамида индивидуал компонентларга ажратилди: 22-О-(*o*-метоксибензоил)-

2-дезоксид- α -экизон (47) (9.79%), 3,22-ди-О-(*o*-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экизон (48) (20,5%), 3,22,25-три-О-(*o*-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экизон (49) (7.6%) (10-схема).

Тозаланган 22-О-(*o*-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экизон (47), 3,22-О-ди-(*o*-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экизон (48), 3,22,25-О-три-(*o*-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экизон (49) ИҚ, УБ, ^1H , ^{13}C ЯМР спектрлар ва НМВС эксперимент маълумотлари ёрдамида таҳлил қилинди.

3,22-Ди-О-(*o*-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экизон (48) тузилиши ЯМР ^1H спектри маълумотлари билан исботланди. Диэфир 48 протонларининг кимёвий силжиши натижасида С-3 (5.30 м.у.), С-22 (5.65 м.у.) сигналлар пайдо бўлади. ^{13}C ЯМР спектрида иккита *o*-метоксибензоил углерод атоми қолдиғи сигналари С-3, С-22 кимёвий силжиши, тегишлича 69.47 м.у.; 79.12 м.у. кузатилади.

20-Гидроксиэкизоннинг *o*-метоксибензоил ҳосиласи синтези. 20-Гидроксиэкизон *o*-метоксибензоил ҳосилалар синтези 20-гидроксиэкизон (2) ни ациллаш реакцияси пиридинда *o*-метоксибензой кислота хлорангидридини таъсир эттириш билан амалга оширилди.



11-схема. 20-Гидроксиэкизоннинг *o*-метоксибензоил ҳосиласи синтези.

Колонкали хроматография ёрдамида аралашмани индивидуал компонентларга ажратилди. Бунда янги ҳосилалар: 2-О-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкизон (50), 2,22-О-ди-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкизон (51), 2,3,22-О-три-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкизон (52), 2,3,22,25-О-тетра-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкизон (53) (11-схема)лар олинди.

20-Гидроксиэкизон *o*-метоксибензоил ҳосилалари тузилиши ^1H , ^{13}C , ЯМР спектрлари ёрдамида ва DEPT, HETCOR экспериментлар ёрдамида ўрганилди.

2,3,22-О-Три-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкизон (52) тузилиши ^1H ЯМР спектр маълумотлари билан тасдиқланди. Н-2 протон сигнали дублет – триплет ($J=12,4$; $3,4$) 5.71 м.у. да кўринишда пайдо бўлади, Н-3 протон сигнали эса 5.94 м.у. (уш.с.) да кузатилди, Н-22 сигнал кимёвий силжиши 5.78 м.у. (дд, $J=10.6$; 2.0) да бўлади.

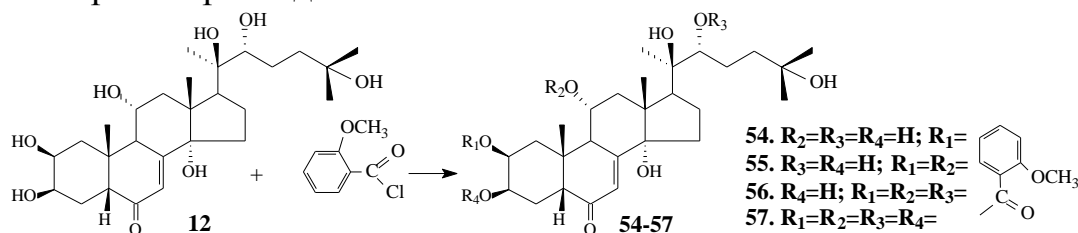
ЯМР ^{13}C спектри таҳлили маълумотларига кўра, 52 бирикма С-22 даги (81.81 м.д.) углерод атом сигналлари кучсиз майдонга кўпроқ силжиши кузатилди ва шу билан бир қаторда С-2 углерод атомлари (70.66 м.д.) С-3 (69.19 м.д.) каби бўлади.

Туркестероннинг *o*-метоксибензоил алмашинган ҳосиласи синтези. Туркестероннинг *o*-метоксибензоил ҳосилаларини олиш учун (12) ациллаш реакцияси *o*-метоксибензой кислотага хлорангидрид таъсир эттириш орқали

амалга оширилди.

Реакция курилган пиридинда олиб борилди. *o*-Метоксибензоил-туркестероннинг (**54-57**) ҳосил бўлиш унуми 47-69 % ташкил этади.

Колонкали хроматография ёрдамида аралашмани индивидуал компонентларга ажратилди.



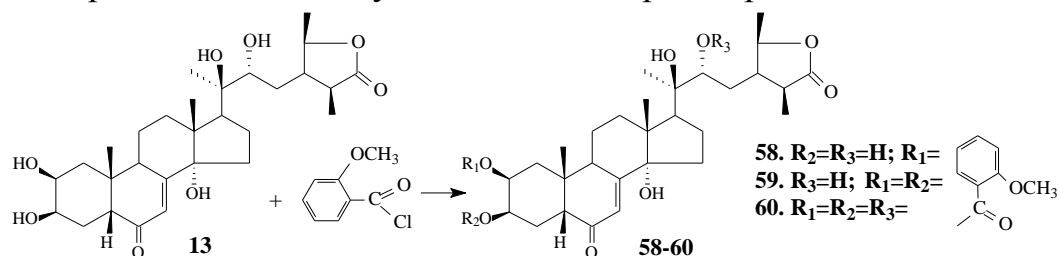
12-схема. *o*-Метоксибензоил алмашинган туркестерон ҳосиласи синтези.

Бунда янги ҳосилалар: 2-О-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**54**), 2,11-О-ди-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**55**), 2,3,11-О-три-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**56**), 2,3,11,22-О-тетра-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**57**) (12-схема) олинди.

^1H ЯМР спектрида **54-57** бирикмаларнинг Н-11 метоксибензоил протон сигналлари 6.04 - 6.12 м.у. соҳада жойлашганлиги кузатилди.

^{13}C ЯМР спектрида **54-57** бирикмаларнинг С-11 характерли сигналлари (72.84 м.у.) га тегишли соҳалар хос бўлганлиги аниқланди.

o-Метоксибензоил-алмашинган циастерон синтези. Циастерон (**13**) билан *o*-метоксибензой кислота хлорангидридини ўзаро таъсирлаштириб циастероннинг тегишли моно-, ди- ва три-*o*-метоксибензоил-алмашинган (**58-60**) ҳосилалари аралашмаси олинди (13-схема), колонкали хроматография ёрдамида аралашма индивидуал компонентларга ажратилди.



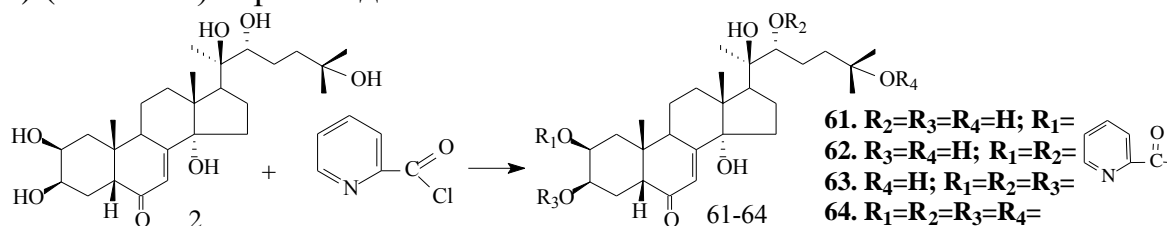
13-схема. *o*-Метоксибензоил-алмашинган циастерон синтези.

Бирикмалар **58-60** нинг тузилиши ^1H , ^{13}C ЯМР ва ИҚ спектроскопия усулларида исботланди.

Бирикма **59** нинг ^1H ЯМР спектрида Н-2 протони 5,67, дт, ($J=11.7$; 3.5) м.у. да, Н-3 протони 5,95 (уш.с.) м.у. да, Н-22 протони эса 4.00, дд, ($J=9.6$, 3.2) м.у. хос характерли сигналлар мавжуд бўлса ва ^{13}C спектрда, С-2 70.66 м.у. да, С-3 69.16 м.у. да, С-22 74.51 м.у. да углерод атомларига хос характерли сигналлар кўринган.

Пиколинат алмашинган 20-гидроксиэкдизон синтези. 20-Гидрокси-экдизон (**2**) билан пиколин кислота хлорангидридининг 1:4 нисбатда реакциси амалга оширилганда 20-гидроксиэкдизоннинг тегишли пиколин ҳосилалари: (61-64) 2-О-пиколиноил-20-гидроксиэкдизон (**61**), 2,22-О-ди-(пиколиноил)-20-гидроксиэкдизон (**62**), 2,3,22-О-три-(пиколиноил)-20-

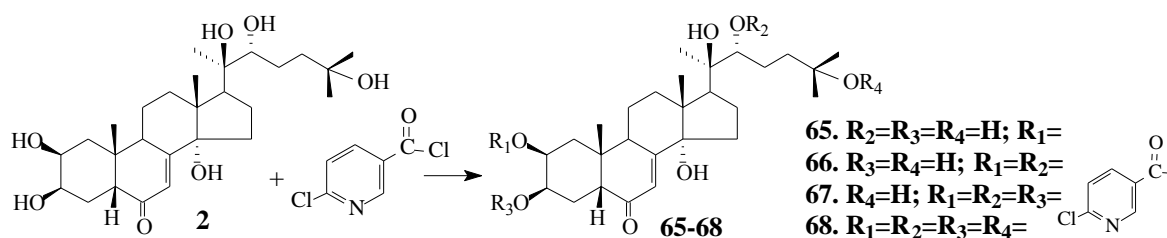
гидроксиэкдизон (**63**), 2,3,22,25-О-тетра-(пиколиноил)-20-гидроксиэкдизон (**64**) (14-схема) лар олинди.



14-схема. Пиколинат алмашинган 20-гидроксиэкдизон синтези.

Моно-алмашинган-пиколиноил 20-гидроксиэкдизон (**2**) маҳсулотининг тузилиши 2-О-(пиколиноил) (**61**) каби бўлиши ^1H ЯМР спектрида олинган маълумотлар билан исботланди. Спектрда, Н-3 α и Н-2 α метин протон сигналлари тегишлича 4.30 м.у. ва 5.27 м.у. да мавжуд бўлади. Бирикма **61** нинг кимёвий силжиши Н-22 метин протони 5.166 м.у. да кенгайган дублет (J 10.5 Гц) бўлса, 20-гидроксиэкдизон (**2**) спектрда эса Н-22 (δ 4.03 м.д.) га, бошланғич бирикма **2** нисбатан сигналлар кучсиз майдонга силжиган бўлади.

20-гидроксиэкдизоннинг 6-хлорникотинат ҳосиласи синтези. 20-гидроксиэкдизоннинг (**2**) ациллаш реакцияси пиридинда 6-хлорникотиноилхлорид таъсир эттириб амалга оширилди. Колонкали хроматография ёрдамида аралашмани индивидуал компонентларга ажратилди. Уларнинг тузилишини ^1H , ^{13}C ЯМР спектр натижалари билан тасдиқланди (15-схема).

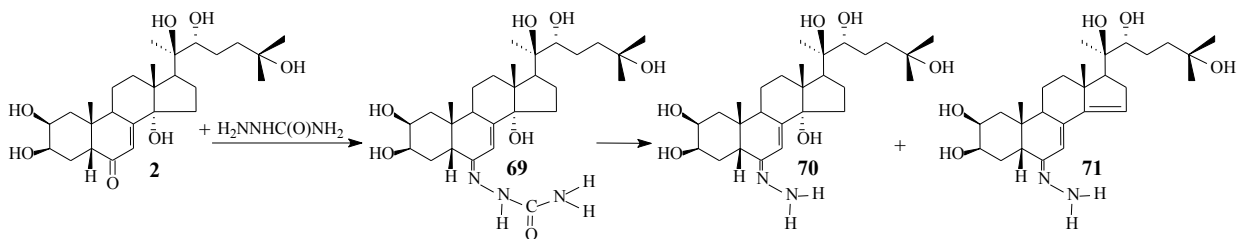


15-схема. 6-хлорникотинат 20-гидроксиэкдизон ҳосиласи синтези.

20-гидроксиэкдизоннинг гидразонлари синтези. Бирикма **2** билан семикарбазид хлоргидратни тўғридан-тўғри метанолда реакцияси амалга оширилди ва натижада дастлаб семикарбазон **69**, сўнг гидразон **70** ва дегидратацияга учраган бирикма **71** ҳосил бўлди. 6-Семикарбазон-20-гидроксиэкдизон (**69**), турғун ҳолдаги бирикмалар 6-N-гидразон-20-гидроксиэкдизон (**70**) ва 6-N-гидразон-стахистерон В (**71**) ларнинг синтезини бизлар биринчи марта амалга оширдик (16-схема).

Реакция тугагандан кейин олинган аралашма колонкали хроматография ёрдамида индивидуал бирикмаларга ажратилди. Дастлаб гидразон **70** ва дегидратацияга учраган бирикма **71** олинди, бирикма **69** ни эса индивидуал кўринишда ажратиб олишнинг имкони бўлмади (16-схема).

Реакцион маҳсулотлар 6-N-гидразон-20-гидроксиэкдизон (**70**) ва кўшимча каби 6-N-гидразон-стахистерон В (**71**) ларни тузилиши ^1H ЯМР ва ^{13}C (CD_3OD (49.00), δ , м.д., $J/\text{Гц}$, 400 МГц) спектр таҳлили ва DEPT, HMBC δ_{C} 100 МГц. эксперимент маълумотлари асосида исботланди.



16-схема. 20-гидроксиэктизоннинг гидразонлари синтези.

¹³C ЯМР спектрида углерод атомининг кимёвий силжиши, бирикмалар 20-гидроксиэктизон (2) C-6 203.97 м.у. да, N-гидразон-20-гидроксиэктизон (70) C-6 152.11 м.у. да, 6-N-гидразон-стахистерон В (71) эса C-6 151.47 м.у. тенг бўлган. ESI-MS да характерли пики $m/z=462.0$ $[M^+H_2O]^+$, Мм=464.16, C₂₇H₄₄O₆ 20-гидроксиэктизон (2). ESI-MS да характерли пики $m/z=495.46$ $[M^+H]^+$, Мм=494.67, C₂₇H₄₆N₂O₆. 6-N-гидразон-20-гидроксиэктизон (70). ESI-MS да характерли пики $m/z=477.45$ $[M^+H]^+$, Мм=476.66, C₂₇H₄₆N₂O₆. 6-N-гидразон-20-гидроксиэктизон (71).

Диссертациянинг «Фитоэктистероидларнинг биологик фаоллиги» деб номланган учинчи бобида амалга оширилган ишларнинг натижалари муҳокама қилинади.

