

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Т.08.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ОРГАНИК СИНТЕЗ ВА КЎМИР КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ҚОЗОҒИСТОН ХАЛҚЛАР ДЎСТЛИГИ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЕРМУХАНБЕТОВА РОЗА АБДУМУСАЕВНА**

**МОНОСАХАРИДЛАРНИНГ АЙРИМ АМИНЛАР ВА  
АЛКАЛОИДЛАР БИЛАН БИРИКМАЛАРИ  
СИНТЕЗИ ВА УЛАРНИНГХОССАЛАРИ**

**02.00.14- Органик моддалар ва улар асосидаги  
материаллар технологияси  
(кимёфанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2016 йил**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторский диссертации**  
**Contents of the abstract of doctoral dissertation**

Ермуханбетова Роза Абдумусаевна Моносахаридларнинг айрим аминлар ва алкалоидлар билан бирикмалари синтези ва уларнинг олиш технологияси.....	3
Ермуханбетова Роза Абдумусаевна Разработка методов синтеза и технологии продуктов сочетания моносахаридов с некоторыми алкалоидами.....	27
Ermukhanbetova Roza Abdumusaevna Synthesis and technology coupling product Monosaccharides with some amines and alkaloids.....	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ. List of published works.....	76

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Т.08.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ОРГАНИК СИНТЕЗ ВА КЎМИР КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ҚОЗОҒИСТОН ХАЛҚЛАР ДЎСТЛИГИ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЕРМУХАНБЕТОВА РОЗА АБДУМУСАЕВНА**

**МОНОСАХАРИДЛАРНИНГ АЙРИМ АМИНЛАР ВА  
АЛКАЛОИДЛАР БИЛАН БИРИКМАЛАРИ  
СИНТЕЗИ ВА УЛАРНИНГ ХОССАЛАРИ**

**02.00.14- Органик моддалар ва улар асосидаги  
материаллар технологияси  
(кимё фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2016 йил**

Докторлик диссертацияси Органик синтез ва кўмир кимёси институтининг биологик фаол моддалар синтези лабораториясида ва Қозоғистон Халқлар Дўстлиги университетига бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (убек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифасига ([www.tkti.uz](http://www.tkti.uz)) ва “ZiyoNet” Ахборот-таълим порталига ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчилар:** **Газалиев Арстан Мавленович**  
Қозоғистон Республикаси Фанлар академияси  
академиги, кимё фанларидоктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Зайнутдинов Умаржон Насрутдинович**  
кимё фанлари доктори, профессор  
**Туртабаев Сарсенбек Қойшабаевич**  
техникафанлари доктори, профессор (Қозоғистон Республикаси)

**Махсумова Ойтўра Сиддиқовна**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Умумий ва ноорганик кимё институти**

Диссертация химояси Тошкент кимё-технология институти хузуридаги 16.17.2013.08.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2015 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ дагимажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100011, Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур тумани, А.Навоий кўч.32. тел: (99871)244-79-20, факс(99871)244-79-17, e-mail: [tktiinfo@mail.uz](mailto:tktiinfo@mail.uz)).

Докторлик диссертация билан Тошкент кимё-технология институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100011, Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур тумани, А.Навоий кўч.32. тел: (99871)244-79-20).

Диссертация автореферати 2016 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2016 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги № \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**С.М. Туробжонов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**А.С. Ибодуллаев**

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**А.Икрамов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш хузуридаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

## КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Ҳозирги вақтда дунёкимё фани олдида турган долзарб муаммолардан бири табиий хом-ашёлардан оқилона фойдаланиш ва улар асосида амалиётга фойдали бўлган янги маҳсулотлар ва технологиялар ишлаб чиқаришдан иборатдир.

Бунда асосий эътибор ишлаб чиқаришни тубдан такомиллаштириб, ҳалқ хўжалигини ҳар-хил соҳаларида ишлатиладиган биологик фаол бирикмаларни ишлаб чиқиб, саноатга қўллаш, импорт ўрнини боса оладиган ва валюта тежамкор маҳсулотларни олишга йўналтирилган. Асосий масала кимёвий маҳсулотларни ҳажмини ошириш билан бир қаторда уларни асортиментларини кенгайтиришга ва сифатини оширишга қаратилган. Бунда ҳал қилувчи рол янги қимматли маҳсулотларни ишлаб чиқишни мақсадли изланишларга йўналтирилган ҳолда синтез жараёнларини, маҳсулотларни ажратишнинг самарадор, усулларини ишлаб чиқишдан иборатдир. Янги технологияларни ишлаб чиқиш эса илмий асосланган, жараён механизмининг ва физик ҳамда кимёвий қонуниятларни билишни тақозо этади.

Ишлаб чиқариш самарадорлигини оширишда фаоллик кўрсатиб келаётган корхоналарни такомиллаштириш жараёнларнинг оптимал параметрларини танлаш технологик схема ва ускуналарини модернизация қилиш, қўшимча маҳсулот ва саноат чиқиндиларидан оқилона фойдаланиш катта аҳамиятга эга. Иқтисодий ислохатлар ўтказилаётган Қозоғистон Республикаси шароитида бу омилларнинг йиғиндисини органик синтез саноатининг ривожланишида катта аҳамиятга эга.

Қайд этилганлар, табиий бирикмаларнинг асосий вакиллари бўлган углеводлар ва алкалоидларга ҳам тегишли. Уларни амалиётда қўлланишининг истиқболли йўналишларидан бири уларни янги биологик фаол бирикмалар олишда дастлабки моддалар сифатида ишлатишдир.

Модификацияланган моносахаридларнинг ҳосилалари катта илмий ва амалий аҳамиятга эга, чунки уларнинг кўпчилиги кенг спектрга эга бўлган биологик фаол хоссаларни намоён этади. Уларнинг кўпчилиги тиббиётда, жумладан, саратон ва вирус касалликларига қарши самарали препаратлар сифатида кенг қўлланилади. Алкалоид тузилмасига йўналтирилган ҳолда моносахарид фрагментининг киритилиши кўпчилик ҳолларда уларнинг кимёвий ва физик хоссаларини ўзгартириб, сувда эрувчанлигини оширади, захарлилигини камайтиради. Буларни ҳаммаси моносахаридларни модификациялаш синтетик кимёсига қизиқишни орттиради.

Шуни қайд этиб ўтиш лозимки, бир вақтнинг ўзида таркибида углевод ва алкалоид фрагментларни сақлайдиган бирикмаларини олиш органик синтез саноатига янги йўналишни очиб беради.

Ўтказилган илмий тадқиқотлар асосида ҳар-хил функционал гуруҳлари бўлган ва кенг биологик таъсир спектрга эга бўлган биологик фаол бирикмалар олишнинг оптимал шароитлари ишлаб чиқилади.

Қайд этилганлардан келиб чиққан ҳолда моносахаридларни модификация қилиш ва улар асосида биологик фаол моддаларни синтези назарий ва амалий аҳамиятга эга бўлган долзарб муаммолардан ҳисобланади

Диссертация иши Қозоғистон Республикаси Президентининг 2005-2015 йилларга мўлжалланган «Табиий ресурслардан оқилона фойдаланиш, хом – ашё ва маҳсулотларни қайта ишлаш» №00512-сонли қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада бажаришга қаратилган.

**Тадқиқотнинг Қозоғистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Диссертация татқиқоти Қозоғистон Республикаси Таълим ва фан вазирлигининг № 0195 КР 00512-(2010-2015 йиллар) «Алкалоидларни модификациялашнинг фундаментал асосларини яратиш ва улар асосида янги биологик фаол моддалар олиш ва структура–фаоллик ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш» устувор йўналишга мос равишда бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шархи.** Дунёнинг етакчи Илмий тадқиқот марказларида ва Олий таълим муассасаларида, жумладан, Токуо National University (Япония), Chicago University (АҚШ), Органик кимё институти, АО “ИнтерБиоСкрин” кимё текширув институти (Россия), Д.Н.Зеленский номли органик кимё институти, Сиктивкар физиология институти, Петрозаводск университети (Россия), Ўсимлик моддалари кимёси ва Биоорганик кимё институтларида (Ўзбекистон), Биоорганик кимё ва нефт кимёси институтида (Украина), Польша университетида (Польша), ENSICAEN университетида (Франция), Генуя Университетида (Италия) углеводлар ва алкалоидларни кимёвий модификация қилиш бўйича илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Моносахаридларни модификациялаш юзасидан олиб борилган илмий-тадқиқотлар натижасида қатор илмий ва амалий натижалар олинган: вирусга қарши эмловчи моддалар яратилган (Органик кимё институти, «ИнтерБиоСкрин» АЖ); сил касаликка қарши қўлланилувчи модда олинган (Токуо National University); хемотерапевтик хоссага эга бўлган модда олинган ва ишлаб чиқаришга жорий этилган (ENSICAEN университети); қишлоқ хўжалигида қўлланиладиган биостимуляторлар олинган (Биоорганика кимё институти); имуномоделловчи хоссага эга бўлган моддалар ишлаб чиқилган ва фармацевтика саноатида қўллашга тавсия этилган (Ўсимликлар физиология институти); гипохолестеринемик, гипогликемик ва антикоагулянтлик хоссаларга эга бўлган биологик фаол моддалар олинган ва ишлаб чиқаришга тавсия этилган (Д.Н.Зеленский номли органик кимё институти, Сиктивкар физиология институти, Петрозаводск университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти).

Бугунги кунда углевод ва алкалоидларни структураларини модификациялаш, моносахаридларни олиш усуллариини такомиллаштириш, моносахарид бирикмаларининг реакцион қобилияти ҳамда биологик фаоллигини аниқлаш, таркибида бир вақтнинг ўзида углевод ва алкалоид фрагментларини сақлаган, махсус хоссаларга эга бўлган биологик фаол

моддалар олиш каби устувор йўналишларда илмий изланишлар олиб борилмоқда.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Алкалоидларнинг хоссалари ва кимёвий трансформацияси бўйича А.П.Орехов, Г.А.Генри, D.V.Сорер, О.С.Содиқов, М.Ж.Журинов, А.М.Газалиев С.К.Туртабаев, Х.А.Асланов, Д.Н.Далимов, Р.Ш.Шокиров, У.Н.Зайнутдинов, Р.К.Рахмонбердиева, О.С.Махсумова ва бошқалар илмий изланишлар олиб боришган.

Биологик фаол моддалар синтезида муҳим илмий йўналишлардан яна бири қанд моддаларининг кимёвий модификациясидир. Молекуласида бир неча реакцион марказлари бўлган кўп гидроксилли табиий бирикмалар кимёвий ва фармакологик хоссалари жиҳатидан тадқиқотчилар эътиборига тушган. Қанд моддалар кимёси ривожига салмоқли ҳисса қўшган Ю.С.Оводов, В.Д.Шербухин, В. Fischer, Н.К.Кочетков, О.С.Содиқов, А.А.Тошпўлатов, Л.М.Лихошерстов, Н.С. Isbol, Т.Д. Juch, S.G. Angyal ва бошқаларнинг илмий изланишларини кўрсатиш мумкин.