Ўсимликлардан ажратиб олинган бир қатор эктистероидлар йиғмасидан иборат препаратлар ҳамда алоҳида индивидуал фитоэктистероидлар амалий аҳамиятга эга. Ушбу тузилишга эга бирикмалар асосида қисман модификация қилинган аналогларнинг биологик хусусиятлари ўрганилди. Фитоэктистероидлар оксил-анаболик ва адаптоген таъсирга эгалиги олдиндан маълум, шунга асосланиб бу йўналиш доирасида кўпгина тадқиқотлар ўтказилган. *Eremostachys baissunensis* ўсимлигидан ажратиб олинган эктистероид сақловчи субстанция (2-дезоксидэктизон; 2-дезоксид-20-гидроксиэктизон; 20-гидроксиэктизон; циастерон; интегристерон А) ва *Silene viridiflora* ўсимлигидан ажратиб олинган эктистероид сақловчи субстанция (20-гидроксиэктизон; 2-дезоксид- α -эктизон; 2-дезоксид-20-гидроксиэктизон; полиподин В; 26-гидроксиполиподин В; интегристерон А; силенеозид А; силенеозид D) шартли номланиши «Фломбаиссун» ва «Эктисилен» препаратлари жароҳатларни тез тикловчи таъсирга эгалиги аниқланди. Териси кесилиб жароҳатланган каламушларга (160-180 г, эркак) ушбу субстанцияларни оғиз орқали 10 мг/кг дозада берилганда назорат гуруҳга нисбатан жароҳатни тиклаш жараёнларини тезлаштиради. Тажриба 10 кун давом этганда назорат гуруҳида жароҳат ўрнини узишгача берилган куч 390 граммни, «Фломбаиссун» ва «Эктисилен» субстанциялар бериб жароҳати тикланган каламушларни териси узилишгача берилган куч 38 ва 23% дан юқорини ташкил қилди. «Фломбаиссун» ва «Эктисилен»нинг яна бир кўринишдаги жароҳатни самарали тикловчи восита эканлиги каламушларнинг тоза терисига аниқ диаметрга эга штамп билан кўп қатламли жароҳат ҳосил қилиш усули билан ҳам ўрганилди. Назорат гуруҳида жароҳатнинг бутунлай битишига ўртача 26 сутка кетди. Ўрганилаётган субстанцияда (10 мг/кг дозада оғиз орқали юборилганда) эса

16-17-чи суткада бутунлай битди. Жароҳатни битказувчи таъсири ушбу шароитда «Фломбаиссун» ва «Экдисилен»лар учун 38,5 ва 34,6% ни ташкил қилди. «Фломбаиссун» ва «Экдисилен»ларни тиббиёт амалиётида кенг қўлланилаётган регенерация жараёнларини тикловчи дори воситаси – «Метилурацил»дан юқори самара берди, аналогик усулда «Метилурацил» 50 мг/кг дозада юборилганда самарадорлиги 22,1% ни ташкил қилди.

«Фломбаиссун» ва «Экдисилен» ўзларининг регенерация жараёнлари кучайтириш қобилияти туфайли ульцероген агентлар-ацетилсалицил кислотаси, атофон ва сирка кислоталар таъсирида зарарланган ошқозон шилиқ пардаси яраларга қарши яхши таъсири кўрсатади. Бу ҳолатлар унинг фаоллик даражаси «Метилурацил»дан устун ёки тенг эканлигини кўрсатади.

Биологик фаол воситанинг муҳим томони, оксил-анаболик ва адаптоген таъсирга эга бўлган иммуногенез жараёнларни стимулловчи таъсири ҳисобланади. Бу эса экдистероид йиғмаси сақловчи субстанцияларни ўрганиш орқали ўз тасдиғини топди.

Қўй эритроцити билан иммунизация қилинган сичқонлар ошқозони орқали «Фломбаиссун» ва «Экдисилен» ларни 5 мг/кг дозада юборилганда талоғдаги антитело ҳужайраларининг сони ортган (2×10^8).

Антителопродуцентлар жараёни пасайиш сезиларли кузатиладиган, ҳайвонларда «сузиш» ҳолатида ҳам стресда пайдо бўладиган ҳаракатланиш самарадорлиги пасаймаганлиги кузатилган (1-жадвал).

1-жадвал

Қўй эритроцити билан иммунизация қилинган сичқонлар иммун тизимига экдистероид сақловчи субстанциялар таъсири ($M \pm m, n=10$)

Гуруҳ №№	Эксперимент шароити	Талокдаги ААХ сони	ИН	ААХ сони 1 млн. ЯСТХ	ИН
1	Назорат (интакт ҳайвонларда)	11 800± 928,08		129,0 ± 7,83	
2	«Фломбаиссун»	26800±1112,35 P<0,001	2,27	281,7 ± 9,96 P < 0,001	2,18
3	«Экдисилен»	26100±1247,67 P<0,001	2,21	273,7 ± 11,54 P < 0,001	2,12
4	«Иммунал»	12400±453,14 P<0,001	1,83	143,8±2,02 P < 0,001	1,54
5	Сузиш стресс	6400±314,11		75,7±3,33	
6	Стресс+ Фломбаиссун	23800±1707,09 P<0,001	2,59	248,0±1,74	2,51
7	Стресс+ Экдисилен	23600±2307,09 P<0,001	2,56	240,5±1,57	2,43
8	Стресс+ Иммунал	23200±1600,00 P<0,001	2,52	230,5±8,36 P < 0,001	2,33

ААХ – антителага айланивчи ҳужайралар; ЯСТХ - Ядросақловчи талок ҳужайралари
ИН - индекси назоратдаги нисбатан

Худди шунингдек, тадқиқ қилинаётган иккала субстанция стимулловчи ва иммунитетга специфик бўлмаган омиллар – унинг таъсирида фагоцитар фаол нейтрофиллари ошади.

«Фломбаиссун» ва «Экдисилен» субстанциялари ўзининг иммуностимулловчи фаоллиги жиҳатидан тиббиётда кенг қўлланилаётган Иммунал дори воситасидан кам эмас.

Табийй фитоэкдистероидлар асосида уларнинг ҳосилаларини трансформация йўли билан олиш имконияти ва маъкули 20-гидроксиэкдизон молекуласи (20E) мисолида ўрганилган эди. Чунки, 20-гидроксиэкдизоннинг аввалдан маълум бўлган анаболик фаоллиги билан бирга сезиларли даражада гипогликемик фаоллиги ҳам аниқланган, амалий қизиқишни пайдо бўлиши билан барча олинган ҳосилаларини қанд миқдорини камайтирувчи потенциал восита сифатида тадқиқ қилинди (2-жадвал).

2-жадвал

Интакт каламушларда ўтказилган тажрибаларда 20-гидроксиэкдизон ҳосилаларини гипогликемик фаоллигини экспериментал баҳолаш (M±m, n=6)

Гуруҳ	Қонда глюкоза миқдори, мМ/л		Самарадорлик % да
	Дастлаб	3 соатдан кейин	
Назорат	3,73±0,16	3,63± 0,14	↓2,7
22-О-Бензоил-2,3-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон	3,66±0,25	3,30± 0,22	↓9,8
22-О-Сукцинат-2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон	3,47±0,18	3,02± 0,11	↓12,0
25-О-Бутанат-2,3-О-ацетонид-20-гидроксиэкдизон	3,47±0,18	3,02± 0,11	↓12,9
20-Гидроксиэкдизон	3,85±0,12	3,22± 0,18*	↓16,4
22-О-Пропионат-20-гидроксиэкдизон	4,11±0,11	3,18± 0,19*	↓22,6
6-N-Гидразон-20-гидроксиэкдизон	3,95±0,20	2,96± 0,19*	↓25,1
22,25-Диацетат-20-гидроксиэкдизон	4,16±0,15	2,90± 0,26*	↓30,3
2,3-О-Ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон	4,13±0,20	2,78± 0,23*	↓32,7

Эслатма: *-Дастлабки ишончли даражалар (p<0,05).

2-Жадвалдан кўришиб турибдики, агар 20-гидроксиэкдизон молекуласининг иккинчи ва учинчи ҳолатларида ацетонид гуруҳи киритилса - гипогликемик фаоллик 20-гидроксиэкдизонга нисбатан таққосланганда пасаяди. С-22 ацетил гуруҳи киритилганда тегишли фаоллик қисман ортиши кузатилади. 20-Гидроксиэкдизон молекуласидаги С-6 кето-гуруҳ имид гуруҳи (6-гидразоно-20E) билан алмашинганда қондаги қанд миқдорини нисбатан юқори даражада пасайтиради. Шунингдек, энг қизиқ аҳамиятли жиҳати С-22 ва С-25 (22,25-диацетат-20E) ҳолатларда ацетил гуруҳи жойлашганда қанд миқдорини пасайиши 30,3% ни ташкил этган.

Етарли даражада қизиқиш ортишга сабаб бўладиган бирикмалардан бири, молекуланинг С-2 ва С-3 ҳолатларида этилкарбонат гуруҳи, С-20 ва С-22 ҳолатдаги циклик эпокси-гуруҳ жойлашган бирикма 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-(карбонат)-20-гидроксиэкдизондир. Бу ҳолатда, 20-гидроксиэкдизон билан таққосланганда фаолликнинг юқори даражада ортиши кузатилди. Ушбу бирикма - 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-

карбонат-20-гидроксиэкдизон аллоксанли диабет билан касалланган ҳайвонларга яхши терапевтик самара кўрсатади.

Олинган маълумотларнинг кўрсатишича, 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон айниқса аллоксанли диабетда, ҳайвонлардаги юқори даражадаги гипогликемик ҳолатларда Диабетон препаратига нисбатан сезиларли самара кўрсатади.

Шундай қилиб, экдистероид сақловчи препаратлар устида ўтказилган биологик текширувлар, фитоэкдистероидлар асосида қисман синтез йўли билан олинган бирикмаларнинг амалиётга қўллаш истиқболларини очиб беришдан ташқари, имконият даражада табиий бирикмаларга нисбатан самарали субстанцияларни амалиётга тадбиқ этишни кўрсатади.

Диссертациянинг «**Экдисилен субстанциясини олиш технологияси**» деб номланган тўртинчи бобида *Silene viridiflora* ўсимлигининг ер устки қисмидан олинадиган «Экдисилен» субстанциясини рационал технология асосида ишлаб чиқишдаги тадқиқот натижалари баён қилинган.

Ушбу субстанциянинг ташкилот стандарти юқори самарадор суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида 20-гидроксиэкдизон миқдорини аниқлаш билан амалга оширилди. Бунинг учун 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) ни талабга жавоб берадиган тоза намунасидан фойдаланилди.

«Экдисилен» субстанциясининг таркибида - экдистероидлар йиғмаси 68,19 % (20-гидроксиэкдизон-20,25; 2-дезоксид- α -экдизон-0,55; 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон-10,95; полиподин В-13,68; 26-гидрокси-полиподин В -1,92; интегристерон А - 10,96; силенеозид А - 4,38; силенеозид D-5,5); флавоноидлар йиғмаси - 6-9 %; тритерпенли гликозидлар - 5-7 % дан иборат.

Диссертациянинг «***Caryophyllaceae*, *Lamiaceae* оиласи экдистероидлари ва уларнинг модификацияси**» деб номланган бешинчи бобида ўсимлик объектларидан экдистероидлар ажратиб олиш усуллари, КХ, ЮҚХ ёрдамида аралашмадан индивидуал кўринишдаги моддаларни олиш, физик-кимёвий хоссалари ва спектр (ИК-, ^1H - ва ^{13}C - ЯМР) маълумотлари келтирилган, тузилиши тасдиқланган индивидуал бирикмалар; 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксид- α -экдизон, циастерон, туркестеронлар асосида турли органик реагентлар билан амалга оширилган реакциялар натижасида индивидуал кўринишдаги ҳосилаларини олиш усуллари; мазкур бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари ва тузилишини исботловчи маълумотлар келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. *Caryophyllaceae* ва *Lamiaceae* оиласи 14 та янги ўсимлик турларидан 34 та индивидуал экдистероидлар ажратиб олинди, бирикмаларнинг кимёвий тузилиши УБ-, ИҚ-, ^1H -, ^{13}C - ЯМР (DEPT, HETCOR-эксперимент) спектрлари ва масс-спектрометрия усулида исботланиб, экдистероид сақловчи янги манбалар аниқланди.

2. *Dianthus angrenicus* (*Caryophyllaceae* оиласи), *Eremostachys baissunensis* (*Lamiaceae* оиласи) ўсимликлари ер устки қисмидан

экистероидлар ва иридоидлар ажратиб олинди. *Eremostachys baissunensis* ўсимлигидан ажратиб олинган экистероидларнинг иммуномодуловчи, адаптоген, регенераторли фаоллиги аниқланиб, шу турдаги истиқболли дори воситалари яратиш имконини беради.

3. Циастерон, туркестерон, 20-гидроксиэкидизон, 2-дезоксид-экидизонлар асосида 43 та янги ҳосилалар синтез қилинди, реакция аралашмадан колонкали хроматография усули ёрдамида ажратиб олинди. Реакция жараёнига таъсир этувчи омиллари (бошланғич бирикма концентрацияси, ҳарорат ва эритувчилар) аниқланди, олинган маҳсулотларнинг физик-кимёвий параметрлари аниқланиб, тузилиши эса УБ-, ИҚ-, ¹Н-, ¹³С- ЯМР спектрлари ёрдамида исботланди, экистероид ҳосилаларини олишнинг мақбул шароитлари ишлаб чиқилди ва янги ҳосилалар олиш усули тавсия этилди.

4. Илк бор 20-Гидроксиэкидизоннинг органик ангидридлар билан реакцияси амалга оширилди, натижада табиатда учрамайдиган ҳосилалари олинди, 20-гидроксиэкидизон билан семикарбозон орасида гидразонлаш реакцияси ҳам олиб борилиб, янги бирикмалар: 6-Н-гидразон-20-гидроксиэкидизон ва 6-Н-гидразон-стахистерон В лар олинди. Моддалар УБ-, ИҚ-, ¹Н-, ¹³С- ЯМР (DEPT, HETCOR-экспериментлар) спектрлар ва масс-спектрометрия усулида идентификация қилинди, уларнинг гипоглекемик фаоллиги аниқланди.

5. Экистероид ҳосилаларини синтез қилишнинг янги усуллари ишлаб чиқилди. Натижада, 20-гидроксиэкидизон билан этилхлорформиатнинг янги бирикмаси 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкидизон олинди, диабетга қарши юқори фаолликни намоён қилди.

6. 20-Гидроксиэкидизон билан гексансульфохлорид реакцияси амалга оширилди, натижада олинган янги ҳосила 2,22-ди-О-гексансульфо-20-гидроксиэкидизон замбуруғларга қарши фаолликни намоён қилди. Бу ҳосилалар асосида самарали замбуруғларга қарши дори воситалари олиш имконини берди.

7. Бир қатор олинган экистероидларнинг тузилиш-фаоллик қонунияти аниқланди, бунда 20-гидроксиэкидизон ҳосилаларининг биологик фаоллиги молекулада 2,3-ҳолат бўйича ацетонид гуруҳи билан химояланганда сезиларли пасайиши, ҳудди шу ҳолатларда кето-гуруҳ сонини кўпайиши эса фаолликнинг ортишига олиб келди.

8. *Eremostachys baissunensis* ўсимлигидан олинган «Фломбаиссун» субстанцияси иммуномодуловчи фаолликни намоён қилиб, янги самарали иммуномодуловчи восита ишлаб чиқишга асос бўлади.

9. *Silene viridiflora* фитоэкистероидлари асосида адаптогенли, регенераторли фаолликни намоён қилувчи «Экисилен» субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилди, ушбу субстанция амалиётда қўллаш тавсия қилинди.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

БОБАЕВ ИСОМИДДИН ДАВРОНОВИЧ

**ЭКДИСТЕРОИДЫ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВ
CARYOPHYLLACEAE, LAMIACEAE И ИХ МОДИФИКАЦИИ**

02.00.10 - Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2017

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.DSc/K20.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

Научный консультант: **Рамазонов Нурмурод Шералиевич**
доктор химических наук

Официальные оппоненты: **Арипова Салимахон Фазиловна**
доктор химических наук, профессор
Абдулладжанова Нодира Гулямжановна
доктор химических наук
Сагдуллаев Баходир Тохирович
доктор технических наук

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «__» октября 2017 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 при Институте биоорганической химии АН РУз, Национальном Университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63.

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 г.
(реестр протокола рассылки № __ от _____ 2017 г.).

Ш.И. Салихов

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., академик

М.И. Асраров

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.б.н., профессор

А.А. Ахунов

Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире наблюдаются различные заболевания среди населения: иммунодефицитные состояния, резкое снижение работоспособности, изменения в крови, трудно заживающие раневые дефекты и др. связанные с неблагоприятными экологическими условиями окружающей среды. Поэтому одной из актуальных проблем является создание лекарственных средств с адаптогенными свойствами на основе фитоэкдистероидов для лечения и профилактики этих заболеваний. В настоящее время для создания экдистероидсодержащих лекарственных средств с адаптогенными свойствами необходимо выявление новых растительных источников, выделение биологически активных индивидуальных компонентов, синтез новых производных с высокой фармакологической активностью.