Моносахаридларни ва алкалоидларни кимёвий модификация қилиш истиқболли йўналиш бўлиши билан бирга бу соҳада ҳали бажарилиши лозим бўлган тадқиқотларнинг доираси жуда кенг, улар асосида биологик фаол моддалар олиш катта аҳамиятга эга.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Қозоғистон Республикаси Органик синтез ва кўмир кимёси институтининг № 0195 ҚР 00512 рақамли (2009-2013 йй.) «Янги физиологик фаол моддалар олиш мақсадида алкалоидлар модификациясининг стратегик фундаментал негизини яратиш ва структура ва фаоллик орасидаги боғлиқликни ўрнатиш» фундаментал ва ҚР №0197 00815 рақамли (2006-2008 йй.) «Йўналтирилган таъсирга эга самарали БФМ яратиш мақсадида кўмир-нинг қайта ишлов маҳсулотлари (ацетилен углеводородлари ва уларнинг ҳосилалари) модификациясининг илмий асосларини ишлаб чиқиш» дастурлари асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ўсимликлардан моносахаридлар ажратиб олиш, моносахаридларни кимёвий модификация қилиш, улар асосида таркибида углевод, амин ҳамда алкалоид фрагментларини сақловчи бирикмаларни синтез қилиш ва технологиясини яратишдан иборат.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилган:

полисахаридлар гидролизи кинетик қонуниятларининг гидролиз ҳароратига, полисахарид эритмалари концентрациясига, кислота табиати ва концентрациясига боғлиқлигини аниқлаш;

моносахаридларнинг (D-глюкоза, D-галактоза ва D-ксилоза) аминлар ва алкалоидлар (цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин) билан ўзаро бирикишини ўрганиш ва натижада N-глюкозиламин ва N-ксилозиламинлар олиш;

тетраацетилглюкопиранозилизотиоцианатнинг цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидлари билан ўзаро бирикишини ўрганиш ва тузилишини аниқлаш;

N-алкалоид тиокарбамин кислотасининг углевод сақловчи эфирини цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидларини углеродолтингугурт билан триэтиламин иштирокида синтез қилиш 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромидни алкиллаб дитиоуретанлар олиш;

маҳаллий ўсимликлардан биологик фаол модда, таркибида углевод, амин ҳамда алкалоид фрагментларини сақловчи бирикмаларни синтез қилиш технологиясини яратиш.

**Тадқиқотнинг объекти** моносахаридлар (D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза), баъзи аминлар ва алкалоидлар (цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин).

**Тадқиқотнинг предмети** – моносахаридларнинг алкалоидлар билан бирикмалари ва уларнинг ҳосилалари.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишини бажаришда физик-кимёвий, ИҚ-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктураси ва элемент таҳлиллари усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

полисахаридлар гидролизининг кинетик қонуниятлари ҳароратга, полисахаридларнинг эритмаси концентрациясига, кислота табиати ва концентрациясига боғлиқлиги аниқланган;

N-гликозид ва N-ксилозид ҳосилалари баъзи бир алкалоидлар асосида синтез қилиниб, уларнинг тузилиши аниқланган;

тетраацетилглюкопиранозилизотиоцианатнинг цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин билан таъсир реакциялари ўрганилиб, улар асосида тиомочевина ҳосилалари олинган;

N-алкалоид тиокарбамин кислотасининг углевод сақловчи эфирини цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидларни триэтиламин иштирокида олтингугурт углероди билан таъсир эттирилиб кейинчалик 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромидни алкиллаб дитиоуретанлар олинган;

бирламчи алифатик, ароматик ва гетероциклик қаторидаги аминлар асосида олтингугурт ва галоген сақловчи N-аминогликозиднинг янгиполифункционал ҳосилалари олинган, уларнинг ҳосил бўлиши мумкин бўлган аномер формалари аниқланган;

маҳаллий хом ашёлардан таркибида бир вақтда углевод, амин ва алкалоидлар фрагментлари бўлган биологик фаол моддалар синтезини технологик параметрлари ишлаб чиқилган ва уларнинг қўлланиш соҳалари аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

полисахаридлар гидролизининг ҳароратга, полисахаридларнинг эритмадаги концентрациясига, кислота табиати ва концентрацияга боғлиқлигининг кинетик қонуниятлари ишлаб чиқилган;



N-гликозиламинларнинг ва N-ксилозиламинларнинг сифат ва миқдорий таркиблари аниқланилган;

янги синтез қилинган бирикмаларнинг реакцион қобилияти ҳамда биологик фаолилик ўрсатилган;

маҳаллий хом-ашё асосида ўзида бир вақтда углевод, амин ва алкалоидлар фрагментларини сақлаган биологик фаол моддаларнинг синтез қилиш технологияси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** шундан иборатки, олинган бирикмаларни таҳлил қилишда замонавий физик ва кимёвий усуллар ИК-, УФ-, ЯМР-, масс спектроскопия, ТСХ, ГЖХ ва рентгеноструктуратаҳлилларидан фойдаланилган. Олинган тажриба натижалар Стюден критерияси ёрдамида статик қайта ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти моносахаридларни олиш учун Жанубий Қозоғистон худудларида захиралари ҳар йили қайта тикланадиган, қишлоқ хўжалиги чиқиндилари ҳисобланган, дармана ва кўкнорилардан фойдаланишдан иборат. Объект сифатида 33 янги гликозид ҳосилаларининг синтез қилиниши ва уларнинг тузилишини ўрганиш, органик кимёнинг назарий муаммоларини ва «Кимёвий тузилма-биологик фаоллик» орасидаги боғлиқликни ҳал этади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти синтез қилинган моддаларнинг инсектицид ва фунгицидлик фаолликларини аниқлаб потенциал биологик фаол углеводсاقловчи алкалоидлар ва аминлар ҳосилаларини олишнинг оптимал усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши** N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)цитизин, N-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)-N-цитизинилтиомочевина, N-цитизиноди-тиокарбамин кислотасининг N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил) эфири, N-цитизин-β-D-глюкопиранозиламин, N-(5-бромпиридинил-2)-β-D-глюкопиранозиламинларнинг синтез қилиб олиш технологияси ва қўлланилиши «Фитохимия» Халқаро илмий-ишлаб чиқариш холдингда (Далолатнома 023-сон, 18.05.2015 й), «Анажер» илмий ишлаб-чиқариш бирлашмасида (Далолатнома 15.10.2015 й.), «Қозоғистон Республикаси Ўсимликларни ҳимоя қилиш» давлат ишлаб-чиқариш корхонасида (Далолатнома 147-08-сон 15.04.2015 й.) ишлаб чиқаришга жорий этилган. Иқтисодий самара 1 кг маҳсулотдан 120000 тенгени (400 \$ АҚШ) ташкил этади (11.11.2015 й., 05/976-сон хат).

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари академик С.Ю. Юнусов хотирасига бағишланган Ўсимликлар кимёси институти ёш олимлар анжуманида (Тошкент, Ўзбекистон, 2004); «Кўмир кимёсининг ҳолати ва долзарб йўналишларнинг ривожини» Халқара илмий-амалий анжуманида (Қарағанда, Қозоғистон, 2004); «Назарий ва экспериментал кимё» Халқара илмий-амалий анжуманида (Қарағанда, Қозоғистон, 2004); «Газ ва суюқ муҳитнинг физик-кимёвий жараёнлари» Халқара илмий-амалий анжуманида (Қарағанда, Қозоғистон, 2005); «Академик Е.А. Букткоров-олим, устоз, мута-

факкир» Халқаро илмий конференциясида (Қарағанда, Қозоғистон, 2005); Органик кимё бўйича VIII ёш олимлар конференциясида (Қозон, Россия, 2005); «Ўсимлик моддалари кимёси ва технологияси» IV Умумроссия илмий амалий конференциясида (Сиктивкар, Россия, 2006); «Органик синтез, электрокимё ва катализнинг замонавий муаммолари» Халқаро илмий-амалий конференциясида (Қарағанда, Қозоғистон, 2006); «Кимё технологияси ХТ 07» Халқаро конференциясида (Москва, Россия, 2007); «Фармацевтика таълим, илм ва ишлаб чиқариш (Тошкент, Ўзбекистон, 2010) анжуманида ўз маърузалари билан қатнашган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш нашр этирилган, жумладан илмий журналларда 15 та, илмий анжуманларда 16 та маъруза тезислари.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация ҳажми 199 варақдан иборат бўлиб, 28 расм ва 26 жадвал, қўлланилган адабиётлар рўйхати мавжуд. Синтез қилинган моддаларнинг биологик фаоллиги бўйича далолатномалар келтирилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

**Кириш** қисмида муаммонинг ва диссертация мавзуининг долзарблиги асосланган, мақсад ва вазифалар ёритилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси келтирилган, ишнинг янгилиги ва амалий натижалари, олиб борилган илмий изланишларнинг ишончлилиги ва уларнинг жорий қилиниши, шу билан бирга, ҳимояга олиб чиқилган асосий ҳолатлар келтириб ўтилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Моносахаридларни хоссалари, олиш усуллари, уларни алкалоидлар билан кимёвий модификация қилиш ва улар асосидаги бирикмалар»** мавзу бўйича ўсимлик хом-ашёларининг гидролиз маҳсулотлари, баъзи бир моносахаридларни (глюкоза, ксилоза) олиш усуллари ва хоссалари ёритилган. Глюкоза ва ксилосани кимёвий модификациясининг адабиётлардаги маълумотлари келтирилган. Алкалоидлардан цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедринларнинг олтингугурт сақловчи, хусусан тиомочевинали ва дитиокарбамин ҳосилаларини олиш усуллари, уларнинг хоссалари муҳокама қилинган. Олинган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, биологик фаол моддаларни, бир вақтни ўзида таркибида қанд қисми ва алкалоид фрагменти бўлган маҳсулотлар ичидан излаш истиқболли йўналишлардан бири жамлиги ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи боби **«Баъзибир полиолларнинг синтези, кимёвий ўзгаришлари ва хоссалари»** мавзуида бўлиб, ундақишлоқ хўжалигидаги ўсимлик чиқиндилари: маккажўхори сўтаси, кунгабоқар новдаси, пахта шулхаси, похол ва бошқалар айрим моносахаридлар (глюкоза, ксилоза ва бошқа) олишнинг хом-ашё базаси бўлиб хизмат қилиши кўрсатилган. Ўсимлик хом-ашё турини кенгайтириш ва тупроқ – иқлим шароити таъсирини ўрганиш мақсадида Марказий Осиёда кенг тарқалган ва ҳар йили қайта ишланадиган маккажўхори сўтаси, гўзапоя, узум новдаси, дармана ва кўкнори полисахаридларининг гидролиз жараёнлари ўрганилган.