За годы независимости в Узбекистане были приняты широкие меры по обеспечению населения страны дешевыми и высококачественными лекарствами, полученными из местного растительного сырья, и были достигнуты определенные успехи. На основе местных растений выпускаются экдистероидсодержащие препараты «Экдистен», «Туркестерон», «Аюстан» и биологически активные добавки, «Жистенин», «Эксумид». Следует отметить, что, несмотря на богатые сырьевые ресурсы нашей страны, адаптогенных и противодиабетических препаратов поставляете из-зарубежа и не полностью отвечают требованиям дня. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан поставлены задачи по улучшению дальнейшего развития фармацевтической промышленности, обеспечение населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными лекарственными препаратами и медицинскими товарами. Принимая во внимание ввоз импортных адаптогенных и протидиабетических лекарственных препаратов, важно принять во внимание эффективное использование местного сырья для создания лекарственных средств качественных и конкурентоспособных на мировом рынке.

На сегодняшний день в мире особо актуальны задачи выявления новых видов экдистероидсодержащих растений, выделения индивидуальных компонентов, синтез на их основе новых аналогов, определения биологической активности выделенных и синтезируемых производных для внедрения в практику. Особое значение приобретает проблема выделения экдистероидов из растений семейств *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae*, являющихся основными источниками экдистероидов; выявление новых экдистероидсодержащих растительных источников; выделение биологически активных индивидуальных компонентов; синтез путём модификации более высоких биологически активных производных; практическое внедрение соединений с биологической активностью, выделенных из доступных источников сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит

выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» и от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистан в 2017-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики IV «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации^{1,2}.

Научные исследования, направленные на выявление экидистероид содержащих видов растений, выделение экидистероидов из растений, синтез ранее неизвестных труднодоступных минорных экидистероидов и разработка на их основе новых экидистероидсодержащих лекарственных препаратов и БАД осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, в Университете Эксетер (США), Университете Пьера и Марии Кюри (Франция), Веймутском колледже (Великобритания), Институте энтомологии (Чехия), Университете Сегеда (Венгрия), Институте биологии Коми научного центра Уральского отделения (Россия), Институте нефтехимии и катализа (Россия), Институте Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» (Казахстан), Институте химии растительных веществ (Узбекистан).

В результате проведенных по всему миру исследований по поиску и выделению экидистероидов из растений, определению химической структуры и биологической активности, разработки на их основе эффективных препаратов получен ряд научных результатов, в том числе: выделены экидистероиды из растений и выявлена их структура с помощью физических методов исследований (Университет Эксетер, США; Университет Сегеда, Венгрия; Томский государственный университет, Россия); получены производные экидистероидов путём химических трансформаций (Институт биоорганической химии, Беларусь; Институт нефтехимии и катализа, Россия); из подземных органов растения *Rhaponticum carthamoides* выделено соединение 20-гидроксиэкизон и определена его биологическая активность, разработан препарат «Экистен» (Институт химии растительных веществ, Узбекистан); разработана технология получения экидистероидсодержащей субстанции «Серпистен» адаптогенного действия из надземной части *Serratula coronata* (ООО «Комибиофарм», Россия).

В мире работы по модификации и выделению экидистероидов из растений проводятся по ряду приоритетных направлений, в том числе: определение богатых экидистероидсодержащих растительных источников; выделение экидистероидов и установление их химической структуры, синтез

¹https://leuzea.ru/direct/ecdystenum_technology-22.htm

²<http://ecdybase.org/>

новых производных, определение их биологической активности в зависимости от структуры веществ, разработка технологий по получению лекарственных форм экистероидов.

Степень изученности проблемы.

Научным исследованиям по поиску растительных источников с богатым содержанием экистероидов, разработке методов получения экистероидов из растительного сырья семейства *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae*, синтезу производных экистероидов, изучению их структуры и биологических свойств были посвящены работы зарубежных ученых; R. Lafont, L. Dinan, R. Nyodo, Yo. Fujimoto, J. Harmatha, F. Marion-Poll, I.D. Wilson, T.W. Goodwin, D.H.S. Horn, A. Suksamrarnами.

В странах СНГ исследования, посвященные выделению, модификации и изучению биологической активности экистероидов из растений проведены учеными: Л.Н. Зибаревой, Л.И.Алексеевой, С.О. Володиной, В.В. Володиным, И.С. Левиной, Н.В. Ковганко. Учеными научной школы В.Н. Одинокова проводятся углубленные научные исследования по изучению модификации экистероидов, их структуры и физико-химической характеристики полученных соединений.

В Узбекистане большой вклад в выявление ряда новых экистероидсодержащих видов растений, выделение индивидуальных соединений, доказательство их структуры и биологической активности внесла научная школа Н.К. Абубакирова и его учеников: М.Б. Горовица, И.Л. Зацны, Б.З. Усманова, З. Саатова, У. Балтаева, Н.Ш. Рамазонова. Создателями первого экистероидсодержащего препарата «Экистен» на основе 20-гидроксиэкизона из корневищ растения *Rhaponticum carthamoides* были Н.К.Абубакиров, М.Б. Горовиц, У. Балтаев, В.Н. Сыров, А.У. Маматханов и др. Тонизирующий лекарственный препарат оказался эффективным и безвредным при использовании высококвалифицированными спортсменами в период подготовки к соревнованиям. В настоящее время Республика Узбекистан среди государств СНГ является основным производителем экистероидсодержащих препаратов и БАДов, поэтому целесообразна дальнейшая разработка новых видов биологический активных средств по основе этих соединений.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами исследовательского учреждения, где выполнена работа.

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ и прикладных проектов Института химии растительных веществ: А-10-123 «Создание нового высокоэффективного афродизийного средства на основе суммы фитоэкистероидов из растений рода *Silene*» (2006-2008), А-12-Т 119 «Разработка отечественного препарата с противогрибковой активностью и БАД с иммуномодулирующими свойствами на основе природных или полученных частичным синтезом экистероидов» (2009-2011), ФА-А11-206 «Разработка отечественного препарата, обладающего регенерационной и иммуностимулирующей активностью на основе экистероидов растений рода *Stachys* и *Silene*» (2012-

2014), ФА-А11-ТО31 «Разработка нового эффективного средства для лечения сахарного диабета на основе экистерона и его полусинтетических производных» (2015-2017).

Целью исследования является выделение индивидуальных экистероидов из растений семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*, получение новых производных путем их модификации, определение химической структуры и биологической активности.

Задачи исследования:

проведение химического анализа на содержание экистероидов в растениях семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*, произрастающих в республике;

выбор богатых экистероидами растительных объектов;

выделение из них индивидуальных соединений;

определение химической структуры индивидуальных соединений физическими методами исследования;

проведение реакций для модификации новых производных экистероидов и определение их химической структуры;

определение биологической активности и структурных особенностей выделенных индивидуальных экистероидов и их производных;

разработка лабораторного регламента получения субстанции с ранозаживляющими и иммуномодулирующими свойствами;

стандартизация субстанции с ранозаживляющими и иммуномодулирующими свойствами, разработка их лекарственных форм для перорального применения (таблетки и капсулы).

Объектами исследования являются растения семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*, произрастающие в Узбекистане, экистероиды и их модифицированные формы.

Предметом исследования составляет экистероиды, химическая модификация, физико-химические свойства, биологическая активность и стандартизация лекарственных форм, разработка технологии получения субстанции.

Методы исследования. В диссертации для выделения и очистки индивидуальных экистероидов применены методы колоночной и высокоэффективной жидкостной хроматографии; для модификации экистероидов разработаны новые методы реакций, для установления химической структуры новых соединений применены физико-химические методы исследований: спектроскопия ультрафиолетовая и инфракрасная, ^1H -, ^{13}C - ЯМР (DEPT, HETCOR-экспериментов), масс-спектрометрия; для стандартизации применены фармакопейные методы контроля качества лекарственных средств и биологические методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

выделены 34 индивидуальных экистероида из новых источников - 14 видов растений семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*, которые идентифицированы методами УФ-, ИК-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР (DEPT, HETCOR-

экспериментов) спектров и масс-спектрометрии;

разработана схема выделения экистероидов и иридоидов из надземных органов растений *Dianthus angrenicus* (сем. *Caryophyllaceae*), *Eremostachys baissunensis* (сем. *Lamiaceae*), выявлена их иммуномодулирующая и регенераторная активность;

синтезированы 43 новых производных экистероидов на основе циастерона, туркестерона, 20-гидроксиэкидизона, 2-дезоксидэкидизона;

замещением 2, 3, 20, 22 гидроксигрупп на ацетильные в молекуле 20-гидроксиэкидизона, получены соединения с разной степенью выраженности гипогликемического действия;

при замещении гидроксигрупп в положениях 2-, 22- на гексансульфогруппы 20-гидроксиэкидизона, доказана возможность получения соединений с выраженной противогрибковой активностью в условиях опытов *in vitro*.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработаны способы получения двух новых субстанций «Экисилен» и «Фломбаиссун», которые обладают иммуномодулирующей активностью и проявляют выраженную способность стимулировать процесс регенерации тканей;

разработаны способы получения производных 20-гидроксиэкидизона, которые обладают гипогликемическим, общетонизирующим действием и противогрибковой активностью;

разработана технология получения новой субстанции «Экисилен» и её лекарственные формы (таблетки и капсулы).

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что они получены с применением современных физико-химических методов исследований. Подтверждением полученных результатов служат экспертные оценки специалистов, практическая реализация результатов исследований, обсуждение результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, публикация результатов исследований в рецензируемых научных изданиях и получение патентов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов исследований заключается в том, что выделены 34 индивидуальных экистероида из 14 видов новых источников растений семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*, создана субстанция, обладающая иммуномодулирующей и регенераторной активностью. Проведенный синтез 43 новых производных экистероидов показал возможность создания лекарственных препаратов с гипогликемической и противогрибковой активностями. Результаты диссертационной работы также имеют значение в проведении новых научных исследований в области химии экистероидов, выполняемых в высших учебных заведениях Республики Узбекистан.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что созданы субстанции «Фломбаиссун» и «Экисилен» с иммуномодулирующими свойствами и ускоряющими регенерирующую активность ткани. Разработана технология получения субстанции

«Экдисилен», что позволит обеспечить население республики необходимыми лекарственными средствами из местного сырья.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов исследований по получению экдистероидов из растений семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*:

способ получения субстанции «Экдисилен», обладающей тонизирующей, актопротекторной и адаптогенной активностью защищен патентом Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение (24.04.2017 г., IAP № 05395). Результаты научных исследований дают возможность получить эффективное местное средство с тонизирующей, актопротекторной и адаптогенной активностями;

способ получения субстанции «Фломбаиссун» - иммуномодулирующего и адаптогенного средства, защищен патентом Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение (24.04.2017 г., IAP № 05396). Результаты научных исследований дают возможность получить эффективное отечественное средство с иммуномодулирующим и адаптогенным свойствами;

результаты исследований по выделению экдистероидов из растений семейства *Caryophyllaceae*, по строению модифицированных производных и их биологической активности, использованы в более чем 5 зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором (JIF) для физико-химических и фармакологических анализов образцов (*Boletin Latinoamericano y del caribe de Plantas medicinales y Aromaticas*, 2012, V. 11, № 6, Research Gate, IF 0.56; *Diversity*, 2014, V. 6, Research Gate, IF 1.99; *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017. V. 10, №4, Research Gate, IF 0.59). Применение научных результатов дало возможность сравнить строение экдистероидов и их производных, а также фармакологическую активность.

Апробация результатов работы. Результаты данного исследования изложены в виде презентации и прошли апробацию на 18 республиканских и 21 международных симпозиумах и конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 54 научные работы. Из них 1 монография, 24 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Республики Узбекистан, 9 - в зарубежных научных журналах, получены 2 патента и сданы 2 заявки на изобретение.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 5 глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 172 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и

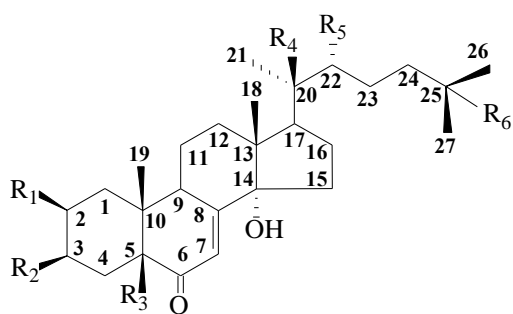
практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Структура, биологические свойства экидистероидов**» приводится обзор литературных данных, описывающих более 100 различных структур экидистероидов. Показано распространение экидистероидов в растительном мире, также экидистероидов, выделенных из растений семейства *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae*. Даны современные методы исследований экидистероидов: высокоэффективная жидкостная хроматография и спектроскопия ^{13}C ЯМР, спектроскопия протонного магнитного резонанса, масс-спектры, химические модификации. Приведены данные по биологической активности фитоэкидистероидов. На основе обзора сделан вывод о выборе объектов для данной работы.

Во второй главе диссертации «**Экидистероиды растений семейств *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae***» обсуждаются результаты проведенной работы.

С целью поиска новых богатых источников экидистероидсодержащего сырья нами изучены растения: *Dianthus angrenicus*, *Dianthus dalvaricus*, *Dianthus uzbekistanicus*, *Silene conica*, *Silene conoideae*, *Silene oreina* (сем. *Caryophyllaceae*); *Eremostachys baissunensis*, *Lamium album*, *Scutellaria guttata*, *Stachys hissarica*, *Stachys sp* (сем. *Lamiaceae*).

Фитоэкидистероиды Dianthus angrenicus. Выделение фитоэкидистероидов из растения, разделение компонентов на индивидуальные вещества проводили методом колоночной хроматографии. Из них четыре идентифицировали с известными экидистероидами: витикостерон E - 0,027% (**5**), полиподин B – 0,047% (**7**), 20-гидроксиэкидизон – 0,21% (**2**) (рис. 1).



1. $R_1=R_2=R_5=R_6=OH$; $R_3=R_4=H$
2. $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=OH$; $R_3=H$
3. $R_2=R_5=R_6=OH$; $R_1=R_3=R_4=H$
4. $R_2=R_4=R_5=R_6=OH$; $R_1=R_3=R_4=H$
5. $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=OH$; $R_3=H$; $R_6=OC(O)CH_3$
7. $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=OH$
8. $R_1=R_4=R_5=R_6=OH$; $R_3=H$; $R_2=\alpha\text{-D-Gal}$
9. $R_2=R_5(\beta)=R_6=OH$; $R_1=R_3=R_4=H$
10. $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=C_{26}=OH$; $R_3=H$
11. $R_1=R_2=R_5=R_6=OH$; $R_3=H$; $R_5=\alpha\text{-D-Gal}$

Рис. 1. Экидистероиды, выделенные из растений.

Фитоэкидистероиды Dianthus uzbekistanicus. Было проведено раздельное изучение надземной части растения. Хроматографическим разделением бутанольной вытяжки метанольного экстракта *Dianthus uzbekistanicus* выделены экидистероиды: 2-дезоксид-20-гидроксиэкидизон - 0,012% (**4**), 20-гидроксиэкидизон – 0,036% (**2**) (рис. 1).

Фитоэкидистероиды Dianthus sp. Из надземных органов растения изолировали два экидистероида: α -экидизон - 0,003% (**1**), витикостерон E - 0,07% (**5**) структуры которых идентифицированы спектральными данными (ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР).

Фитоэкдистероиды Silene conica. Из надземных органов растения были выделены фитоэкдистероиды: 20-гидроксиэкдизон (**2**), 2-дезоксизэкдизон (**9**), интегристерон А (**6**), силенеозид D (**8**) с выходом соответственно 0,004; 0,0011; 0,0012; 0,0015 %, спектральными данными (ИК, ¹H, ¹³C ЯМР) идентифицированы соответственно с известными экдистероидами: 20-гидроксиэкдизон (**2**), силенеозид D (**8**), 2-дезоксизэкдизон (**9**).