Майдаланган ўсимлик хом-ашёсидаги турли кўшимчалардан қутилиш мақсадида уни 10%-ли  $H_2SO_4$  (гидромодуль 1:10), 2 соат давомида ишлов бериш жараёни ўрганилган. Тўлиқ бўлмаган гидролиз 2%-ли  $H_2SO_4$  эритмасида,  $110^\circ C$  ҳароратда 3 соат давомида олиб борилган. Ўсимлик хом-ашёси сифатида дармана ва кўкнори чиқиндиси ишлатилганда гидролиз аввал 2%  $HCl$  эритмаси билан 3 соат, сўнг 80%  $H_2SO_4$  эритмасида 2 соат давомида олиб борилган. Маккажўхори сўтаси, гўзапоя ва узум новдаларидан олинган гидролиз натижасида ҳосил бўлган моносахаридларни Бертран усулида, дармана ва кўкнори чиқиндиларидагиларни эса Макэна-Шоорля усулида аниқланган. Гидролизатлардаги индивидуал моносахаридлар коғоз хроматографияси *Filtrak* FN 3, 11 ва 14, бутанол-сирка-кислотаси-сув (4:1:5) эритмалар тизими таҳлилқилинган. Моддаларни аниқлашда аввал  $K_2SO_4$  сўнгра 10:2:1 нисбатдаги бензидин, ацетон ва хлорид кислота очилтирувчилари билан пурканилган.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, маккажўхори сўтаси, гўзапоя ва узум новдаларининг турларидан олинган гидролизатлар таркибига тупроқ-иқлим шароити деярли таъсир кўрсатмаслиги аниқланган экан. Гидролизатдаги моносахаридлар миқдори 1-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар танланган ўсимлик хом-ашёлари моносахаридлар олиш учун яроқли эканлиги кўрсатилган.

#### 1-жадвал

##### Ксилозали гидролизатдаги моносахаридлар миқдори

Хом-ашё	Қурук хом-ашёга нисбатан ЭМ чиқими, %	Гидролизатдаги моносахаридлар миқдори, 100г даги г.				
		ксилоза	арабиноза	Галактоза	Глюкоза	манноза
Маккажўхори сўтаси	38,0	73,0	6,0	3,1	6,8	-
Гўзапоя	20,1	57,8	7,2	3,3	5,2	-
Узум новдаси	29,4	57,0	8,1	3,7	6,5	-
Дармана	58,7	12,7	2,2	2,0	32,7	2,5
Кўкнори	36,3	6,7	5,5	3,2	25,2	1,0

Маълумки, маккажўхори таркибида кўп миқдорда осон гидролизланадиган ва кам миқдорда қийин гидролизланадиган полисахаридлар мавжуд. Гўзапоя ўсимлик тўқимасининг кимёвий таркиби қийин гидролизланувчи полисахаридларга киради. Шу сабабли хом-ашёни қайнатиш (варка) узоқ вақт қаттиқ шароитда олиб борилади. Қаттиқ ишлов оптимал тартибдан ўлароқҳароратнинг ва кислота концентрациясининг юқорилиги билан фарқланади. Бундай қаттиқ шароитда қандларнинг сарфи юқори бўлиб (ҳатто хом-ашёда гидролизга учраган полисахаридлар), гидролиз чуқур кетиб лигниндаги қолдиқ полисахарид миқдори камаяди.

Полисахаридлар гидролизи кетишининг оптимал шароитини аниқлаш мақсадида, кислота концентрацияларининг, ҳароратнинг ўзаро мутаносиблиги, жараённинг давомийлиги ўрганилиб, кейинчалик ишлаб чиқишда ушбу оптимал гидролизнинг параметрлари сақланиб қолинган.

Шунингдек, ушбу бобда промотирланган кобальт катализаторларида моносахаридларни гидрогенлаш усуллари ўрганилган ушбу изланишдан мақсад кобальт қотишмаларига (50% Al) ферроқотишмалар - ферромолибден (ФМо), ферротитан (ФТi), феррохром (ФХ) ва ферросиликохром (ФСХ) қўшмалар қўшилган катализаторларнинг суяқ фазадаги ксилозанинг гидрогенизация реакциясида каталитик фаоллигини ўрганишдан иборат. Ишлаб чиқилган катализаторлар асосида олинган ксилозанинг гидрогенлаш натижалари 2-жадвалда келтирилган.

Шароит: 200 см<sup>3</sup> ксилозанинг сувдаги 10% эритмаси: 2,0 г катализатор, 100°С, 5 МПа.

2-жадвал

**Склетли кобальт(70% Al)  
фаоллигига металл қотишмалар қўшмасининг таъсири**

Металл қўшмаси, %	Вақтга нисбатан (мин) ксилит чиқими (%)			W·10 <sup>2</sup> моль/г- кг·соат
	30	60	90	
Co-Al-ФТi (ФТi -5,0 %)	51,37	73,2	96,6	4,07
Co-Al-ФМо (ФМо-5,0 %)	27,72	37,4	56,54	2,97
Co-Al-ФХ (ФХ-7,0 %)	31,79	43,67	56,27	2,673
Co-Al-ФСХ (ФСХ-7,0 %)	39,05	44,34	49,2	2,937
Co-Al-5%Fe- Cr	35,97	39,94	45,02	2,838

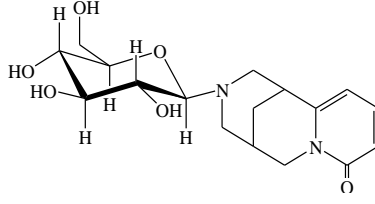
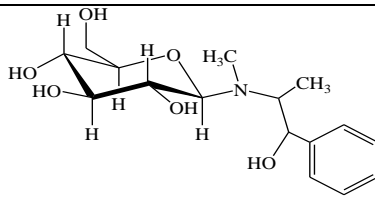
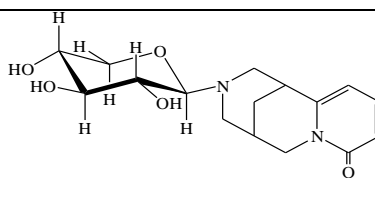
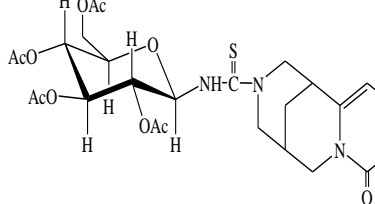
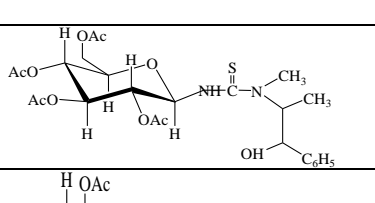
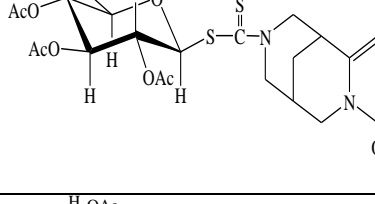
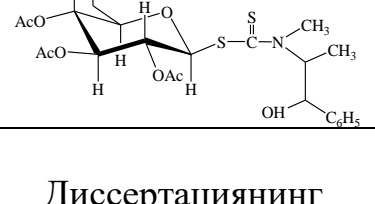
Натижалар 5% ФТi қотишмаларидан скелетли кобальт катализаторлари фаоллиги жиҳатидан энг юқори эканлигини кўрсатди.

Ишлаб чиқилган катализаторлар ксилозанинг қайтариш реакциясига нисбатан фаоллиги қуйидаги кетма-кетликка эга:

Co-Al-ФТi > Co-Al-ФМо > Co-Al-ФХ > Co-Al-ФСХ > Co-Al-5%Fe-Cr.

Шундайқилиб, ксилозанинг гидрогенолиз қилиш жараёнининг оптимал шароити аниқланди ва оптимал таркиби Co-Al-ФТi = 45%-50%-5% дани борат катализатор тақлиф этилди.

**Алкалоидлар қанд сақловчи ҳосилаларининг компьютер  
биопрогнозлаш натижалари ( кимёвий структура ва биологик фаоллик  
спектри Ра 70%)**

№	Кимёвий тузилиши	Фаоллик тури	Фаолликнинг эҳтимоллигиР <sub>a</sub> ,%	Фаолликнинг йўқлиги Р <sub>i</sub> ,%
1		тамакига қарши аденилатциклазани ингибитори вирусларга қарши саратонга қарши	74,1 74,6 71,6 74,6	0,4 1,3 2,6 1,3
2		Саратонга қарши дерматологик эффект псориазга қарши бактерияга қарши вирусларга қарши	79,0 73,7 73,7 72,9 73,7	0,7 1,1 1,1 0,7 0,7
3		тамакига қарши нафас олиш еки респиратор аналептик	77,1 71,0	0,4 0,6
4		гомеостатик эффект нейропротектор гепатопротектор инфекцияларга қарши эффект безгакка қарши аллергик эффект	79,3 79,3 79,3 79,3 79,3 79,3	0,8 0,8 0,8 0,8 0,8 0,8
5		β-глюкоронидоза ингибитори	75,2	0,4
6		аутоиммун бузилишларни даволаш ревматик артритни даволаш тамакига қарши	89,1 77,9 70,1	0,7 0,3 0,5
7		аутоиммун бузи- лишларни даволаш ревматик артритни даволаш	88,2 80,5	0,7 0,2

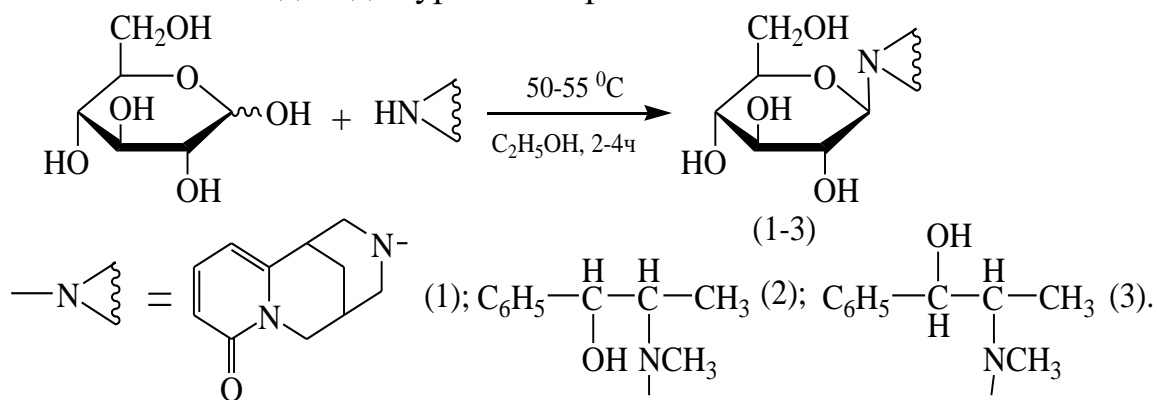
Диссертациянинг учинчи  
боби «Моносахаридларнинг айрим алкалоидлар билан бирикишидан ҳосил бўлган»

**Ўлган маҳсулотлар синтези ватузилиши»** мавзуида бўлиб N-гликозиламинлар (N-гликозидлар) жуда муҳим биологик аҳамиятга эга (нуклеотидлар, нуклеозидлар ва бошқалар) бўлишлари билан бирга самарали дори воситалари бўлиб ҳам ҳисобланадилар. Маълумки, молекулага қандқолдиқларининг киритилиши, уларни нафақат эрувчанлигини оширади, балки биологик таъсирини ҳам ўзгартиради. Мақсадга мувофиқ йўналтирилган биологик фаол препаратлар яратишда углевод қисмлари фаол транспорт воситаси бўлган аминобирикмаларнинг N-гликозиллаш янги ёндошиш ҳисобланади.