Фитоэкдистероиды Silene oreina. Колоночной хроматографией из надземной части выделили известные соединения - 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон (0,0003%) (**4**) и 20-гидроксиэкдизон (0,0007%) (**2**).

Фитоэкдистероиды Silene viscosa. Из надземной части колоночной хроматографией из экстракта выделили 20-гидроксиэкдизон (0,0017) (**2**), витикостерон E (0,0012) (**5**). Константы химических сдвигов в спектре ЯМР соединений **5**, **2** хорошо согласуются со значениями, приведенными для витикостерона E (**5**), 20-гидроксиэкдизона (**2**).

Фитоэкдистероиды Silene viridiflora. Предварительное исследование растения *S. viridiflora* позволило выделить и идентифицировать его главные экдистероиды: 0,35 % 20-гидроксиэкдизон (**2**), 0,25 % полиподин B (**7**), 0,2 % 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон (**4**), 0,2 % интегристерон А (**6**), 0,01% 2-дезоксизэкдизон (**9**), 0,035% 26-гидроксиполиподин B (**10**), 0,08% силенеозид А (**11**), 0,1 % силенеозид D (**8**), выход от сухого веса растения.

Из надземной части культивируемого растения *Silene viridiflora* получена субстанция «Экдизилен», обладает рядом биологических активностей – ранозаживляющим эффектом, иммуномодулирующими свойствами, и по своей активности не уступает известным препаратам Метилурацил, Иммунал.

Экдистероиды в растениях семейства Lamiaceae. Одним из наиболее перспективных по содержанию экдистероидов растений Узбекистана является *Ajuga turkestanica* содержание экдистероидов (%) в надземной части составляет: 20-гидроксиэкдизона – 0,2 (**2**), туркестерона – 0,17 (**12**), циастерона - 0,027 (**13**), аюгалактон – 0,0003 (**14**), аюгастерон B – 0,0031 (**15**), 22-ацетилциастерон – 0,14 (**16**).

Выделены экдистероиды из надземной части растения *Ajuga turkestanica* 20-гидроксиэкдизон 0,2 г (**2**), туркестерон 0,17 г (**12**), циастерон 0,027 г (**13**). С целью повышения их биологической активности получены производные экдистероидов путем химической модификации.

Фитоэкдистероиды Centaurea ugamica. С целью выявления новых источников экдистероидсодержащего сырья изучали растение *Centaurea ugamica*. Из бутанольной вытяжки метанольного экстракта хроматографическим разделением на колонке с силикагелем были выделены фракции, из которых рехроматографированием, элюируя системами хлороформ-метанол 15:1, 9:1, 4:1, выделили 20-гидроксиэкдизон (0,0023%) (**2**) и в очищенных фракциях сравнением с подлинными образцами обнаружили 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон (0,0012%) (**4**), 2-дезоксиз- α -экдизон (0,0014%) (**3**) и смеси малополярных экдистероидов.

Фитоэкдистероиды и иридоиды Eremostachys baissunensis. Изучали фитоэкдистероиды растения *Eremostachys baissunensis*, которое оказалось содержащим экдистероид и иридоид. Из нового вида сырья *Eremostachys baissunensis* М. Рор. выделены малополярные экдистероиды: 2-дезоксi- α -экдизон - 0,0011% (9), 2-дезоксi-20-гидроксиэкдизон 0,0014% (4), 20-гидроксиэкдизон - 0,0019% (2), циастерон-0,0007% (13) и иридоидные гликозиды: ламалбид - 0.027 % (17), барлерин - 0.063 %. (18), флоригидосид С (5-деоксисесамосид) - 0.078 % (19). На основании анализа УФ-, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров идентифицировали их как известные иридоидные гликозиды: ламалбид (17), барлерин (18), флоригидосид С (19).

Из надземной части эндемичного растения *Eremostachys baissunensis* получена субстанция «Фломбаисун», которая обладает рядом биологических активностей – ранозаживляющим эффектом, иммуномодулирующими свойствами и адаптогенным действием.

Фитоэкдистероиды и иридоиды Lamium album. При исследовании фитоэкдистероидов надземной части растения *Lamium album* было выделено четыре экдистероида - абутастерон (20), инокостерон (21), полиподин В (7) и птеростерон (22).

Колоночной хроматографией из растительного экстракта выделили известные экдистероиды: α -экдизон - 0,0021% (1), 20-гидроксиэкдизон - 0,0015% (2), инокостерон - 0,00110% (21), полиподин В - 0,0019% (7) и иридоиды - ламалбид (17), барлерин (18), карйоптозид (23), ламиол (24) (рис. 2).

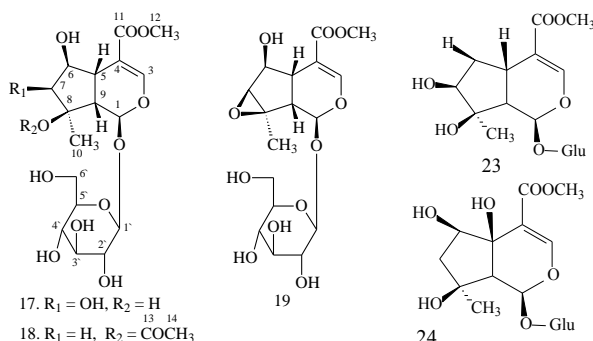


Рис. 2. Иридоиды, выделенные из растений.

Фитоэкдистероиды Scutellaria guttata. Высушенную и измельченную надземную часть *Scutellaria guttata* экстрагировали и хроматографическим разделением на колонке с силикагелем были выделены фракции, из которых рехроматографированием, элюируя системами хлороформ-метанол 15:1, 9:1, 4:1, выделили 20-гидроксиэкдизон 0,0007% (2), а в очищенных фракциях обнаружили α -экдизон 0,0005% (1).

Фитоэкдистероиды Stachys hissarica. Часто встречающимся видом на территории Средней Азии, в частности в Ташкентской и Ферганской областях, является *Stachys hissarica* (сем. Labiatae).

Исследование растения *S. hissarica* позволило выделить и идентифицировать его главные экдистероиды: 20-гидроксиэкдизон (0.33%) (2), полиподин В (0.22%) (7), 2-дезоксi-20-гидроксиэкдизон (0.22%) (4),

интегристерон А (0.2%) (6) и 2-дезоксизекдизон (0.01%) (9), выход от сухого веса растений.

Модификация экистероидов. Для усиления фармакологического эффекта экистероидов весьма перспективной является их модификация с различными ангидридами, галоген-ангидридами и других.

Новые ацетонидные производные 20-гидроксиэкидизона. Как производное 20-гидроксиэкидизона (2) - защищенное по 2,3-гидроксильным группам, 2,3-О-моноацетонид удобен для следующих избирательных трансформаций одного из наиболее представительных фитоэкистероидов.

Получены известным методом 2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкидизона (25) с выходом 32% (т.пл. 136-137°C); 20,22-О-моноацетонид-20-гидроксиэкидизона (26) с выходом 27% (т.пл. 223-224°C) и 2,3,20,22-ди-О-ацетонид-20-гидроксиэкидизона (27) с выходом 19% (т.пл. 134-135°C) (схема 1).

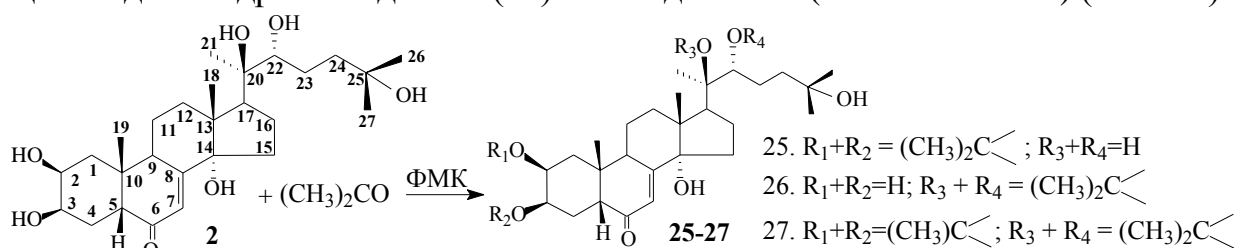


Схема 1. Получение ацетонид производных 20-гидроксиэкидизона.

Смесь соединений (25, 26, 27) разделена с помощью колоночной хроматографии. Их структура подтверждена спектрами ^{13}C -, 1H -ЯМР.

Разработан метод химической трансформации 2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкидизона (25) и 2,3,20,22-ди-О-ацетонид-20-гидроксиэкидизона (27) с целью дальнейшего синтеза конъюгатов соединений 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35. Дальнейшая обработка 2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкидизона (25) уксусным ангидридом в растворе сухого пиридина приводит к 2,3-О-моноацетонид-О-22,25-О-диацетат-20-гидроксиэкидизону (28) (схема 2).

На основе взаимодействия 2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэкидизона (25) с уксусным ангидридом были получены производные 2,3-О-моноацетонид-22,25-О-диацетат-20-гидроксиэкидизона (28) и 22,25-ди-О-ацетат-20-гидроксиэкидизона (29).

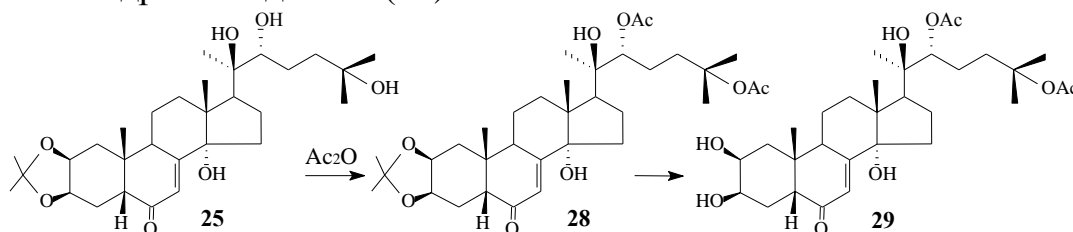


Схема 2. Получение 22,25-О-диацетат-20-гидроксиэкидизона.

В результате ацилирования уксусным ангидридом получены производные – 2,3-О-моноацетонид-22,25-О-диацетат-20-гидроксиэкидизон (28). С помощью кислотного гидролиза экистероида 28 снята ацетонидная защитная группа соединения под действием 10%-ной HCl и получены ацетатные фрагменты в С-22 и С-25 положении 20-гидроксиэкидизона (29).

Химическое строение соединения **29** установлено по данным спектров ^1H и ^{13}C ЯМР. В спектре ^1H ЯМР наблюдается слабopольное смещение сигнала Н-22 (δ 5.32) на 1.56 м.д. по сравнению с таковым в молекуле **2**. В сильнополной части спектра при 1.83 и 1.95 м.д. резонируют дополнительно два синглетных сигнала метильных групп от ацетатных фрагментов. В спектре ^{13}C ЯМР сигналы углеродных атомов С-22 и С-25 смещены в более слабое поле (80.56 и 82.35 м.д. соответственно). Кроме того, в алифатической части спектра наблюдаются сигналы дополнительно двух углеродных атомов при 26.52 и 26.66 м.д., относящихся к метильным углеродным атомам. В более слабом поле в области при 170.74 и 171.76 м.д. проявляются сигналы двух углеродных атомов карбонильной группы ацетатной группировки. Выше приведенные результаты указывают, что ацетатные фрагменты в соединении **29** находятся в положениях С-22 и С-25 молекулы 20-гидроксиэкдизона.

Далее взаимодействием 2,3-*O*-моноацетонид-20-гидроксиэкдизона (**25**) пропионовым ангидридом был получен 2,3-*O*-моноацетонид-22-*O*-пропионил-20-гидроксиэкдизон (**30**) с выходом 57 %. При гидролизе ацетонидной группировки в **30** в присутствии 10% HCl синтезирован 22-*O*-пропионил-20-гидроксиэкдизон (**31**) с выходом 69 % (схема 3).

В спектре ^1H ЯМР соединения **31** сигнал протона Н-22 проявляется в виде дублета ($J=10.8$) при 5.39 м.д., который смещен на 1.63 м.д. в более слабое поле. В спектре наблюдаются характерные сигналы этильной группы при 0.96 (т, $J=7.5$ Гц) и 2.26 (к, $J=7.5$ Гц) м.д. Анализ данных ^{13}C ЯМР и DEPT спектров соединения **31** показал присутствие сигналов 30 углеродных атомов. В спектре ^{13}C ЯМР соединения **31** наблюдается слабopольное смещение сигнала С-22 (δ 80.74 м.д.) на 2.7 м.д. по сравнению с таковым в соединении **2**. Кроме того в спектре при 10.13, 28.63 и 175.21 м.д. наблюдаются сигналы дополнительно трех углеродных атомов – остатков пропионовой кислоты. Эти данные указывают, что сложноэфирная группировка в соединении **31** находится в положении С-22.

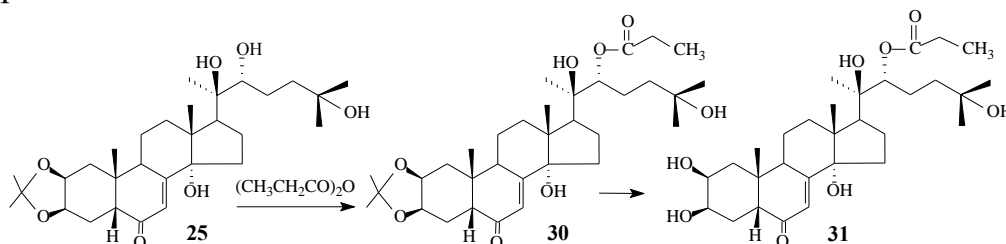


Схема 3. Получение 22-*O*-пропионил-20-гидроксиэкдизона.

Взаимодействием 2,3,20,22-диацетонид-20-гидроксиэкдизона (**27**) с масляным ангидридом был получен 25-*O*-бутаноил-20-гидроксиэкдизон (**33**) (схема 4).

Гидролизом (10% HCl) диацетонида **32** получен экдистероид 25-*O*-бутаноил-20-гидроксиэкдизон (**33**) (схема 4).

Строение молекулы **33** установлено в результате анализа спектров ^1H , ^{13}C ЯМР и эксперимента DEPT. В ^1H ЯМР спектре в более сильном поле при

0.68 м.д. проявляется сигнал в виде триплета ($J=7.4$ Гц) метильной группы остатка масляной кислоты.

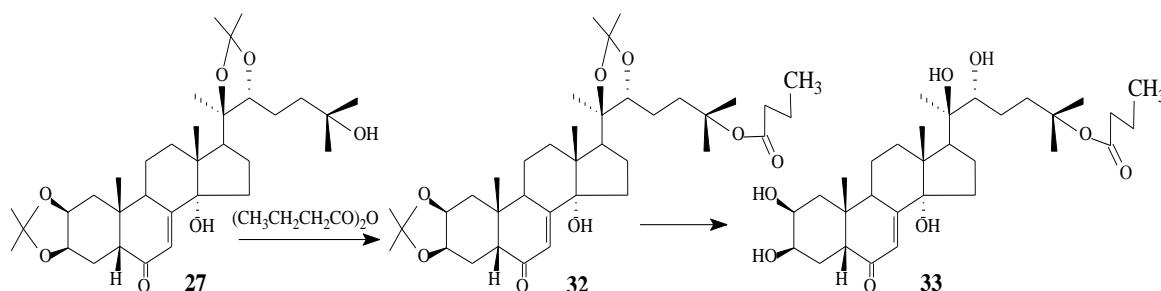


Схема 4. Получение 25-О-бутаноил-20-гидроксиэктизона.