Потенциал биологик фаол бирикмалар синтези ва алкалоид ҳосилаларининг эрувчанлигини ошириш мақсадида, азот атомидаги ўриндош сифатида саноат миқёсида ишлаб чиқариладиган D-глюкоза ва D-ксилозадан фойдаланилди.

Углеводларнинг гликозид марказида борадиган реакция тезлиги, унинг йўналиши ва кимёвий механизм жараёнлари дастлабки углевод молекуласининг тузилиши ва конформацияси орқали назорат қилинади. Шунини айтиб ўтиш лозимки, кўпинча ушбу реакциялар ўзига хос бўлиб, фақат углеводнинг гликозид марказида кетади ва ўзига яқин бошқа ўхшаш реакциялар билан умумий жиҳатлари кам эгаллиги билан фарқ қилади.

Компьютер биопрогноз натижаларига кўра N-гликозиламинлар тамакига қарши, вирусларга қарши (анти-ВИЧ, гриппга қарши), саратон, псориаз, безгакка қарши ва бошқа биологик фаолликларга эга бўлиши мумкинлигини 3-жадвалда кўрсатиб берган.



N-гликозиламинлар синтези В.Сорокин усули ёрдамида – аминларни моносахаридлар билан спирт эритмасида тўғридан тўғри конденсациялаш билан олиб борилди. Оз миқдорда абсолют этил спирти ва каталитик миқдорда сирка кислотаси иштирокида D-глюкозанинг цитизин, L-эфедрин, D-псевдоэфедрин алкалоидлари билан конденсацияси натижасида глюкопиранозиламинлар (1-3) олинди.

N-гликозиламинлар (1-3) ИҚ спектрларида углеводларнинг иккиламчи гидроксил (ОН) гуруҳининг валент тебранишига тегишли 3405 см<sup>-1</sup> соҳада кенг интенсив ютилиш чизиғи кузатилди. 1010-1080 см<sup>-1</sup> соҳадаги бир неча чўққилар гликозид қолдиғининг пираноз шаклдалигини кўрсатди. Синтез қилинган гликозидлардаги (1-3) 891 см<sup>-1</sup> соҳадаги ютилиш чизиқлари, аномер марказ β-конформацияга эга эканлигидан дарак беради. Адабиётлардан ИҚ

спектроскопия ёрдамида пиранозидлар учун C1 альдопиранозадаги водород атомининг аксиал ёки экваториал ҳолатини фарқлаш мумкинлиги маълум. Экваториал ҳолатдаги C1-H боғи ютилиш чизиғи  $844 \pm 8 \text{ см}^{-1}$  (деформацион тебраниш) бўлса, аксиал ҳолатда у  $891 \pm 7 \text{ см}^{-1}$  соҳада кузатилади. Гликозид хосилалари (1-3) спектрларини тадқиқ қилиш натижасида, уларда  $844 \text{ см}^{-1}$  соҳада ютилиш чизиғининг йўқлиги синтез қилинган бирикмаларнинг пираноза цикли  $\beta$ -конформацияга эга эканлигидан дарак берди.

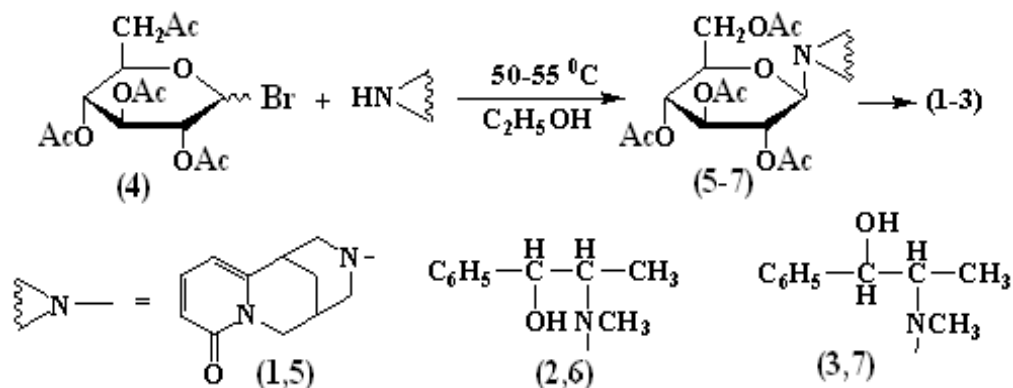
$^1\text{H}$  ЯМР спектрида гликозиднинг (1) метин протони H-1,2,3,4, 5 сигналлари 3,86-5,72 м.у. соҳада кузатилди. 5,02 м.у. соҳадаги дублет, 8,8 Гц спин-спин ўзаро таъсир константасига эга бўлган аномер протонга тегишлидир. Аномер протоннинг ССТК катта қийматга эгаллиги, протоннинг аксиал, алкалоид фрагментини эса экваториал йўналганлигини кўрсатади. Спектрнинг кучсиз майдонидаги уч гуруҳ сигналлар цитизин алкалоидининг  $\alpha$ -пиридон ядросига, 7,23 м.у. сигналлар  $J_{\beta,\alpha} \sim 8,8 \text{ Гц}$ ,  $J_{\beta,\gamma} \sim 7,2 \text{ Гц}$  спин-спин таъсир константасига эга бўлган  $\beta$ -протонга тегишли. 6,26 м.у. ажралган дублет  $\alpha$ -протонга, 6,02 м.у. ажралган дублет эса  $\gamma$ -протонга ( $J_{\alpha,\gamma} \sim 2 \text{ Гц}$ ) қарашли. Кейинги сигналлар гуруҳи 3,61-4,45 м.у. мураккаб сигналлар бўлиб  $\text{C}_{10}$  ҳолатдаги аксиал ва экваториал протонларга хос. 2,28-2,65 м.у. соҳадаги мультиплет  $\text{C}_7, \text{C}_8$  ва  $\text{C}_4$  нинг учламчи протонига тегишли бешта протонлар сигналларидан иборат.

N-гликозидлар (1-3) бошқа усулларда ҳам олинган. Аввал цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидларини тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилбромид (4) билан ацетон муҳитида поташ иштирокида алкиллаш натижасида 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил) аминлар (5-7) олинди. Ацилгалогенозлар юқори реакцион қобилиятга эга бўлганликлари сабабли нисбатан кам барқарордирлар. Синтез қилинган ацетобромглюкоза 2 кун давомида барқарор бўлиб, сўнгра унинг оқ ранги кескин қора рангга ўтади. 5-7 бирикмалардаги ацетил-ҳимояни Земплен усулида абсолют метанолда метилат натрий иштирокида олиб ташланиб, натижада 1-глюкопиранозиламинлар (1-3) олинди.

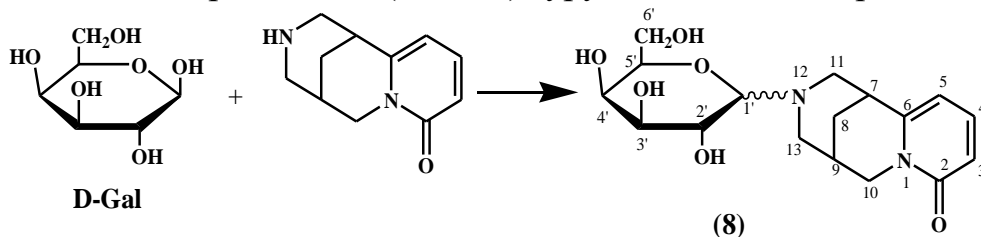
Бирикмалар (5-7) ИК-спектрларида NH (алкалоидга) хос  $3224 \text{ см}^{-1}$  ютилиш чизиқлари кузатилмади, ацетат карбонилга тегишли  $1751 \text{ см}^{-1}$  соҳа, ҳамда C-O гуруҳга тегишли ( $1228 \text{ см}^{-1}$ ) ютилиш чизиқлари ва гликозид қолдиқларининг пираноза кўринишида эканлигини тасдиқловчи  $1020-1057 \text{ см}^{-1}$  ютилиш чизиқлари аниқланди.  $1650 \text{ см}^{-1}$  даги интенсив сигнал (5) бирикмадаги цитизин алкалоидининг амид гуруҳига (N-C=O) тегишлидир. Ацетоксибирикмаларнинг (5-7) гидроксибирикмаларидан (1-3) фарқли ўларок  $^1\text{H}$  ЯМР спектрларида H-1,2,3,4,5 метин протон сигналлари кучсиз майдонда намоён бўлади. 5,42 м.у.даги дублет (бирикма 5)  $\beta$ -шаклда ( $J_{\text{H}_1, \text{H}_2} \sim 8,9 \text{ Гц}$ ) аксиал протонга тегишлидир. Ушбу чўққининг дублетга ажралиши, ушбу протон қўшни углерод (C2) атомидаги фақат битта протон билан таъсирланишини кўрсатади. Аномер протоннинг юқори қиймати (J), протоннинг аксиал ва алкалоид фрагментининг экваториал йўналганлигини кўрсатади. Спектрда углевод қисмининг протон сигналлари

билан бир қаторда алкалоид қисмининг сигналлари ҳам мавжуд. Икки усулда олинган N-гликозидларнинг физик-кимёвий константалари бир хил бўлиб чиқди.

N-аминогликозидлар структурасини чуқурроқ ўрганиш, ҳамда “тузилма-фаоллик” орасидаги боғлиқликни юқорида келтирилган схемада кам миқдорда абсолют этил спирти иштирокида 8 соат 65-70°C D-галактозанинг цитизин алкалоиди билан конденсация қилиб олиб борилди.



Реакция натижасида унути 74%ни ташкил этган N-(β-D-галактопиранозил)цитизин (8) олинди. Бирикма (8)нинг ИК-спектрида 3410 см<sup>-1</sup> соҳадаги интенсив сигнал углевод қисмининг гидроксил гуруҳига, 1642 см<sup>-1</sup> эса цитизин каркасининг (N-C=O) гуруҳига тегишлидир.

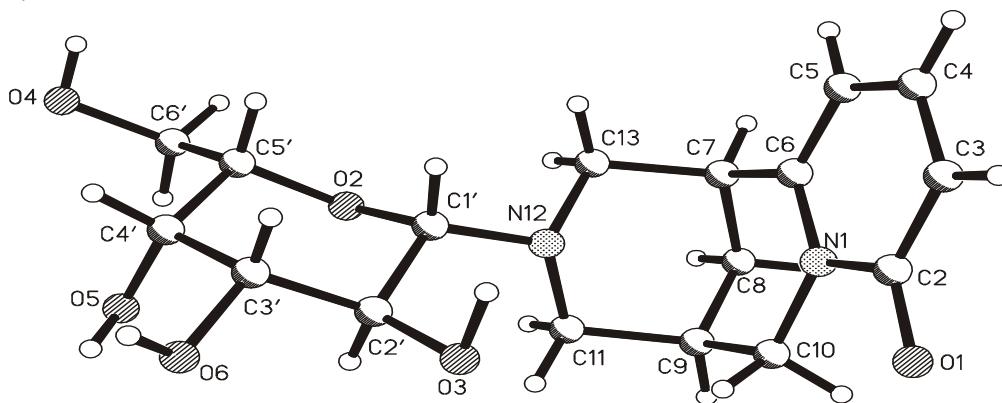


Бирикма (8) <sup>1</sup>НЯМР спектр натижалари: δ, м. д. (J, Гц): 1,75 (2H, икки кенг. у, J<sub>8,7</sub> = 12,2, J<sub>8,9</sub> = 12,5, H-8); 2,40 (1H, кенг. у, H-9); 2,65 (2H, д.д, J<sub>11a,11e</sub> = 10,2, J<sub>11a,9</sub> = 9,4, H-11); 2,80 (2H, м, H-2'); 3,02 (2H, м, H-13); 3,09 (1H, кенг. у, H-7); 3,20 (1H, м, H-4'); 3,39 (1H, м, H-5'); 3,48 (2H, м, H-6'); 3,72 (1H, м, H-3'); 3,80 (1H, м, H-10a); 3,85 (1H, д, J<sub>10a,10e</sub> = 15,5, H-10e); 4,08 (1H, д, J<sub>1',2'</sub> = 8,8, H-1β); 4,25 (1H, д, J<sub>1',2'</sub> = 4,5, H-1'α); 6,06 (1H, д, J<sub>5,4</sub> = 6,8, H-5); 6,18 (1H, д, J<sub>3,4</sub> = 9,0, H-3); 7,30 (1H, д.д, J<sub>4,5</sub> = 6,8, J<sub>4,3</sub> = 9,0, H-4).

Синтез қилинган N-цитизинилгликозидларнинг абсолют фазовий конфигурациясини аниқлаш мақсадида рентгеноструктур таҳлил учун кристаллар ўстиришга ҳаракат қилинди. Улар орасидан бир неча марта этанол-2-пропанол (1:1) аралашмасида қайта кристаллизация қилиниб, сўнг эритувчилари ўчирилганда олинган тиниқ мовий игна кўринишдаги N-(β-D-галактопиранозил)цитизин (8) кристалли изланишлар учун ярқли эканлиги аниқланди. Молекула (8)нинг фазовий тузилиши 1расмда келтирилган. Анализ натижалари кристаллда C1 гликозид ва пираноз халқасидаги C2 протонларнинг транс-аксиал жойлашуви N-(β-D-галактопиранозил)цитизин (8) конфигурацияси β -аномер холда барқарор жойлашганини кўрсатди.

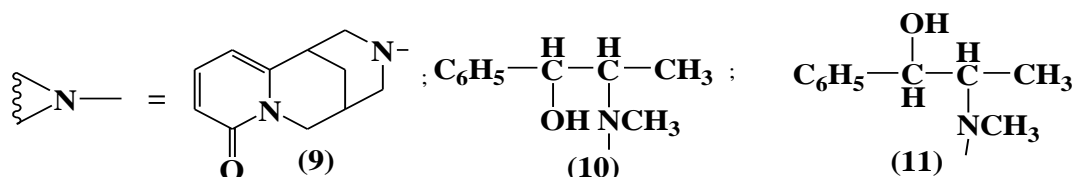
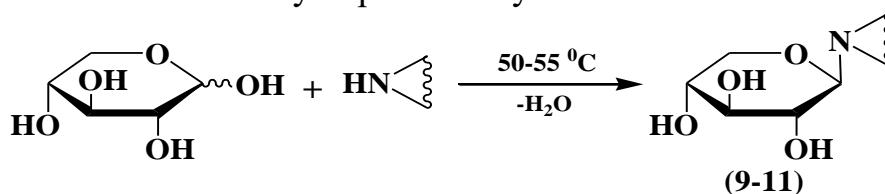


Айрим алкалоидларнинг N-ксилозидлар синтези ва тузилиши. Потенциал биологик фаол бирикмаларни синтез қилиш ва улар хоссаларини бирикмалар таркибига ва тузилишига боғлиқлигини аниқлаш мақсадида компьютер прогнозига кўра тамакига қарши ва аналептик хусусиятларга эга бўлган N-ксилозидлар (9-11) синтез қилинди (жадв.3). N-ксилозиламинлар (9-11) синтези этил спирти муҳитида каталитик миқдорда сирка кислотаси иштирокида цитизин, L-эфедрин, D-псевдоэфедрин алкалоидларининг D-ксилоза билан тўғридан-тўғри конденсация реакцияси асосида олиб борилди. Реакция кетишини юпқа қатлам хроматографияси ёрдамида назорат қилиб борилди.



**Расм 1. N-(β-D-)галактопиранозил)цитизин (8) молекуласининг фазовий тузилиши.**

Ксилопиранозиламинларнинг (9-11) ИҚ-спектрида  $1025-1101\text{ см}^{-1}$  соҳа-сида бир нечта ютилиш чўққиларининг бўлиши ксилозид қолдиқ-ларининг пираноза кўринишида эканлигидан далолат берса,  $891\text{ см}^{-1}$  ютилиш чизиқ-лари аномер марказнинг β-конформацияга эга эканлигини кўрсатди.  $844\text{ см}^{-1}$  соҳада дипол моментининг кам ўзгарганлиги унинг

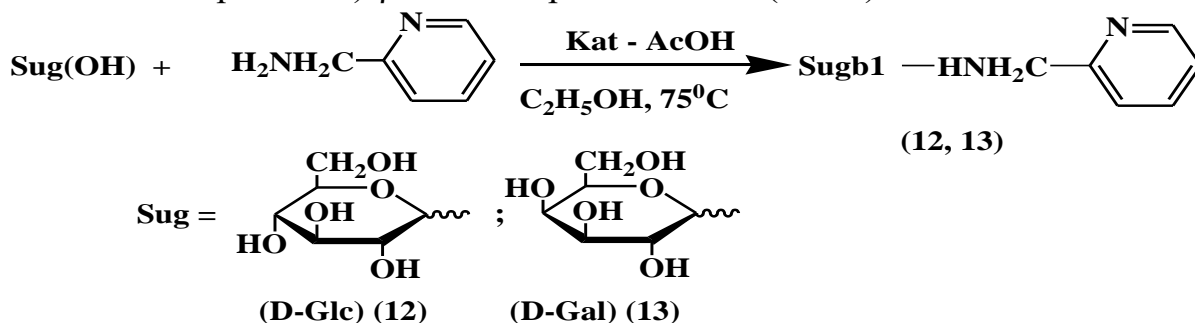


ютилиш чизиғининг йўқлигидан далолат берди. Бу ҳол D-ксилопиранозанинг симметрик нормал конформациядаги C<sub>1</sub>-H экваториал боғининг деформацияси, C1аксиал гуруҳидан ташқари, оксиметил гуруҳи ва барча аксиал ўриндошларнинг натижаси деб тушунтирилди.

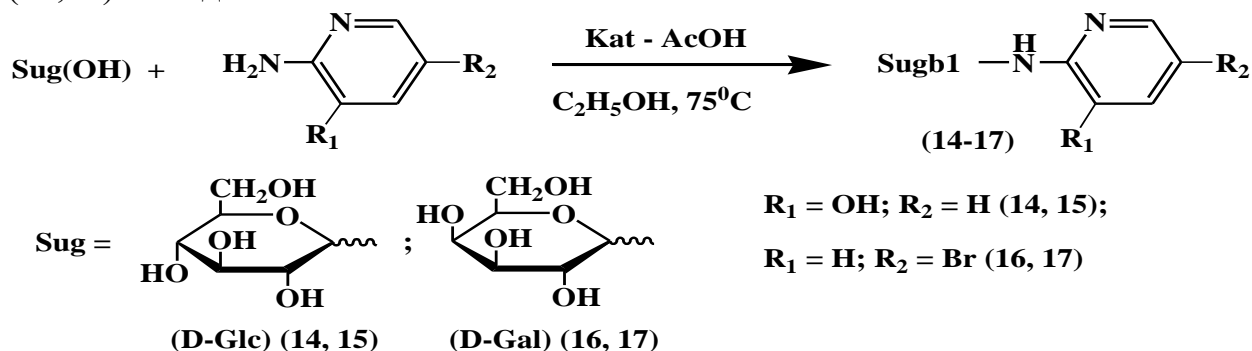
Олинган натижалардан маълумки, аминлар билан моносахаридларнинг (глюкоза ва ксилоза) тўғридан-тўғри конденсацияси, яъни углевод қолдиқ-ларини алкалоидлар молекуласига киритиш оддий ва қулай усул бўлиб хизмат қилади ва бу усул янги биологик фаол бирикмаларни олишда юқори истикболли ҳисобланади.

**2-аминопиридин ҳосилаларини N-гликозиллаш.** Кўпгина аминобирикмаларни N-гликозиллаш, шулар қаторида алмашинган аминогуруҳли пиридин бирикмалари углевод қисмларининг ташувчилик воситаси фаоллиги ҳисобига истиқболли ва самарали доривор воситалари олишнинг мақсадга йўналтирилган янги ёндошиши деб қараш мумкин.