В спектре ^{13}C ЯМР соединения **33** сигнал углеродного атома С-25 смещен в более слабое поле (80.76 м.д.) по сравнению с таковым в молекуле **2**. При этом химические сдвиги остальных гидроксилсодержащих углеродных атомов значительно не изменяются. В области алифатической части спектра при 12.08, 27.55 и 40.48 м.д. проявляются дополнительные углеродные атомы остатка масляной кислоты. В более слабом поле наряду с сигналами стероидной молекулы при 173.36 м.д. проявляется сигнал углеродного атома карбонильной группы. Все выше приведенные результаты указывают, что остаток масляной кислоты в соединении **33** находится в положении С-25 молекулы 20-гидроксиэктизона.

На основе взаимодействия 2,3 - моноацетонид-20-гидроксиэктизона (**25**) с янтарным ангидридом были получены 2,3-О-моноацетонид-22-О-сукцинил-20-гидроксиэктизон (**34**) и гидролизом (10% HCl) моноацетонида **34** получен эктистероид 22-О-сукцинил-20-гидроксиэктизон (**35**) (схема 5).

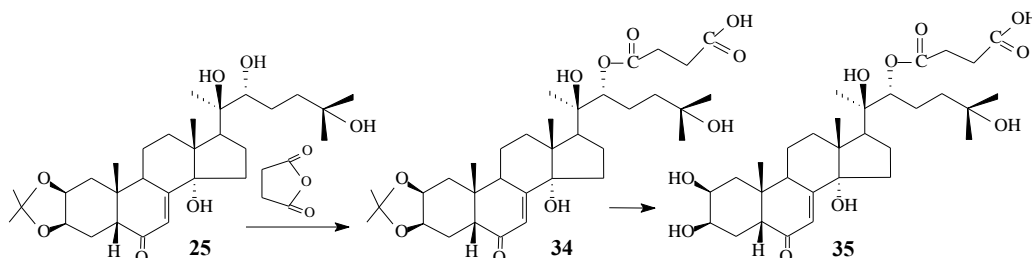


Схема 5. Получение 22-О-сукцинил-20-гидроксиэктизона.

При этом получена смесь моноацетонид **25** и 2,3-моноацетонид-22-О-сукцинил-20-гидроксиэктизона (**34**), которая было выделена с помощью колоночной хроматографии.

Реакция 2,3-О-моноацетонид-20-гидроксиэктизона (**25**) с янтарным ангидридом протекает только при вторичном 22-м атоме углерода и образуется 2,3-О-моноацетонид-22-О-сукцинил-20-гидроксиэктизона (**34**).

Гидролиз 2,3-О-моноацетонид-22-О-сукцинил-20-гидроксиэктизона (**34**) в 10% HCl (подкисление до pH 4) привел к соединению **35**.

Анализ данных ^{13}C ЯМР спектров соединения **35** показал парамагнитное смещение в слабое поле сигнала углеродного атома С-22 (81.21 м.д.). Кроме того, в спектре наряду с сигналами стероидной молекулы в алифатической части спектра при 31.02 и 30.85 м.д. резонируют сигналы двух углеродных

атомов – остатка янтарной кислоты. В более слабом поле при 173.82 и 176.13 м.д. проявляются сигналы углеродных атомов двух карбонильных групп. Эти данные позволяют установить присоединение сложноэфирного остатка при С-22.

Синтез 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизона. Взаимодействием соединения **2** с этилхлорформиатом получены 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизона (**36**) (схема б). Из смеси соединений **2** и **36** с помощью колоночной хроматографии выделено индивидуальное соединение **36**.

Очищенный 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон (**36**) анализировали при помощи спектров ^1H , ^{13}C , ЯМР и экспериментов Dept, Hetcor.

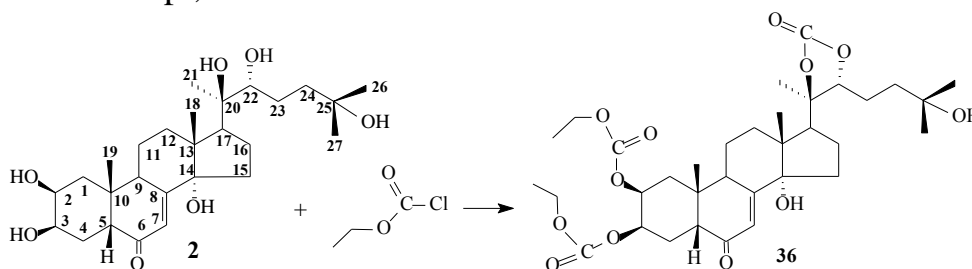


Схема б. Получение 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизона.

Строение 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизона (**36**) следует из спектральных данных: строение О-тетра-эфиров замещенного 20-гидроксиэкдизона (**36**) как О-этилкарбонат и карбонат (**36**) подтверждена по данным спектра ЯМР ^1H . Сигнал протона Н-2 проявляет в виде дублет – триплета ($J=12,6; 3,9$) при 4.84 м.д., который смещен на 0.79 м.д. слабое поле, сигнал протона Н-3 наблюдается при 5.09 м.д. (уш.д., $J=2.4$), химические сдвиг имеют сигнал Н-22 при 4.33 м.д. (дд, $J=8.9; 4.0$).

Анализ данных ^{13}C ЯМР спектров соединения **36** показал сильное смещение в слабое поле сигнала углеродного атома С-25 (68.35 м.д.) как и наряду с углеродными атомами С-2 (71.87 м.д.), С-3 (70.83 м.д.) и С-22 (84.22 м.д.).

Таким образом, соединение **36** имеет строение 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизона.

Синтез производных гексансульфокислоты 20-гидроксиэкдизона. С целью получения биологически активных соединений нами осуществлена реакция 20-гидроксиэкдизона с хлорангидридом гексансульфокислоты (схема 7). Реакцию проводили в сухом пиридине при 35°C в течение 0.5 ч по следующей схеме:

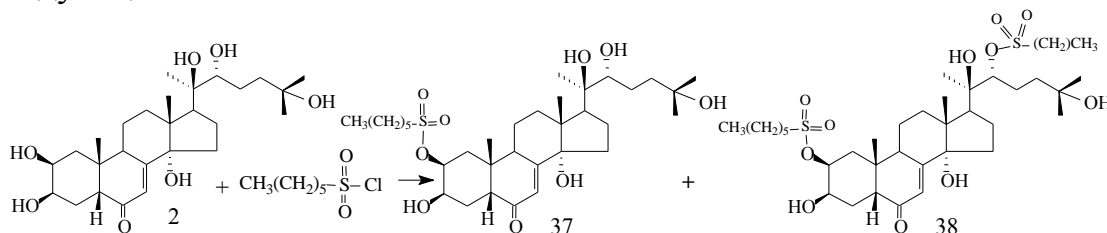


Схема 7. Получение 2-О, 2,22-О-ди-(гексансульфо)-20-гидроксиэкдизона.

Получили соединения: 17,46% 2-О-(гексансульфо)-20-гидроксиэкдизона (**37**), 23,07% 2,22-О-ди-(гексансульфо)-20-гидроксиэкдизона (**38**). На ТСХ индивидуальные соединения показывают два пятна с $R_f=0,29$ (**37**), $R_f=0,48$ (**38**), соответственно (система- хлороформ:метанол (6:1)).

Строение установлено в результате анализа спектров ^1H , ^{13}C , ЯМР.

Проведенные исследования показали, что свободный 20-гидроксиэкдизон неактивен по отношению к большинству тест-культур микроорганизмов. Введение же гексансульфо – группы в положение С-2, С-22 в молекуле 20-гидроксиэкдизона приводит к резкому возрастанию противогрибковой активности.

Синтез о-хлорбензоильных производных 20-гидроксиэкдизона. Реакцию ацилирования 20-гидроксиэкдизона проводили под действием хлорангидрида *o*-хлорбензойной кислоты в пиридине.

Поэтому при прямой этерификации с большим избытком хлорангидрида *o*-хлорбензойной кислоты достаточно легко получена смесь моно-, ди-, три- и тетра-эфиратов 20-гидроксиэкдизона (схема 8).

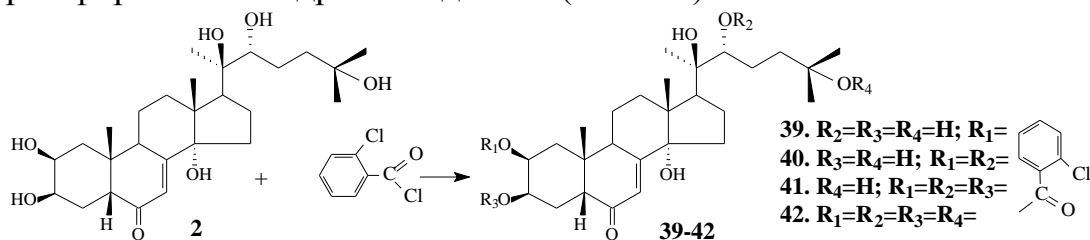


Схема 8. Синтез *o*-хлорбензоильных производных 20-гидроксиэкдизона.

С последующим разделением продуктов реакции методом колоночной хроматографии (силикагель) были получены новые производные – 2-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**39**), 2,3-ди-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**40**), 2,3,22-три-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**41**), 2,3,22,25-тетра-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**42**). Их строение установлено в результате анализа спектров ^1H , ^{13}C ЯМР и 2D экспериментов.

Строение продукта моно-ацилирования 20-гидроксиэкдизона (**2**) как соединения **39** доказано по данным спектров ^1H и ^{13}C ЯМР. В спектре, сигналы метиновых протонов Н-3 α и Н-22 присутствуют при 4.45 и 3.92 м.д. соответственно, сигнал протона Н-2 α проявляется в виде дублета триплетов а при 5.54 м.д. В спектре **2** сигнал Н-2 α резонирует при 4.07 м.д., т.е. на 1.47 м.д. в более сильном поле. В спектре моноэфира **39** сигнал экваториального протона Н-3 α испытывает смещение в слабое поле всего на 0.34 м.д. В ароматической части спектра резонируют сигналы четырех протонов *o*-хлорбензоильного остатка. В спектре ^{13}C ЯМР соединения **39** наблюдается слабопольное смещение сигнала С-2 (δ 74.64 м.д.) на 6.0 м.д. по сравнению с таковым в молекуле **2**. При этом химические сдвиги остальных гидроксилсодержащих углеродных атомов значительно не изменились. Следовательно соединение **39** представляет собой 2-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон.

В спектре ^1H ЯМР ди-О-эфира **40** наблюдаются слабополюные сдвиги сигналов протонов Н-2 и Н-3 (δ 5.73, 5.99 м.д. соответственно) по сравнению с таковыми соединения **2**. При этом химический сдвиг Н-22 незначительно изменился. В спектре ^{13}C ЯМР соединения **40** наблюдается парамагнитное смещение сигналов углеродных атомов С-2 (71.45 м.д.) и С-3 (70.12 м.д.). Кроме того в области 127-134 м.д. спектра наблюдаются сигналы 12 углеродных атомов ароматического кольца *o*-хлорбензоильной группировки. В более слабом поле при 165.26 и 165.47 м.д. проявляются сигналы углеродных атомов двух карбонильных групп. Эти данные указывают, что сложноэфирные группировки в соединении **40** находятся в положениях С-2 и С-3. Следовательно соединение **40** представляет собой 2,3- ди-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизон.

Для отнесения сигналов протонов и углеродных ядер в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР триэфира **41** использовали результаты экспериментов Netcor. Сигналы протонов Н-2, Н-3 и Н-22 проявляются значительно в слабом поле относительно таковых у **2** при δ 5.59, 5.83 и 5.68 м.д. соответственно, что указывает на расположение трех *o*-хлорбензоильных группировок при С-2, С-3 и С-22. В слабополюной части спектра проявляются дополнительно три комплекта сигналов ароматических протонов трёх *o*-хлорбензоильных функциональных группировок. Анализ данных ^{13}C ЯМР и DEPT спектров соединения **41** показал присутствие сигналов 48 углеродных атомов. В спектре сигналы углеродных атомов С-2, С-3 и С-22 смещены, как и следовало ожидать, в более слабое поле (71.49 м.д., 70.17 м.д., 82.46 м.д. соответственно). Кроме того, в области 127-134 м.д. наблюдаются сигналы 18 ароматических углеродных атомов. В более слабом поле в области 165.31-166.65 м.д. проявляются три углеродных атома карбонильной группы *o*-хлорбензоильной группировки. Все выше приведенные результаты указывают, что сложноэфирные группировки в соединении **41** находятся в положениях С-2, С-3 и С-22 стероидной молекулы, и оно имеет строение 2,3,22-три-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизона.

Следует отметить, что примерно такие же химические сдвиги имеют сигналы Н-2 α , Н-3 α и Н-22 (5.68 м.д., 5.99 м.д., 5.82 м.д.) и в спектре ^1H ЯМР тетраэфира **42**. Анализ данных ^{13}C ЯМР спектров соединения **42** показал сильное смещение в слабое поле сигнала углеродного атома С-25 (84.75 м.д.) наряду с углеродными атомами С-2, С-3 и С-22. Отсюда можно сделать вывод, что в молекуле соединения **42** четвертая сложноэфирная группа находится в положении С-25. Таким образом, соединение **42** имеет строение 2,3,22,25-тетра-О-(*o*-хлорбензоил)-20-гидроксиэкдизона.

Синтез 4-бромбензоильных производных 20-гидроксиэкдизона. С целью продолжения модификации **2**, синтез целевых соединений заключался в присоединении 4-бромбензоилхлорида к 20-гидроксиэкдизону (**2**) и последующей модификации полученных 4-бромбензоильных производных 20-гидроксиэкдизона. В реакции образуется смесь четырех 4-бромбензоильных производных. С помощью колоночной хроматографией разделить на индивидуальные компоненты (схема 9).

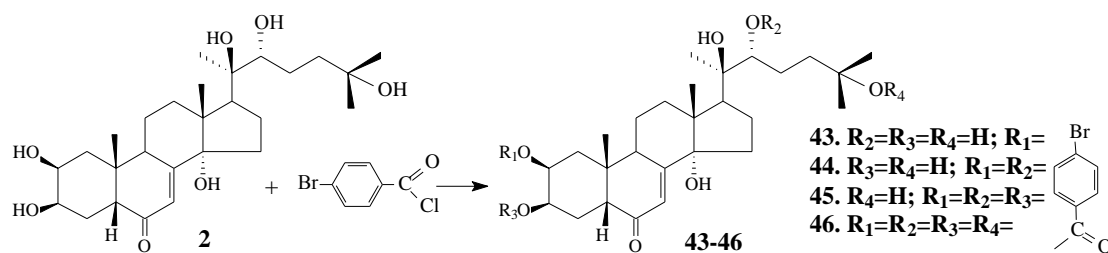


Схема 9. Синтез 4-бромбензоильных производных 20-гидроксиэкдизона.

При этом получены новые производные – 2-О-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**43**), 2,3-О-ди-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**44**), 2,3,22- три-О-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**45**), 2,3,22,25-тетра-О-(4-бромбензоил)-20-гидроксиэкдизон (**46**) (схема 9).

Их строение установлено в результате анализа спектров ИК-, УФ-, 1H , ^{13}C ЯМР и 2D экспериментов.

Синтез о-метоксибензоильных производных 2-дезоксид- α -экдизона. В структуре 2-дезоксид- α -экдизона (**3**) содержится четыре гидроксильные группы; реакционная способность вторичных НО-групп в реакциях ацетилирования уменьшается в следующем ряду: $C_{22}>C_3>C_{25}$.

При синтезе о-метоксибензоил – производных 2-дезоксид- α -экдизона реакцию ацилирования 2-дезоксид- α -экдизона (**3**) проводили под действием хлорангидрида о-метоксибензойной кислоты в пиридине.

По окончании реакции полученную смесь, с помощью колоночной хроматографией разделили на индивидуальные компоненты: 9.79% 22-О-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизон (**47**), 20,5% 3,22-ди-О-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизон (**48**), 7.6% 3,22,25-три-О-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизон (**49**) (схема 10).