Маълумки, пиридиннинг кўпгина ҳосилалари ҳаёт учун зарур бўлган витаминларгина (B5 ва B6) бўлиб қолмай, балки улар кенг физиологик фаолликка, яъни силга, бактериялар ва рухий касалликларга қарши, ҳамда антигистамин, антидепрессант, оғрик қолдирувчи, ноотроп ва бошқа фаолликларга эга. Ҳозирда доривор воситаларнинг 5% ни пиридин ҳосилалари ташкил этади. Шундан келиб чиққан ҳолда, биз 2-амино-5-бромпиридин, 2-аминометилпиридин ва 3-гидроксипиридин асосида янги N-аминогликозидларни синтез қилишга уриниб кўрдик. Юқорида келтирилган 2-аминопиридин бирикмаларининг D-глюкоза ва D-галактоза билан конденсация реакциялари сирка кислота катализатори иштирокида спиртли муҳитда олиб борилди ва натижада унуми 70-89% бўлган N-(2-аминометилпиридинил)-β-глюкопиранозиламин (12-13) олинди:



Янги N-аминобирикмалар олиш мақсадида кенг изланишлар олиб борилди ва 2-амино-3-гидроксипиридин ва 2-амино-5-бромпиридин асосида синтез ишлари бажарилди. Юқорида келтирилган аминопиридинларнинг D-глюкоза ва D-галактоза моносахаридлари билан конденсацияси натижасида чиқими юқори бўлган N-(2-амино-3-гидроксипиридинил)-β-глюкопиранозиламин (14,15) ва N-(5-бромпиридинил-2)-β-глюкопиранозиламинлар (16,17) олинди:



Шуни таъкидлаш лозимки, 2-амино-5-бромпиридин N-аминогликозидлар асосида олинган (16,17) бирикмалар юқорида келтирилган бирикмалардан ўзининг барқарорлиги ва қайта осон кристалланиши билан

фарққилиб, оқ кристалл моддалар ҳосил қилади ва шубҳасиз бу бошланғич 2-амино-5 бромпиридин агликоннинг барқарорлигидандир.

Синтез қилиб олинган бирикмаларнинг (12-17) ИҚ спектридаги  $890 \pm 10 \text{ см}^{-1}$  соҳасидаги ютилиш чизиклари аномер марказининг  $\beta$  –конформацияга эга эканлигини кўрсатса,  $1010-1090 \text{ см}^{-1}$  ютилиш чизиклари гликозид қолдиқларининг пираноза ҳолида эканлигини кўрсатади.  $600-700 \text{ см}^{-1}$  соҳа C-NaI боғларига,  $1280-1330 \text{ см}^{-1}$  C-N валент тебранишларига тегишли. OH ва NH гуруҳларнинг валент тебранишлари  $3260-3380 \text{ см}^{-1}$  соҳада кенг интенсив чизиклар кўринишида бўлди. ИҚ-спектр таҳлили (12-17) бирикмаларда C=N боғларини мавжуд эмаслигини кўрсатиши, ушбу бирикмалар шифф асослар турига кирмаслигидан далолат беради.

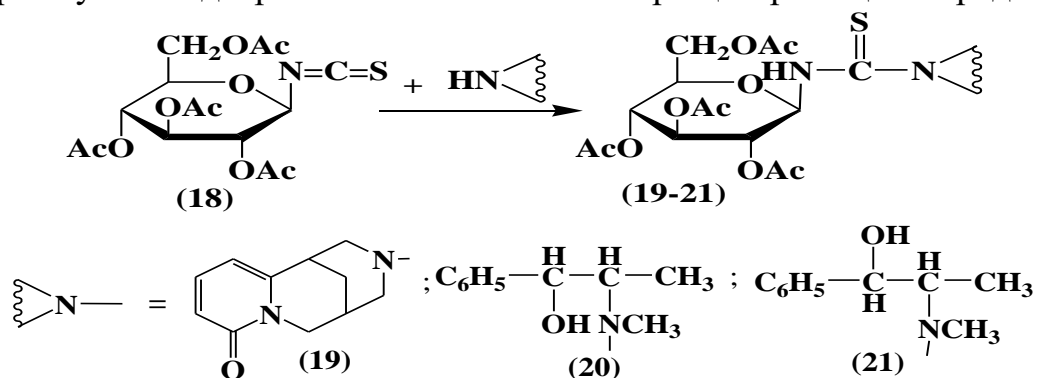
$^1\text{H}$  ЯМР спектрлар таҳлили (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) (16,17) бирикмалар углевод қолдиғининг  $\beta$ -аномер протони H(1) аксиал ҳолатни гувоҳловчи 4.30-4.50 м.у КССВ=6,8-7,2 ГЦ соҳада триплет ҳолида бўлиши аниқланди.

Бирикмаларнинг (16,17) масс-спектрларида нисбий интенсивлиги 10% бўлган молекуляр ионлардан ташқари, гликозид боғлари бўйича парчаланган молекулаларнинг фрагментлари ва қолдиқлари руйхатга олинган. Бирикма (16) масс-спектри: (ЭУ, 70 эВ, m/z (Инис+(%): 336 [M]<sup>+</sup> (10), 334[M]<sup>+</sup>(10), 201 (100), 172 (30), 158 (22), 60 (40).

Шундай қилиб, D-глюкоза ва D-галактоза моносахаридлари ва 2-аминопиридин бирикмалари асосида истиқболли бўлган фаол янги N-амино-гликозидлар олинди ва уларнинг тузилиши ИҚ-,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопия ва масс-спектрометрия усуллари ёрдамида аниқланди.

**Углеводсакловчи тиомочевина ҳосилаларининг синтези ва тузилиши.** Глюкозани модификация қилиш тадқиқотларини давом эттириб, D-глюкоза ва баъзи бир алкалоидлар асосида тиомочевина ҳосилалари синтезини амалга оширдик.

Изотиоцианатларга аминларни улаш ва тиомочевина ҳосилаларини синтез қилиш қулай усуллардан биридир. Гликозилзотиоцианатлар углеводлар кимёсида катта аҳамиятга эга, улар углеводларнинг хилма-хил азот сакловчи гетероциклик ҳосилалари синтезида синтон бўлиб қатнашиши билан бирга нуклеозидларнинг синтетик аналоглари қаторига ҳам киради.

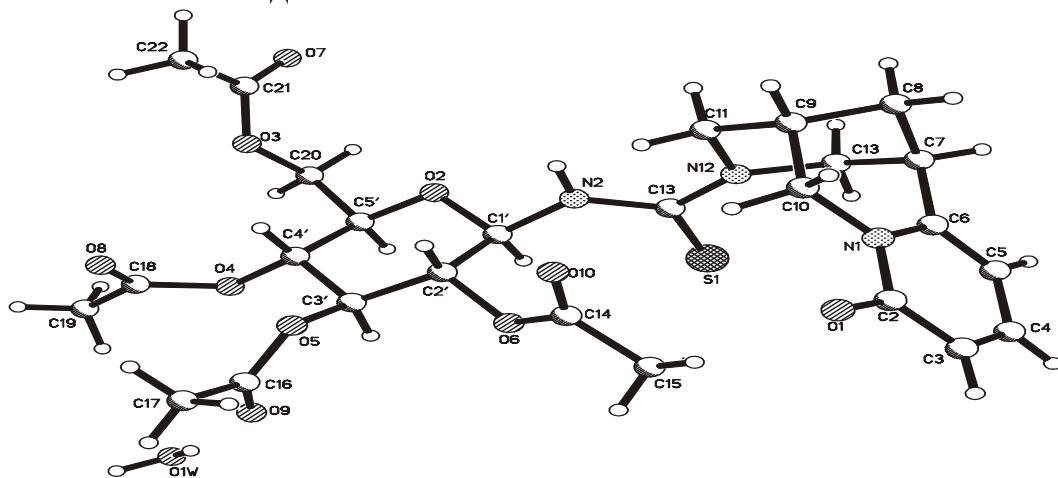


Маълумки, гликозилзотиоцианатлар нуклеофил реагентлар билан осон реакцияга киришади ва 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилизотиоцианатнинг (18) цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфед-

ринлар билан таъсирланганда юқори чиқимга (85-92%) эга бўлган N-алмашган ацетилгликозилтиомочевиналар (19-21) ҳосил бўлади. Реакция уй ҳароратида олиб борилади ҳамда эритувчи сифатида сувсиз бензол ва этанолдан фойдаланилади.

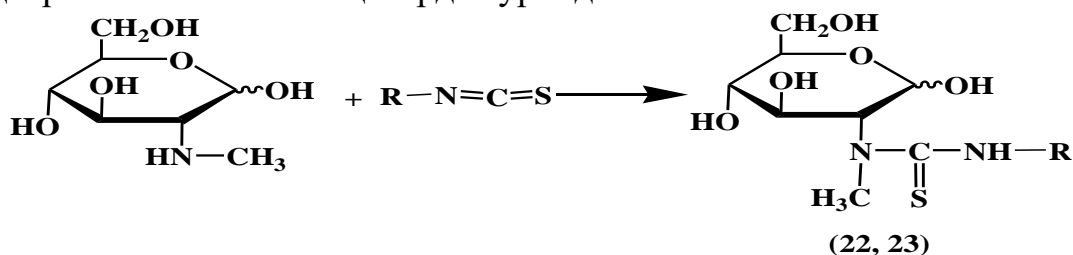
<sup>1</sup>H ЯМР спектрида гликопиранозилтиомочевина (19-21) аномер протони (C1-H) дублет кўринишига эга. Бундай аномер протон ажралиш сигналлари C2-H кўшни протон билан спин-спин таъсири натижасидир. Гликопиранозилтиомочевина спектрида углеводларга хос протон сигналлари билан бир қаторда, спектрнинг кутилган соҳасида алкалоид фрагментлари протонига тегишли сигналлар ҳам мавжуд.

Синтез қилинган гликозилсақловчи тиомочевина (19-21)нинг фазовий тузилишини ўрганиш мақсадида, N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-гликопиранозил)-N-цитизинил-тиомочевинани рентгенструктура изланишлари олиб борилди. Молекула (19)нинг кристалл тузилиши 2 расм келтирилган. N-гликозиламин моносахаридлар орасида C2 углевод атомида эркин иккиламчи аминогуруҳ ушлаган N-метилглюкозаминлар энг истиқболли синтон ҳисобланади. N-метилглюкозаминларни модификация қилиш учун биз унинг структурасига аллил ва фенилизотиоцианат таъсирида тиомочевина фрагментини киритдик. Реакция спиртли (этанол, 2-пропанол) муҳитда уй ҳароратида олиб борилди. N-алмашилган гликозилтиомочевина (22,23) чиқиш унуми 90 ва 61,6% ни ташкил этди.



Расм 2. N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-гликопиранозил)-N-цитизинил-тиомочевина молекуласининг фазовий тузилиши (19).

Бирикмаларнинг (22, 23) ИҚ-спектрларида ОН гуруҳининг, ҳамда ароматик тизимдаги СН фрагментининг валент тебранишларига хос 3470-3320 см<sup>-1</sup> соҳада кенг интенсив чизиклар кузатилди. Тиокарбонил (C=S) гуруҳлар 1545-1510 см<sup>-1</sup> соҳаларда кўрилди.



R = CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- (22); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - (23)

Бирикма (22)  $^1\text{H}$  ЯМР спектр таҳлили (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) углевод молекуласи қисмига тегишли  $\text{CH}$ -,  $\text{CH}_2$  протонлар мураккаб мультиплет кўринишида 3,48-3,82 м.у. соҳада кўринадилар. 4,40-4,55 м.у. соҳада синглет ҳамда пираноза халқасининг гидроксил гуруҳ протонлари дублет ва триплет кўринишда намоён бўлса,  $\text{N-CH}_3$  гуруҳ протони 3.12 м.у. соҳада кўринади.  $\text{CH}=\text{CH}_2$  винил фрагментларининг метилен протонлари 5,02 м.у. ( $=\text{CHa}$ ) ва 5,10 м.у. ( $=\text{CHб}$ ) соҳаларда иккита дублет кўринишида бўлса,  $\text{CH}=\text{CH}_2$  метин протони 5,82 м.у. соҳада мураккаб мультиплет кўринишида бўлади. Метилен протоннинг  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{}$  аллил қисми 2,46 м.у. соҳада синглет кўринишида бўлса, амин протони  $\text{NH}$  4,10 м.у. соҳада кенг синглет ҳолда намоён бўлади.

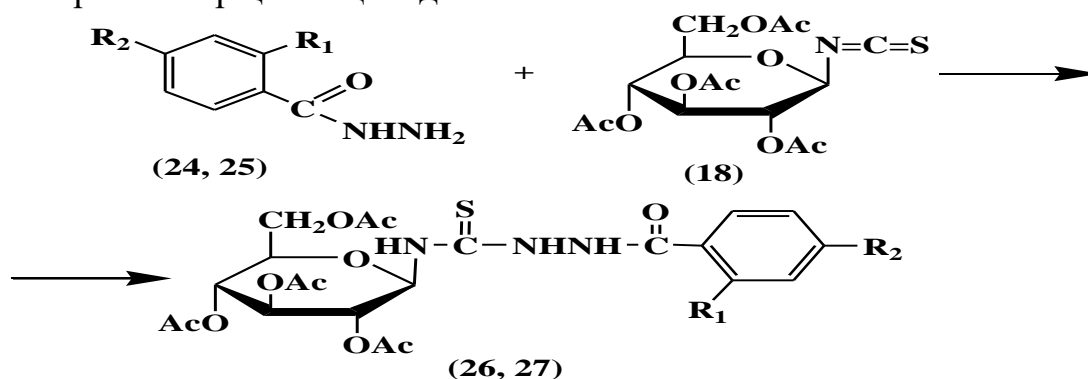
Шундай қилиб, аввал маълум бўлмаган углевод сақловчи тиомочевиналар гликозилотиоцианатларнинг L-эфедрин ва D-псевдо-эфедрин алкалоидлари билан ўзаро таъсир синтези ўтказилди, ҳамда келажакда тиббиёт амалиётида ўрин топадиган N-метилглюкозаминлар асосида N-алмашган глюкозилкарбонотиоилбензамидлар олинди.

**Ароматик гидроксикислота гидразидлари асосида гликозилсақловчи ацетил тиосемикарбазидлар синтези ва тузилиши.**

Маълумки, тиосемикарбазид ҳосилалари кенг диапазонда: тутқаноққа, шамоллашга, бактерияларга қарши ва гипогликемик фаолликларга эга. Шундан келиб чиққан ҳолда, бизни о- ва п- гидроксibenзой (салицил ва нипагин) кислотаси гидразидлари асосида янги тиосемикарбазидлар синтезини амалга ошириш қизиқиши уйғонди (26,27).

Гликозилтиосемикарбазид ҳосилалари ароматик гидроксикислоталарнинг 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозанинг о- ва п- гидроксibenзой кислоталар таъсири асосида синтез қилинди (24, 25).

Гликозилотиоцианатлар (18) нуклеофил реагентлар билан осон реакцияга киришиб о- ва п-гидроксibenзой кислотасининг N-алмашган, ацетилланган гликозилсақловчи тиосемикарбазид ҳосилалари ҳосил бўлиши кўрсатиб берилди (26,27). Синтез қилинган (26,27) бирикмалар органик поляр эритувчиларда эрийдиган оқ кристалл модда ва улар қайта кристалланишга осон учраб, аниқ эриш температурасига эга бўлган шаффоф рангсиз кристаллар ҳосил қилади.



$\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{H}$  (24, 26);  $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OH}$  (25, 27)

Синтез қилинган 4-[2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил]-[2-гидроксibenзоил] тиосемикарбазид (26) ҳосилаларининг  $^1\text{H}$  ЯМР спектр

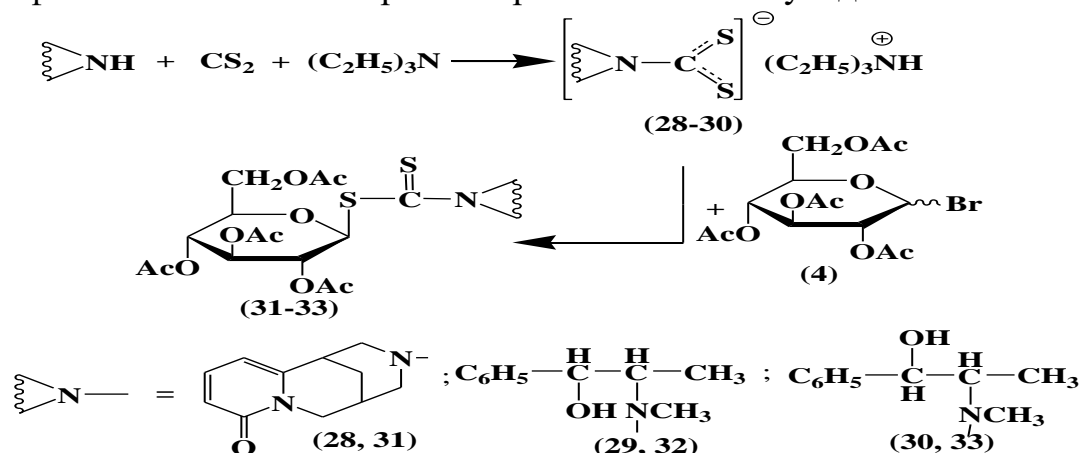
тахлили, соҳанинг 2.05-1.90 м.у. кучли майдонида ацетат гуруҳи метил протонларининг 4 та синглети борлигини кўрсатди. Пираноз халқасининг тўртта Н1-Н4 протони 4.89; 5.05; 5.32 и 5.95 м.у.соҳада КССВ  $J = 9.8; 9.2; 9.5$  ва 9.0 Гц аниқ триплети билан чиқиши кўшни пираноз халқаси резонансланган протонлари билан тенглигини кўрсатади.

Шу вақтда эркин ацетилланмаган қандларнинг протонига кўра пираноз халқасининг ацетилланган гидроксилнинг гемацил метил протони кучсиз майдонда намоён бўлади. Бу вақтда икки марта экранланган Н1 аномер протони 4.02 м.у. соҳада кўшни кислород ва азот атомларининг электроманфий таъсири мураккаб мультиплет кўринишдалигини намоён қилди. Ароматик протон сигналлари Н1 – Н4 кучсиз майдонда қуйидагича: дублет Н1 6,97 м.у., 7,45 м.у триплет Н2, триплет Н3 6,94 м.у., дублет Н4 7,82 м.у. соҳаларда бўладилар. Ароматик гидроксил Н5 протони синглет кўринишида 9,89 м.у. соҳада бўлса, амид ва тиоамид N-H протонлари уч синглет кўринишида 11,74 м.у. (Н5), 10,48 м.у. (Н6) ва 8,62 м.у. (Н7) соҳаларда бўлади.

4-[2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил]-1-[4-гидроксибензоил]-тиосемикарбазид (27)нинг <sup>1</sup>H ЯМР спектрлари таҳлили углевод қисмининг протон сигналлари кутилган соҳада, орто- ва мета ароматок халқа протонлари эса 6.80 ва 7,72 м.у. соҳаларда икки дублет кўринишида бўлиши кўрсатиб берилди.

Шундай қилиб, о-ва п-гидроксибензой кислота гидразидлари асосида истиқболли биологик фаол углеводсақловчи тиосемикарбазид ҳосилалари олинди ва уларнинг тузилиши ИҚ-, <sup>1</sup>H ЯМР спектрлари ёрдамида аниқланди.

**Глюкоза ва баъзи алкалоидлар асосида дитиоуретанлар синтези ва тузилиши.** Диотиокарбаматлар орасида дитиокарбамин кислоталари (дитиоуретанлар) асосий ўрин эгаллайди. Дитиоуретанлар молекуласига углеводсақловчи фрагментларнинг киритилиши сувда эрувчи кам захарли турли биологик фаолликка эга янги бирикмалар олишга сабаб бўлади.



N-алкалоид дитиокарбамин кислотасининг углевод сақловчи эфирлари (31-33) синтези глюкоза ва баъзи алкалоидлар асосида бир босқичда цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидларининг олтингугуртуглород билан хлороформ муҳитида триэтиламин иштирокида, триэтиламмоний N-алкалоиддитиокарбамат ҳосил бўлиб (28-30), уни алкиллаш натижасида сўнги

маҳсулот 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромид (4) – дитиоуретанларга (31-33) олиб келади. Синтез оралик маҳсулот дитиокарбаматнинг триэтиламмонийли тузини (28-30) ажратиб олмасдан олиб борилади.

<sup>1</sup>H ЯМР спектрида N-алкалоиддитиокарбамин кислотаси 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил) эфирларининг (31-33) аномер протонлари дублет кўринишида 5,70-5,88 м.у. соҳада 8,2-8,8 Гц спин-спин константаси таъсирида кўринади. Аномер протоннинг J<sub>1,2</sub> дитиоуретанлар (31-33) учун гликозид марказидаги β-конфигурация агликони билан тасдиқланади.

Шундай қилиб, углеродолдингугуртини цитизин, L-эфедрин, ва D-псевдоэфедрин алкалоидларининг триэтиламин иштирокида таъсирланиши натижасида дитиокарбаматларнинг триэтиламмонийли тузлари олинди. Уларни 1-дезоксид 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромид билан таъсирланиши дитиоуретанларнинг ҳосил бўлишини таъминлайди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Айрим синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги**» мавзуида бўлиб, бир қатор синтез қилинган бирикмалар ичида юқори самарадор препаратларнинг борлигини аниқлаш мақсадида уларнинг биологик фаолликлари текширилди.