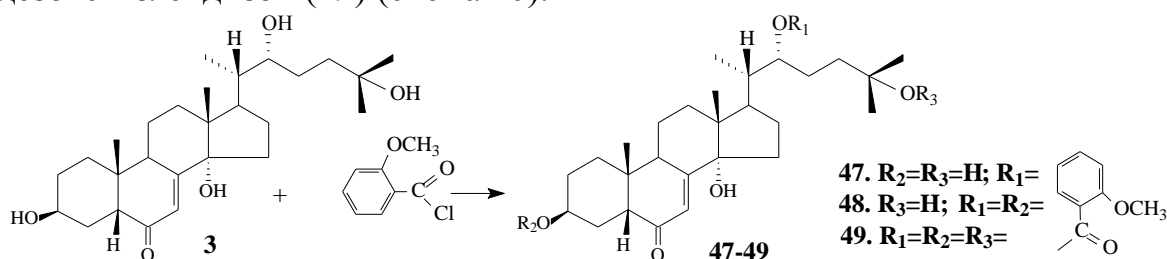


Схема 10. Синтез о-метоксибензоильных 2-дезоксид- α -экдизона.

Очищенные 22-О-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизон (**47**), 3,22-О-ди-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизон (**48**), 3,22,25-О-три-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизон (**49**) анализировали при помощи спектров ИК, УФ, 1H , ^{13}C , ЯМР и данных эксперимента НМВС.

Строение 3,22-ди-О-(о-метоксибензоил)-2-дезоксид- α -экдизона (**48**) доказано данными спектра ЯМР 1H . Химические сдвиги протонов диэфира **48** имеют сигналы С-3 (5.30 м.д.), С-22 (5.65 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы двух остатков о-метоксибензоила к С-3, С-22 химический сдвиг углеродного атома, равный соответственно 69.47 м.д.; 79.12 м.д.

Синтез *o*-метоксибензоил производных 20-гидроксиэкдизона. При синтезе *o*-метоксибензоил производных 20-гидроксиэкдизона реакцию ацилирования 20-гидроксиэкдизона (**2**) проводили под действием хлорангидрида *o*-метоксибензойной кислоты в пиридине.

Колоночной хроматографией реакцию смесь разделили на индивидуальные компоненты. При этом получены новые производные: 2-О-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкдизон (**50**), 2,22-О-ди-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкдизон (**51**), 2,3,22-О-три-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкдизон (**52**), 2,3,22,25-О-тетра-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкдизон (**53**) (схема 11).

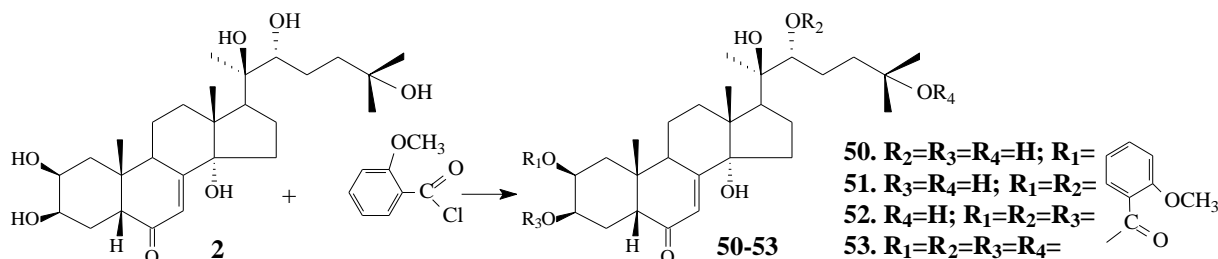


Схема 11. Синтез *o*-Метоксибензоил производных 20-гидроксиэкдизона.

Структура *o*-метоксибензоильных производных 20-гидроксиэкдизона изучена при помощи спектров 1H , ^{13}C , ЯМР и экспериментов Dept, Hetcor.

Строение 2,3,22-О-три-(*o*-метоксибензоил)-20-гидроксиэкдизон (**52**) подтверждено данными спектра ЯМР 1H . Сигнал протона Н-2 проявляет в виде дублет – триплета ($J=12,4$; $3,4$) при 5.71 м.д., а сигнал протона Н-3 наблюдается при 5.94 м.д. (уш.с.), химический сдвиг имеет сигнал Н-22 при 5.78 м.д. (дд, $J=10.6$; 2.0).

Анализ данных ^{13}C ЯМР спектров соединения **52** показал сильное смещение в слабое поле сигнала углеродного атома С-22 (81.81 м.д.) как и наряду с углеродными атомами С-2 (70.66 м.д.) и С-3 (69.19 м.д.).

Синтез *o*-метоксибензоил-замещенных туркестерона. При синтезе *o*-метоксибензоильных производных туркестерона проводили ацилирование туркестерона (**12**) под действием хлорангидрида *o*-метоксибензойной кислоты.

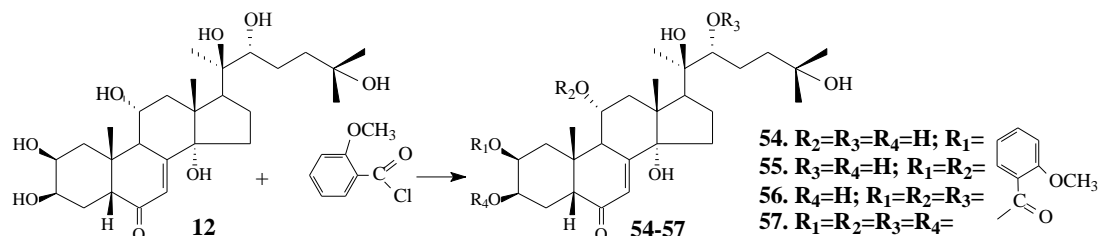


Схема 12. Синтез *o*-метоксибензоил-замещенных туркестерона.

Реакцию проводили в абсолютно-сухом пиридине. Выходы *o*-метоксибензоил-туркестеронов (**54-57**) составили 47-69%. С помощью колоночной хроматографии смесь разделили на индивидуальные компоненты. При этом получены новые производные – 2-О-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**54**), 2,11-О-ди-(*o*-метоксибензоил)-

туркестерон (**55**), 2,3,11-О-три-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**56**), 2,3,11,22-О-тетра-(*o*-метоксибензоил)-туркестерон (**57**) (схема 12).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **54-57** сигналы метоксибензоильного протона находятся Н-11 в области 6.04 – 6.12 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **54-57** характеристичными являются сигналы, соответственно при С-11 (72.84 м.д.).

Синтез о-метоксибензоил-замещенных циастерона. Взаимодействием циастерона (**13**) с хлорангидридом *o*-метоксибензойной кислоты получены смеси производных циастерона соответствующих моно-, ди- и три-*o*-метоксибензоил-замещенных-циастерона (**58-60**) (схема 13), смесь разделили на индивидуальные компоненты.

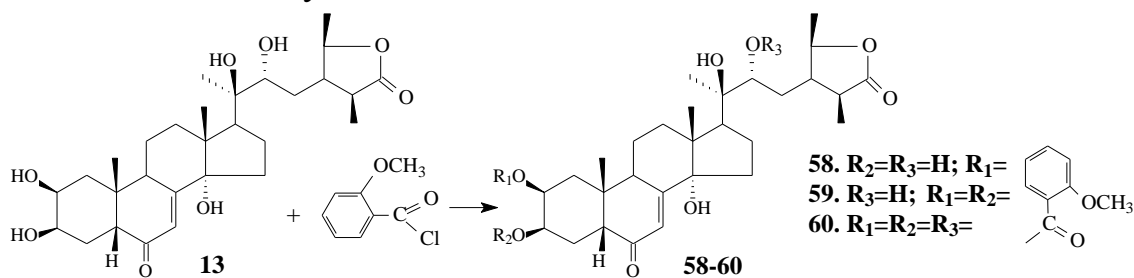


Схема 13. Синтез *o*-метоксибензоил-замещенных циастерона.

Структура соединений **58-60** доказана методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК.

Соединения **59** спектры ЯМР ^1H присутствуют характерные сигналы в С-2 при 5,67, дт, ($J=11.7; 3.5$) м.д., С-3 при 5,95 (уш.с.) м.д., С-22 при 4.00, дд, ($J=9.6, 3.2$) и ^{13}C показали, характерные сигналы в С-2 при 70.66 м.д., С-3 при 69.16 м.д., С-22 при 74.51 м.д.

Синтез пиколилатов 20-гидроксиэкдизона. В реакции 20-гидроксиэкдизона (**2**) с хлорангидридом пиколиновой кислоты в соотношении 1:4 соответственно получены пиколиноильные производные 20-гидроксиэкдизона **61-64**: 2-О-пиколиноил-20-гидрокси-экдизон (**61**), 2,22-О-ди-(пиколиноил)-20-гидроксиэкдизон (**62**), 2,3,22-О-три-(пиколиноил)-20-гидроксиэкдизон (**63**), 2,3,22,25-О-тетра-(пиколиноил)-20-гидроксиэкдизон (**64**) (схема 14).

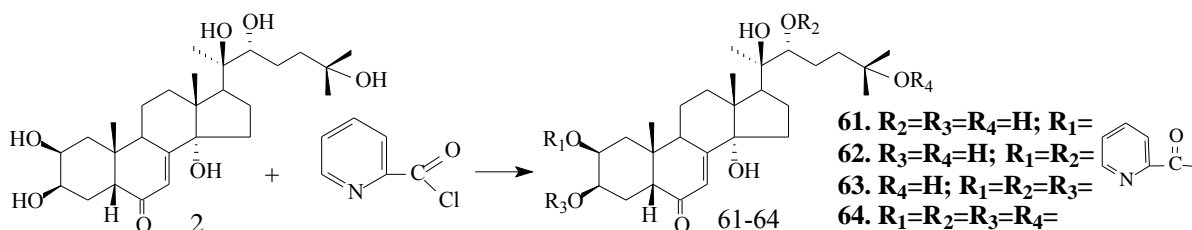


Схема 14. Синтез пиколилатов 20-гидроксиэкдизона.

Строение продукта моно-пиколиноил-замещенного 20-гидроксиэкдизона (**2**) как 2-О-(пиколиноила) (**61**) подтверждено данными спектра ЯМР ^1H . В спектре, сигналы метиновых протонов Н-3 α и Н-2 α присутствуют при 4.30 и 5.27 м.д. соответственно. Химический сдвиг соединения **61** метинового протона Н-22 при 5.166 м.д. уширение дублета (J

10.5 Гц), в спектре 20-гидроксиэкдизона (**2**) Н-22 при (δ 4.03 м.д.), сигнал которого смещается в слабое поле по отношению к исходного соединению **2**.

Синтез 6-хлорникотинатов 20-гидроксиэкдизона. Реакцию ацилирования 20-гидроксиэкдизона (**2**) проводят под действием 6-хлорникотиноилхлорида в пиридине. Установлено, что в этих условиях образуется смесь четырех 6-хлорникотинатов. Колоночной хроматографией эту смесь удалось разделить на индивидуальные компоненты. При этом получены моно-, ди-, три- и тетра-6-хлорникотинаты (**65-68**). Их строение установлено в результате анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (схема 15).

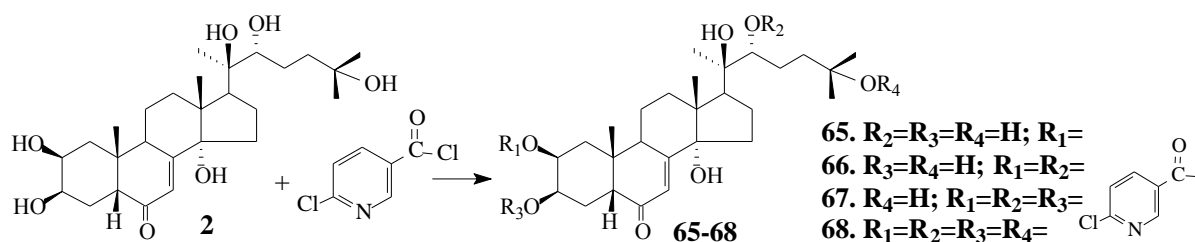


Схема 15. Синтез производных 6-хлорникотинатов 20-гидроксиэкдизона.

Синтез гидразонов 20-гидроксиэкдизона. Прямое действие **2** с хлоргидратом семикарбазида в метаноле привело соответственно к образованию семикарбазона **69**, гидразона **70** и дегидратационному соединению **71**. Нами впервые синтезированы 6-N-семикарбазон-20-гидроксиэкдизон (**69**), которое переходит в устойчивое соединение – 6-N-гидразоно-20-гидрокси-экдизон (**70**) и 6-N-гидразоно-стахистерон В (**71**). (схема 16).

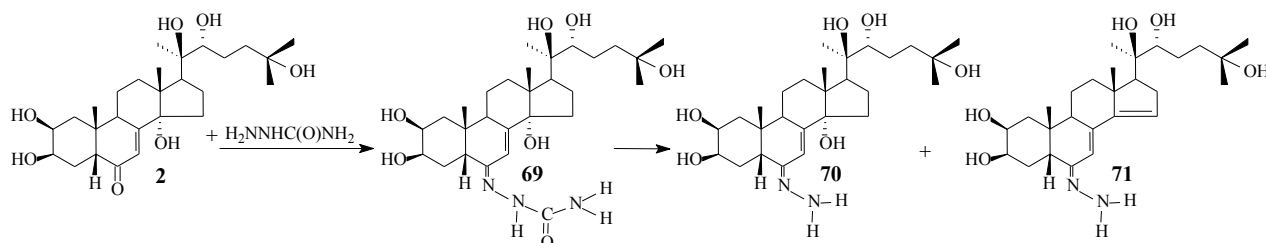


Схема 16. Синтез гидразонов 20-гидроксиэкдизона.

По окончании реакции полученную смесь, с помощью колоночной хроматографией разделили на индивидуальные соединения. При этом получены гидразон **70** и дегидратационному соединению **71** (схема 16).

Строение продукта реакции как 6-N-гидразон-20-гидроксиэкдизона (**70**) и примеси как 6-N-гидразон-стахистерона В (**71**) установили по результатам анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (CD_3OD (49.00), δ , м.д., J/Гц, 400 МГц) и данным экспериментов DEPT, НМВС. δ_{C} 100 МГц.

Химические сдвиги ^{13}C ЯМР спектров сигналы углеродных атомов, соединений 20-гидроксиэкдизон (**2**) С-6 при 203.97 м.д., N-гидразон-20-гидроксиэкдизон (**70**) С-6 при 152.11 м.д., 6-N-гидразоно-стахистерон В (**71**) С-6 при 151.47 м.д.

Характерные пики в ESI-MS $m/z=462.0$ $[\text{M}^+\text{H}_2\text{O}]^+$, $\text{M}_m=480.16$, $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_6$ 20-гидроксиэкдизон (**2**). Характерные пики в ESI-MS $m/z=495.46$ $[\text{M}^+\text{H}]^+$,

$M_m=494.67$, $C_{27}H_{46}N_2O_6$. 6-N-гидразоно-20-гидроксиэкдизон (70).
Характерные пики в ESI-MS $m/z=477.45 [M^+H]^+$, $M_m=476.66$, $C_{27}H_{46}N_2O_6$.
6-N-гидразоно-20-гидроксиэкдизон (71).

В третьей главе диссертации «Биологическая активность фитоэкдистероидов» обсуждаются результаты проведенной работы.

Биологическому изучению были подвергнуты некоторые суммарные экдистероидсодержащие препараты, представляющие практический интерес, а также отдельные индивидуальные фитоэкдистероиды, выделенные из растений и полученные на их основе частичной модификацией структурные аналоги этих соединений. Учитывая тот факт, что фитоэкдистероиды, как показано ранее, проявляют белково-анаболическое и адаптогенное действие, именно в рамках этого направления и было проведено большинство исследований. Прежде всего удалось показать, что экдистероидсодержащие субстанции из *Eremostachys baissunensis* (2-дезоксизэкдизон; 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон; 20-гидроксиэкдизон; циастерон; интегристерон А;) и *Silene viridiflora* (20-гидроксиэкдизон; 2-дезоксиз- α -экдизон; 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон; полиподин В; 26-гидроксиполиподин; интегристерон А; силенеозид А; силенеозид D) условно названные Фломбаиссун и Экдисилен соответственно, проявляют выраженное ранозаживляющее действие. Так в опытах на крысах (самцы, 160-180 г) с линейными кожными ранами на спине при введении этих субстанций перорально в дозе 10 мг/кг процесс заживления протекал значительно быстрее, чем в контроле. Если по истечению 10 дней опыта прилагаемая силовая масса, необходимая для разрыва образовавшегося на месте раны рубца контрольных животных составляла 390 г, то у крыс, получавших Фломбаиссун и Экдисилен масса, необходимая для разрыва рубца, была достоверно на 38 и 23 % больше соответственно.

Ещё более убедительные данные, характеризующие Фломбаиссун и Экдисилен, как активные ранозаживляющие средства, были получены в опытах, где изучалось их влияние на течение чистых плоскостных полнослойных кожные ран у крыс, нанесённых на депилированную кожу спины круглым штампом определенного диаметра. В этом случае, в контроле для полного заживления ран потребовалось в среднем 26 суток. Исследуемые субстанции (вводили орально в дозе 10 мг/кг) способствовали полному заживлению ран на 16-е и 17-е сутки. То есть, ранозаживляющий эффект составлял 38,5 и 34,6 % ($p<0,01$) для Фломбаиссуна и Экдисилена, соответственно. По ранозаживляющему действию в этих условиях Фломбаиссун и Экдисилен превосходили известное лекарственное средство, усиливающее регенерационные процессы – Метилурацил, вводимый аналогичным способом в дозе 50 мг/кг, эффект которого составляет только 22,1 %.

Фломбаиссун и Экдисилен благодаря своей способности усиливать процессы регенерации, оказали и хорошее противоязвенное действие при поражении слизистой желудка такими язвеногенными агентами как ацетилсалициловая кислота, атофон и уксусная кислота. И в этом случае их

эффект либо превосходил, либо не уступал по активности действию метилурацила.

Важной стороной биологической активности средств, обладающих белково-анаболическим и адаптогенным действием, является их стимулирующее влияние на процессы иммуногенеза. Это нашло своё подтверждение и при изучении в данном направлении суммарных экдистероидсодержащих препаратов.

Так Фломбаиссун и Экдисилен при их введении в дозе 5 мг/кг внутрижелудочно, увеличивали количество антителообразующих клеток в селезенках мышей в ответ на их иммунизацию эритроцитами барана (2×10^8).

Особенно четко этот эффект проявлялся у животных в условиях «плавательного» стресса, сопровождающегося заметным снижением процесса антителопродукции (таблица 1).

Таблица 1

Влияние эдкдистероидсодержащих препаратов на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей ($M \pm m$, $n=10$)

№№ групп	Условия эксперимент	Число АОК на селезенку	ИС	Число АОК на 1 млн. ЯСКС	ИС
1	Контроль (интактных животных)	11 800± 928,08		129,0 ± 7,83	
2	Фломбаиссун	26800±1112,35 P<0,001	2,27	281,7 ± 9,96 P < 0,001	2,18
3	Экдисилен	26100±1247,67 P<0,001	2,21	273,7 ± 11,54 P < 0,001	2,12
4	Иммунал	12400±453,14 P<0,001	1,83	143,8±2,02 P < 0,001	1,54
5	Плавательный стресс	6400±314,11		75,7±3,33	
6	Стресс+ Фломбаиссун	23800±1707,09 P<0,001	2,59	248,0±1,74	2,51
7	Стресс+ Экдисилен	23600±2307,09 P<0,001	2,56	240,5±1,57	2,43
8	Стресс+ Иммунал	23200±1600,00 P<0,001	2,52	230,5±8,36 P < 0,001	2,33

АОК – антителообразующие клетки; ЯСКС – ядродержащие клетки селезенки, ИС – индекс соотношения к контролю.

Отмечено также, что обе исследуемые субстанции стимулируют и неспецифические факторы иммунитета - под их влиянием повышается фагоцитарная активность нейтрофилов.

По своей активности в качестве иммуностимулирующих средств Фломбаиссун и Экдисилен не уступали известному лекарственному средству Иммунал.

Возможность и целесообразность получения на основе природных фитоэкдистероидов их производных была изучена на примере трансформации молекулы 20-гидроксиэкдизона (20E). Поскольку у 20-гидроксиэкдизона, наряду с анаболической активностью, ранее была

выявлена заметная гипогликемическая активность, представляющая практический интерес, все полученные производные данного фитоэкдистероида были проанализированы в качестве потенциальных сахароснижающих средств (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что если в молекулу 20-гидроксиэкдизона ввести во втором и третьем положении ацетонидную группу – гипогликемическая активность по сравнению с 20-гидроксиэкдизоном понижается. Введение же при С-22 ацильной группы способствует небольшому повышению соответствующей активности. В случае замещения в молекуле 20-гидроксиэкдизона при С-6 кето-группы, имидной группой (6-гидразоно-20Е) сахароснижающая активность повышается в большей степени. Однако, наибольший интерес представляет полученное соединение, у которого при С-22 и С-25 (22,25-диацетат-20Е) находятся ацетильные группы сахароснижающее действие этого соединения составляет 30,3%.

Таблица 2

Экспериментальная оценка гипогликемической активности производных 20-гидроксиэкдизона в опытах на интактных крысах (M±m, n=6)

Группа	Уровень глюкозы в крови, мМ/л		Эффект в %
	Исходный	Через 3 часа	
Контроль	3,73±0,16	3,63± 0,14	↓2,7
22-О-Бензоил-2,3-моноацетонид-20-гидроксиэкдизон	3,66±0,25	3,30± 0,22	↓9,8
22-О-Сукцинат-2,3-О-моноацетонид- 20-гидроксиэкдизон	3,47±0,18	3,02± 0,11	↓12,0
25-О-Бутанат-2,3-О-ацетонид-20-гидроксиэкдизон	3,47±0,18	3,02± 0,11	↓12,9
20-Гидроксиэкдизон	3,85±0,12	3,22± 0,18*	↓16,4
22-О-Пропионат-20-гидроксиэкдизон	4,11±0,11	3,18± 0,19*	↓22,6
6-N-Гидразон-20-гидроксиэкдизон	3,95±0,20	2,96± 0,19*	↓25,1
22,25-Диацетат-20-гидроксиэкдизон	4,16±0,15	2,90± 0,26*	↓30,3
2,3-О-Ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон	4,13±0,20	2,78± 0,23*	↓32,7

Примечание: * – Достоверно к исходному уровню (p<0,05).

Достаточно значительный интерес представляет также соединение, в молекуле которого при С-2 и С-3 находятся этилкарбонатные группы, а в положении С-20 и С-22 циклическая эпокси-группа (2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-(карбонат)-20-гидроксиэкдизон). В этом случае, активность по отношению к 20-гидроксиэкдизону возрастает ещё в большей степени. Это соединение – 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-

гидроксиэкдизона показало хорошую терапевтическую эффективность у животных с аллоксановым диабетом.

Полученные данные показывают, что 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкдизон в условиях аллоксанового диабета действует эффективнее 20-гидроксиэкдизона и значительно превосходит эффект диабета, особенно в группах животных с высоким уровнем гликемии.

Таким образом, проведенные биологические испытания экдистероидсодержащих препаратов, а также соединений, полученных на основе фитоекдистероидов частичным синтезом не только открывают перспективу практического использования некоторых из них, но и указывают на возможность получения более эффективных субстанций, чем исходные природные соединения.

В четвертой главе диссертации **Технологический процесс получения субстанции препарата «Экдисилен»** результаты проведенных исследований позволили разработать рациональную технологию получения субстанции препарата «Экдисилен» из надземной части *Silene viridiflora*.

Количественное определение 20-гидроксиэкдизона проводили высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) методом внешнего стандарта. Для этого используется стандартный образец 20-гидроксиэкдизона (экдистерона) соответствующей чистоты.

Субстанция препарата «Экдисилен» состоит из суммы экдистероидов 68,19 % (20-гидроксиэкдизона-20,25; 2-дезоксид- α -экдизона-0,55; 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизона-10,95; полипоидина В-13,68; 26-гидроксиполипоидина В - 1,92; интегристерона А-10,96; силенеозида А-4,38; силенеозида D-5,5); сумму флавоноидов - 6-9 %; сумму тритерпеновых гликозидов - 5-7 %.

В пятой главе диссертации **«Методы выделения экдистероидов из растений семейства *Caryophyllaceae*, *Lamiaceae* и их модификаций»**, приведены методы выделения экдистероидов из растительных объектов, разделения смесей методами КХ, ТСХ для получения индивидуальных веществ. Приведены физико-химические свойства и спектральные данные (ИК-, ^1H - и ^{13}C - ЯМР), подтверждающие структуру полученных индивидуальных соединений; методики синтеза производных 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксид- α -экдизона, циастерона, туркестерона с помощью различных органических реагентов; способы получения индивидуальных видов производных экдистероидов, показаны их физико-химические свойства и доказана их структура.

ВЫВОДЫ

1. Из 14 новых видов растений семейств *Caryophyllaceae* и *Lamiaceae* были выделены 34 индивидуальных экдистероида, химическая структура соединений доказана методами УФ-, ИК-, ^1H -, ^{13}C - ЯМР (DEPT, HETCOR-экспериментов) спектров и масс-спектрометрии, выявлены новые экдистероидсодержащие источники.

2. Из надземной части растений *Dianthus angrenicus* (*Caryophyllaceae*),

Eremostachys baissunensis (Lamiaceae) выделены экистероиды и иридоиды. Для экистероидов, выделенных из растения *Eremostachys baissunensis*, определены иммуномодулирующая, адаптогенная и регенераторная активности, что открывает перспективу создания на их основе лекарственных препаратов соответствующего типа действия.

3. На основе циастерона, туркестерона 20-гидроксиэкидизона, 2-дезоксидизона, синтезировано 43 новых производных, выделенных из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии. Определено влияние ряда факторов (концентрация исходных соединений, температура и растворители) на процессы модификации, определены физико-химические параметры полученных продуктов, с помощью спектров УФ-, ИК-, ¹H-, ¹³C-ЯМР доказано их строение, разработаны оптимальные условия получения производных экистероидов.

4. Впервые проведена реакция 20-гидроксиэкидизона с органическим ангидридом, в результате получены не встречающиеся в природе производные, а также проведена реакция гидразонирования 20-гидроксиэкидизона с семикарбозоном. Получены соединения: 6-N-гидразоно-20-гидроксиэкидизон и 6-N-гидразоно-стахистерон В. Вещества идентифицированы методами УФ-, ИК-, ¹H-, ¹³C-ЯМР (DEPT, HETCOR-экспериментов) спектров и масс-спектрометрии, определена их гипогликемическая активность.

5. Разработаны новые методы осуществления синтеза производных экистероидов. В результате 20-гидроксиэкидизона с этилхлорформиатом получено новое соединение 2,3-О-ди-(этилкарбонат)-20,22-О-карбонат-20-гидроксиэкидизон, проявляющее высокую активность в качестве антидиабетического средства.

6. Осуществлена реакция 20-гидроксиэкидизона с гексансульфохлоридом, в результате которой получено 2,22-ди-О-гексансульфо-20-гидроксиэкидизон, новое производное с противогрибковой активностью. На основе этого соединения возможно получение эффективных антифунгальных лекарственных средств.

7. В ряду полученных экистероидов выявлена закономерность структура-активность, установлено, что биологическая активность производных 20-гидроксиэкидизона значительно снижается, когда молекула защищена ацетонидной группой в положениях 2- и 3-, увеличение количества кето-групп в этих положениях приводит к повышению активности.

8. Субстанция «Фломбаиссун», полученная из растения *Eremostachys baissunensis*, обладает иммуномодулирующей активностью, является предпосылкой для разработки нового эффективного иммуномодулирующего средства.

9. На основе фитоэкистероидов из *Silene viridiflora* разработана технология получения субстанции «Экисилен», обладающей адаптогенной и регенераторной активностью, представляющей интерес для практического использования.

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

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

BOBAEV ISOMIDDIN DAVRONOVICH

**ECDYSTEROIDS OF PLANTS OF THE FAMILIES
CARYOPHYLLACEAE, LAMIACEAE AND THEIR MODIFICATIONS**

02.00.10 - Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF CHEMICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2017

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.DSc/K20

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

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

Scientific consultant: **Ramazonov Nurmurod Sheralievich**
doctor of science in chemistry

Official opponents: **Aripova Salimakhon Fozilovna**
doctor of science in chemistry, professor

Abdulladjanova Nodira Gulyamjanovna
doctor of science in chemistry

Sagdullaev Bahodir Tohirovich
doctor of science in technical

Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institute

Defence will take place on __ __ 2017 year __ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63).

Dissertation is registered at the Information Resource Centre at the Institute of Bioorganic Chemistry (registration number D-190) (Address: 100125, Tashkent, 83 M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63), e-mail: asrarov54@mail.ru).

Abstract of dissertation is distributed on __ 2017 year.
(Protocol at the register __ on __ 2017 year).

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research work is to isolate individual ecdysteroids from plants of the family *Caryophyllaceae* and *Lamiaceae*, obtaining new derivatives by modification, determination of their chemical structure and biological activity.

The objects of the study are plants of the *Caryophyllaceae* and *Lamiaceae* family growing in Uzbekistan, ecdysteroids and their modifications.

The scientific novelty of the work is as follows:

The scientific novelty of the work is as follows:

34 individual ecdysteroids from new sources were isolated - 14 species of plants of the family *Caryophyllaceae* and *Lamiaceae*, identified by UV, IR, ^1H , ^{13}C NMR (DEPT, HETCAR experiments) specters, mass spectrometry;

a scheme for the isolation of ecdysteroids and iridoids from the aerial plant organs of *Dianthus angrenicus* (family *Caryophyllaceae*), *Eremostachys baissunensis* (family *Lamiaceae*) has been developed and identified their immunomodulating, accelerating the regenerative activity of the tissue;

based on ciasterone, turcesterone, 20-hydroxyecdysone, 2-deoxy-a-ecdysone, 43 new ecdysteroid derivatives were synthesized and on their basis the possibility of creating medicines with hypoglycemic and antifungal activity is shown;

new derivatives of 20-hydroxyecdysone with hypoglycemic activity were synthesized, this was achieved by replacing 2, 3, 20, 22 hydroxy groups with acetyl groups;

in vitro conditions, the activity of *Candida* antifungals of 2,22-derivatives was proved to replace hydroxyl groups with hexanesulfonic groups.

Implementation of research results. Based on the results of studies on obtaining ecdysteroids from the plants of the family *Caryophyllaceae* and *Lamiaceae*:

the method of obtaining the substance "Ecdisilen", which possesses tonic, actoprotective and adaptogenic activity was copyright protected by patent from the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for invention (April 24, 2017, IAP No. 05395). This patent makes it possible to obtain an effective local remedy with tonic, actoprotective and adaptogenic activity;

the method of obtaining the substance "Flombisun" – that has immunomodulating and adaptogenic properties, was copyright protected by patent from the of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for invention (April 24, 2017, IAP No. 05396). This patent for the invention makes it possible to obtain an effective domestic remedy with immunomodulating and adaptogenic properties;

based on the results of isolated ecdysteroids from plants of the *Caryophyllaceae* family, by definition of the structure of derivatives by modification and proof of their biological activity, are given in more than five foreign leading scientific journals (Boletin Latinoamericano y del caribe de Plantas medicinales y Aromaticas, 2012, V. 11, № 6, Research Gate, IF 0.624; Diversity, 2014, V. 6, Research Gate, IF 1.99; Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2017. V. 10, №4, Research Gate, IF 0.59). Application of scientific

results made it possible to use ecdysteroids of plants, their spectral data, the structures of derivatives and the comparison of their biological activity.

The structure and volume of the thesis. Containing 172 pages of text, the dissertation has introduction, five chapters, conclusions, list of references and appendices.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. «Химия, биология и технология получения фитоэкдистероидов». Монография. – Т.: - “Fan va texnologiya”. 2016. 260 с.

2. Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д. Синтез производных 2-дезоксидекдистерона // Химии природных соединений. - Ташкент. - 2006. - № 5. - С. 497- 498. (02.00.00; №1).

3. Рамазанов Н.Ш., Мамадалиева Н.З., Бобаев И.Д. Фитоэкдистероиды растений пяти видов рода *Silene* // Химии природных соединений. - Ташкент. - 2007. - №1. - С. 97-98. (02.00.00; №1).

4. Алиева Н. К., Нигматуллаев А.М., Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д. Динамика накопления экдистерона в растении *Rhaponticum integrifolium* // Химии природных соединений. - Ташкент. - 2009. - № 1 - С. 115. (02.00.00; №1).

5. Бобаев И.Д., Утаева З.Р., Мирзаев Ю.Р., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Silene* и их влияние на поведение крыс самцов // Вестник Каракалпакского отделения АН РУз. - Нукус. - 2009. - №2. - С. 38-41. (02.00.00; № 17).

6. Бобаев И.Д., Ковганко Н.В., Чернов Ю.Г., Утаева З.Р., Соколов С.Н., Кашкан Ж.М., Рамазанов Н.Ш. Синтез 6-хлорникотинатов 20-гидроксиэкдизона // Химии природных соединений. - Ташкент. - 2009. - № 3 - С. 328-331. (02.00.00; № 1).

7. Мирзаев Ю.Р., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш., Мавлянов Ш.Р., Путиева Ж.М. Влияние суммы экдистероидов из смолёвки (*Silene*) на половое поведение крыс самцов // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2009. - № 2. - С.88–91. (02.00.00; № 2).

8. Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш., Алимова М.Т., Путиева Ж.М., Алиева Н. К. Изучение влияния фитоэкдистероидов на иммунную систему // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. -2010. - № 1 - С.11-14. (03.00.00; №4).

9. Бектимиров А.М.-Т., Бобаев И.Д., Косназаров С.Т., Рамазанов Н. Ш., Алиева Н.К. Антимикробная активность растительных экстрактов, содержащих фитоэкдистероиды // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент. -2011. -№ 1-2. – С.36-38. (03.00.00; №7).

10. Нигматуллаев А.М., Кузиев А.Д., Абдуназаров Э.Э., Носирова Н.К., Сагдуллаев Ш.Ш., Бобаев И.Д. Влияние минерального питания на рост и развитие *Silene viridiflora* L // Узбекский биологический журнал. – Ташкент. - 2011. - № 6. - С. 33-35. (03.00.00; №5).

11. Алиева Н. К., Шамсувалиева Л.А., Нигматуллаев Б.А., Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д. Анатомио-морфологическое строение надземных органов

Rhaponticum integrifolium C. Winkl. // Узбекский биологический журнал. – Ташкент. - 2012. - № 6. - Б. 3-6. (03.00.00; №5).

12. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Путиева Ж.М., Рамазанов Н.Ш. Влияние препарата «Экдисилен» на гуморальный и клеточный иммунитет // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2012. - №5.- С.6-9. (03.00.00; №4).

13. Бектимиров А.М.-Т., Бобаев И.Д., Косназаров С.Т., Рамазанов Н.Ш., Путиева Ж.М. Антимикробная активность суммы природных экдистероидов в опытах *in vitro* // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент. - 2012. - № 3-4. – С. 27-32. (03.00.00; №7).

14. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Рамазанов Н.Ш., Юсупова У.Ю., Алиева Н. К. Изучение иммуностимулирующего действия суммы экдистероидов растения *Stachys byzantine* // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2013. - №3. - С.41-43. (03.00.00; №4).

15. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Рамазанов Н.Ш., Юсупова У.Ю., Усманов Д.А. Иммуностимулирующая активность экдистероидов // Журнал Теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2014. - №3. - С. 290-292. (03.00.00; №4).

16. Алиева Н.К., Бобаев И.Д., Нигматуллаев А.М., Тайжанов К., Рамазанов Н.Ш. Распространение и сырьевые запасы нового источника фитоэкдистероидов *Rhaponticum integrifolium* (Asteraceae) в Узбекистане // Растительные ресурсы. - Санкт-Петербург. - 2014. - Том. 50. - Вып. 4. – С. 505-512. (03.00.00; №16).

17. Бобаев И.Д., Бобакулов Х.М., Рамазанов Н.Ш., Абдуллаев Н.Д. Синтез новых *o*-хлорбензоил производных 20-гидроксиэкдизона // Химии природных соединений. - Ташкент. - 2015. - №4. - С. 609-612. (02.00.00; № 1).

18. Бобаев И.Д., Бобакулов Х.М., Рамазанов Н.Ш., Абдуллаев Н.Д. Иридоидные гликозиды из растения *Eremostachys baissunensis* // Химии природных соединений. - Ташкент.- 2015. - №5. - С. 850-851. (02.00.00; № 1).

19. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Рамазанов Н.Ш., Юсупова У.Ю., Усманов Д.А., Махмудова М.М. Иммуностимулирующая активность препарата *Phlombaissun* // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2015. - № 4. - С. 58-60. (03.00.00; №4).

20. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Рамазанов Н.Ш., Юсупова У.Ю., Усманов Д.А., Махмудова М.М. Изучение влияния нового препарата *Phlombaissun* на клеточный иммунитет при стрессе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент. - 2016. - №2. - С. 9-11. (03.00.00; №4).

21. Ramazanov N.Sh., Bobayev I.D., Yusupova U.Yu., Aliyeva N.K., Egamova F.R., Yuldasheva N.Kh., Syrov V.N. Phytoecdysteroids-containing extract from *Stachys hissarica* plant and its wound-healing activity // Natural Product Research. - North Dakota State University. - USA. - 2017. - Vol. 31. - P. 593 -597. (Research Gate, IF - 1.02).

22. Бобаев И.Д., Заварзин И.В., Блинников А.Н., Бобакулов Х.М., Рамазанов Н.Ш., Абдуллаев Н.Д. Синтез эфиров карбоновых кислот в ряду 20-гидроксиэкдизона // Химии природных соединений. - Ташкент.- 2017. -

№6. - С. 924-928. (02.00.00; № 1).

23. Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш., Алимова М.Т., Сыров В.Н., Хушбактова З. А., Турсунова Н.В., Абдуллаев Н. Д., Эгамова Ф.Р., Нигматуллаев А.М., Сагдуллаев Ш.Ш. Способ получения иммуномодулирующего и адаптогенного средства // Патент на изобретение РУз № IAP 05396 от 21.04.2017.

24. Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д., Эгамова Ф.Р., Юлдашева Н.Х., Сыров В.Н., Хушбактова З. А., Абдуллаев Н. Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Средство, обладающее тонизирующей, актопротекторной и адаптогенной активностью // Патент на изобретение РУз № IAP 05395 от 21.04.2017.

II бўлим (II часть, II part)

25. Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д., Фасхутдинов М.Ф., Жиембаев Б.Ж. Фитоэкдистероиды растений рода *Silene* и их химические модификации // Химический журнал Казахстан. - Алма-ата. - 2007. - № 2 (15). - С.234-240.

26. Мирзаев Ю.Р., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш., Мавлянов Ш.Р., Путиева Ж.М. Влияние экстракта растения *Silene* фракции экдистероидов на половую активность крыс самцов. Bulletin of "TINBO". - 2008. № 2. С.33-37.

27. Бобаев И.Д., Утаева З.Р., Мавлянов Ш.Р., Рамазанов Н.Ш., Фасхутдинов М.Ф. Сумма экдистероидов растения *Silene viridiflora* и ее биологическая активность // Химический журнал Казахстан. - Алма-ата. - 2009. № 3 (26). - С.134-138.

28. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Путиева Ж.М., Косназаров С.Т., Рамазанов Н.Ш. Экспериментальное изучение иммуностимулирующего действия фитоэкдистероидов *Silene viridiflora* // Теоретическая и прикладная эколооия. – Москва. – 2012. - №1. –С. 55-57.

29. Алиева Н.К., Нигматуллаев А.М., Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д. Онтогенез растений *Rhaponticum integrifolium* C.Winkl. в условиях Кашкадарьинской области Узбекистана // Теоретическая и прикладная эколооия. - Москва. - 2012. - №1. - С. 82-85.

30. Ramazonov N.Sh., Bobayev I.D., Yusupova U.Y., Mahmudova M.M., Usmanov D.A., Tursunova N.B., Syrov V.N. Allocation phytoecdysteroids from *Stachys hissarica* and studying their hepatoprotective activity // Sciences of Europe. - Praha. Czech Republic. - 2016. – Vol. 2. N 4 (4). - P. 85-88.

31. Bobaev I.D., Ramazanov N.Sh. The phytoecdysteroids plants *Serratula sogdiana* / "International Symposium on the chemistry of natural compounds" Abstracts.-Tashkent, Uzbekistan. - 2007. October 16-18. – P. 181.

32. Бобаев И.Д., Утаева З.Р., Рамазанов Н.Ш. *Lamium album* ўсимлиги экдистероидлари / Проблемы рационального использования и охрана биологических ресурсов южного приаралья. 14-15 мая. - 2008. – Нукус. – С. 55-56.

33. Бобаев И.Д., Утаева З.Р., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Scutellaria guttata* / Международ. конф. «Актуальные проблемы химии природных соединений». - 18-19 марта. - 2009. – С. 126.

34. Bobaev I.D., Utaeva Z.R., Ramazanov N. Sh. Phytoecdysteroids from

Centaurea ugamica / Plant 8th International Symposium on the Chemistry of natural Compounds. – Eskicehir. - Turkey. - 15-17 June. – 2009. – P. 3.

35. Bobaev I.D., Utaeva Z.R., Ramazanov N. Sh. Ecdysteroides of *Silene conico* / Plant 8th International Symposium on the Chemistry of natural Compounds. – Eskicehir. - Turkey. - 15-17 June. – 2009. – P. 158.

36. Бобаев И.Д., Утаева З.Р., Рамазанов Н.Ш. Новых продуценты фитоэкдистероидов / VII Всероссийской научной конференции «Химия и медицина, орхимед-2009». – Уфа. 1-5 июля. - 2009. - С. 250.

37. Бобаев И.Д., Утаева З.Р., Рамазанов Н.Ш., Бектимиров А.М.-Т. Выделение и изучение антимикробной активности фитоэкдистероидов. / Республиканской научной конференции «Проблемы современной микробиологии и биотехнологии». – 2009. – Ташкент, 23 октября. - С. 14-15.

38. Bektimirov A. M.-T., Bobaev I.D., Boymatov I.M., Ramazanov N.Sh. Antimicrobial activity *in vitro* of the extracts containing phytoecdysteroids / 2nd Annual Russian-Korean Conference “Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology”. – Novosibirsk. - March 15-18. 2010. – P. 120.

39. Бобаев И.Д., Алимова М.Т., Рамазанов Н.Ш., Бойматов И.М. Иммуностимулирующее действие фитоэкдистероидов / «VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина». – Уфа. 6-8 апреля. - 2010. – С. 128.

40. Бектимиров А.М.-Т., Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д. Антимикробный эффект фитоэкдистероидов растения *Ajuga turkestanica* / «Ўзбекистонда эпидемиология, гигиена ва юкумли касалликларининг долзарб масалалари». - Тошкент. 21-22 май. - 2010. – С. 38.

41. Бобаев И.Д., Бектимиров А.М.-Т., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Rhaponticum integrifolium* C.Winkl и их антимикробная активность / «Ўзбекистона эпидемиология, гигиена ва юкумли касалликларининг долзарб масалалари». - Тошкент. 21-22 май. - 2010. - С.120-121.

42. Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш., Бобакулов Х.М., Косназаров С.Т., Юсупова У.Ю. Синтез 4-бромбензоилов 20-гидроксиэкдизона / Конф. “Актуальные проблем химии природных соединений” – Ташкент. - 12-13 октября. - 2010. - С. 216.

43. Алиева Н.К., Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д. Динамика содержания 20-гидроксиэкдизона в растениях *Rhaponticum integrifolium* в условиях окрестности Гилона / Конф. “Актуальные проблем химии природных соединений”. – Ташкент. - 12-13 октября, 2010. - С. 222.

44. Bobaev I.D., Alimova M.T., Kosnazarov S.T., Putieva Z.M., Ramazanov N.S. Study of the immunostimulating action of phytoecdysteroids from *Silene viridiflora* / 3rd International Symposium on Edible Plant Resources and the Bio-active Ingredients. Urumqi – China. - July 28 –August 1. – 2012. – P. 28.

45. Косназаров С. Т., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Dianthus uzbekistanicus* / Конф. молодых ученых "Актуальные проблемы химии природных соединений", посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. – Ташкент. – 2012. - 19 марта. – С. 153.

46. Косназаров С.Т., Бобаев И.Д., Усманов Д.А., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Dianthus sp* / XII Республиканской научной конф. молодых ученых Каракалпакстана. - Нукус. - 20 апреля. - 2012. - С. 25.

47. Bobaev I.D., Ramazanov N.Sh., Bobakulov H.M., Abdullaev N.D., Yusupova U.Yu. Synthesis of orto-Chlorbezoylchloride derivatives of 20-hydroxyecdysone / Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. - Tashkent-Bukhara. - 2013. November 21-23. - P. 184.

48. Ramazanov N.Sh., Bobaev I.D., Aliyeva N.K., Khasanova H.M. Phytoecdysteroids of *Stachys hissarica* plant / Synthesis of orto-Chlorbezoylchloride derivatives of 20-hydroxyecdysone. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. - Tashkent-Bukhara. - 2013. November 21-23. - P. 112.

49. Юсупова У.Ю., Бобаев И.Д., Рамазанов Н. Ш., Алимова М.Т., Усманов Д.А. Экдистероиды растения *Stachys hissarica* и их влияние на иммунную систему / Научно-практическая конференция с международным участием «Иммунология – междисциплинарные проблемы». -Ташкент. 24-26 апреля 2014. – С. 127.

50. Юсупова У.Ю., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш., Усманов Д.А. Фитоэкдистероиды *Dianthus angrenicus* / Конф. молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. - Ташкент. - 2015. 12 марта. - С. 163.

51. Бобаев И.Д. Получение новых салицил-производных 20-гидрокси-экдизона / “Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига ва келажига” Илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами. - Тошкент. - 2016. 18-19 май. – Б. 71-72.

52. Bobaev I.D., Blinnikov A.N., Zavarzin I.V., Bobakulov Kh.M., Ramazonov N.Sh., Yuldasheva N.Kh., Khushbactova Z.A., Syrov V.N. Synthesis of derivatives of 20-hydroxyecdysone hypoglycemic active/ XII International Symposium “Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds”. Tashkent. - 2017. September 7–8. - P. 51.

53. Bobaev I.D., Yusupova U.Yu., Mahmudova M.M., Usmanov D.A., Ramazonov N.Sh. Synthesis of new derivatives of 2-methoxybenzoyl-2-deoxy- α -ecdysone / XII International Symposium “Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds”. Tashkent. - 2017. September 7-8. - P. 136.

54. Bobaev I.D., Blinnikov A.N., Zavarzin I.V., Bobakulov Kh.M., Ramazonov N.Sh., Yuldasheva N.Kh., Khushbactova Z.A., Syrov V.N. Biological activities of 22,25-o-diacetate-20-hydroxyecdysone / XII International Symposium “Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds”. Tashkent. - 2017. September 7–8. - P. 276.

В приложение приведены копии патентов, лабораторного регламента, стандарт предприятия биологическая активная добавка к пище «Экдисилен», заключение о биологической активности суммарных и синтезированных экдистероидов и ¹H, ¹³C ЯМР – спектры получившего соединения.

Автореферат «Kimyo va kimyo texnologiyasi» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (14.10.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4. Адади: 100. Буюртма: № 283.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.