N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)цитизин (5) ва N-(2,3,4,-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)цитизин И. Е. Букетов номидаги ҚарДУ ботаника боғида етиштирилаётган олма дарахтларидаги зараркунандаларга қарши инсектицид хоссалари текширилди. Текширишлардан шу маълум бўлдики, N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)цитизин (5) ва N-(2,3,4,-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)цитизин барча заракунандаларга қарши яққол фаолликка эга бўлиб, бу фаоллик эталон препаратидан (суми-альфа) анча юқори фаоллигини кўрсатди.

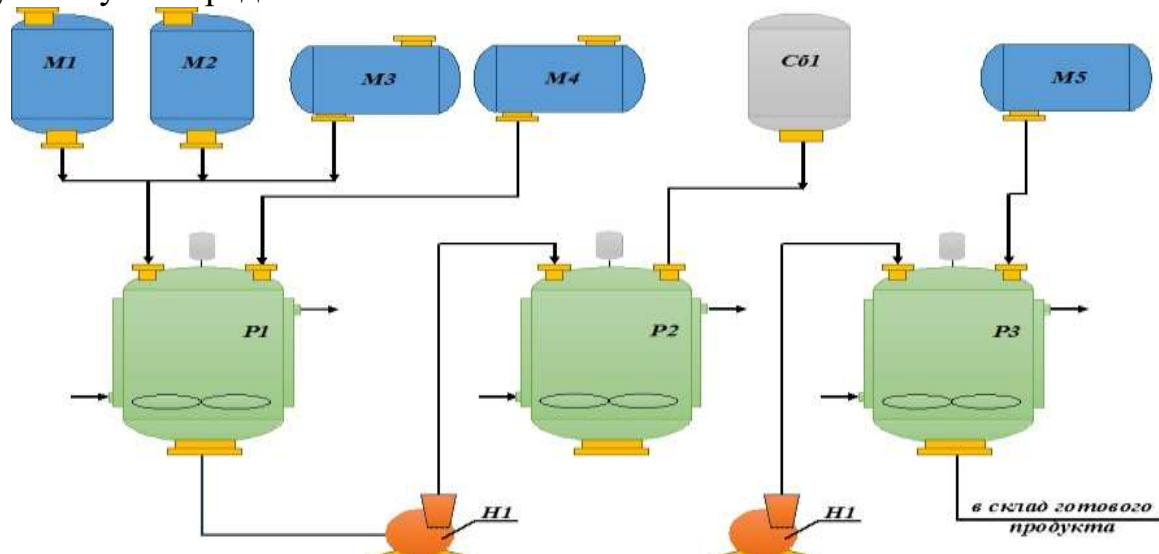
Алматы шаҳридаги ўсимликларни ҳимоя қилиш илмий текшириш институт лабораториясида N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-N-цитизинилтиомочевина (19) ва N-цитизинодитиокарбамин кислотасининг 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил) эфирининг (31) фунгицид фаоллигига текширилди. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида (19) ва (31) бирикмалар *in vitro* текширишда фитопатоген *Fusarium oxysporum* замбуруғларига қарши юқори фунгицидлик фаоллигини (ўсишни тўхтатиши мос равишда 75-79 ва 89-93%) намоён қилди. (31) бирикма ҳам *Botrytis cinerea* вариантыга (ўсишни тўхтатиш 81-83%) юқори фунгицидлик фаолликни кўрсатди.

N-(β-D-глюкопиранозил)цитизин (1) (Чимкент ш.) ЖКДТАнинг фармакология кафедрасида гепатопротекторлик фаоллиги аниқланди. Текширилаётган бирикмаларни тўртхлор углерод билан чақирилган кескин захарли гепатитни даволовчи хусусияти ўрганилди. Турли генезли гепатитларнинг гепатопротекторлик хоссаларини аниқлаш мақсадида гепатопротекторли хоссаси аниқланган янги N-β-D-глюкопиранозилцитизин (1) бирикмасини комплекс ҳолда ўрганиш талаб қилинади.

N-Цитизин- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (1)нинг цитизин алкалоиди билан заҳарлилигини солиштириш мақсадида уларни цитозаҳарли фаолияти *in vitro* маданийлаштирилган *Artemia salina* денгиз қисқичбақасимонларининг қуртларига нисбатан ўрганилди. Натижалар шуни кўрсатдики, N-Цитизин- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (1) *Artemia salina* денгиз қисқичбақасимонларининг қуртларига нисбатан кучсиз цитозаҳарлик фаоллигига эга бўлиб, уни ўртача фаолликка эга бўлган цитизин алкалоиди билан солиштирилганда 2 баробар кам цитозаҳарлиликка эга эканлиги аниқланди.

2-амино-5-бромпиридин (16) бирикманинг антиоксидантлик фаолияти Қозоғистон Давлат тиббиёт академиясида (Остана ш.) *in vitro* тажрибаларида синалаётган модда липидларининг умумий оксидланиш даражаси (ПОЛ) комплекс оксидланиш усулида аниқланди. Синов натижалари аминогликозид ҳосиласи 2-амино-5-бромпиридин (16) антиоксидантлик фаоллигига (АОА =  $10,62 \pm 1,4$  %) эга эканлигини кўрсатди. N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (16) ва 4-[2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил]-1-[2-гидроксибензоил]тиосемикарбазид (26) бирикмаларининг антимиқроб фаоллиги «Фитохимия» илмий-ишлаб чиқариш марказида НПЦ (МНПХ) (Қарагандаш.) текширилди. Биоскрининг натижаларига кўра N-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -D-глюкопиранозиламин (16) ва 4-[2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил]-1-[2-гидроксибензоил]тиосемикарбазид (26) (*Bacillus subtilis*) штаммига грамммузбат, (*Escherichia coli*) штаммига ва (*Candida albicans*) ачитқи замбурига граммманфий таъсир этар экан.

Диссертациянинг бешинчи боби «N- $\beta$ -D-глюкопиранозилцитизин субстанциясини ишлаб чиқариш учун таклиф қилинган технологик схемаси» келтирилган бўлиб синтез қилинган N- $\beta$ -D-глюкопиранозилцитизин (1) тиббиёт амалиётида тамакига қарши препарат сифатида кенг тавсия қилиш мумкин, чунки чекишга қаршиқўлланилаётган препаратлар «Табекс», «Лобесил» таркибига кирувчи цитизин алакалоиди ўрнига унинг гликозидини кириши нафақат уларнинг заҳарлилигини балки гликозиднинг секин-аста гидролизга учраши натижасида унинг таъсир кучини узайтиради.





М1-Глюкоза учун сиғим; М2-Цитизин учун сиғим; М3-Этил спирти учун сиғим; М4-Сирка кислотаси учун сиғим; М5-Эфир учун сиғим; Р1-Реактор; Р2-Хайдовчи аппарат; Р3-Қайта кристаллаш реактори; СБ1-Эритувчини йиғадиган ҳажм; Н1-Насос

### **Расм 3. N-β-D- глюкопиранозилцитизин субстанциясининг ишлаб чиқиш технологик схемаси**

**N-β-D-глюкопиранозилцитизиннинг (1) олиниши.** Реакторга 1,5 л абсолют спиртга солинган 0,18 кг (1 мол) глюкоза ва 0,19 кг (1 мол) цитизин аралашмаси солинади ва 1 мл сирка кислотаси қўшилади. Реакцион аралашмани 5 соат давомида 65-70°C қиздирилади. Реакцион аралашмадан эритувчи – спирт ҳайдалади. Кутилган маҳсулот эксикатордаги P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> устида 3 кун давомида қуритилгандан сўнг ацетонитрилда кристалланади. Маҳсулотнинг чиқими 0,316 г (90%), суюқланиш ҳарорати 183-184 °С. N-β-D-глюкопиранозилцитизин субстанцияси ҳавончада майдаланиб диаметри 0.2 мм элакдан эланади.

N-β-D- глюкопиранозилцитизин субстанцияси ОСТ 64-2-71-80 БВ-100-9-ОС-1 бўйича жойланади. Бирламчи транспорт идишларини ва маҳсулотни жойлаш, бирламчи идишлар маркировкаси ОСТ 64-034-87 ва ГОСТ 17768-80 талабларига биноан бажарилади.

## **ХУЛОСАЛАР**

1.Маҳаллий хом-ашё: маккажўхори сўтаси, ғўзапоя, узум новдаси, дармана ва кўкноридан моносахаридларни олиш усуллари ишлаб чиқилди ва такомиллаштирилди. Полисахаридлар гидролизини, ҳароратга, эритмадаги полисахариднинг концентрациясига, кислотанинг табиатига ва концентрациясига боғлиқлик қонуниятларининг кинетикаси аниқланди. Реакция давомида сирка кислотасининг қатнашиши оралиқ маҳсулотларнинг ҳосил бўлиш жараёнининг секинрок кетишини кўрсатди.

2.Ксилит олиш мақсадида ксилозани водород билан тўйинтирилди ва ферромолибден ва ферротитан билан модификацияланган, ниҳоятда фаол кобальтли қотишмалар ва катализаторларнинг тузилиши ўрганилди. Ксилозанинг гидрогенолиз жараёнининг оптимал шароити аниқланди ва катализаторнинг оптимал таркиби Cu-Al-ФТi=45%-50%-5% таклиф қилинди.

3.Моносахаридларни (D - глюкоза ва D - ксилоза) цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидлар билан таъсирланиши тадқиқ қилинди, натижада мос равишда N-глюкозиламинлар ва N- ксилозиламинлар олинди ва тавсифланди. N-гликозидлар қарши синтез усули билан, яъни юқорида кўрсатилган алкалоидларни тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромид билан алкиллаб, сўнг натрий метилат таъсирида 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил) аминлар олинди.

4.Илк бор тетраацетилглюкопиранозилизоцианатни цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоидлари билан таъсирланиш реакцияси ўрганилди ва уларнинг тиомочевинали ҳосилалари олинди. ИҚ-, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия ва рентгенструктура таҳлил ёрдамида уларнинг тузилиши аниқланди.

5.Алкалоидлардан цитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедринларни, триэтиламин иштирокида углеводолтингугурт билан таъсирида қанд сақловчи N-алкалоиддитиокарбамин кислоталар эфирининг синтези амалга оширилди ва уларни 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-о-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромид билан алкиллаб дитиоуретанлар олинди.

6.о-ва п-гидроксibenзой кислота гидразидлари асосида истиқболли бўлган биологик фаол углевод сақловчи тиосемикарбозид ҳосилалари олинди ва уларнинг тузилиши ИҚ-, <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопия усулларида аниқланди.

7.Изланишлар давомида 33 та янги гликозидсақловчицитизин, L-эфедрин ва D-псевдоэфедрин алкалоид ҳосилалари ва бир нечта гетероциклик аминлар синтези амалга оширилди. Олинган бирикмалар замонавий физик-кимёвий усулларда таҳлил қилинди.

8.Синтез қилинган бирикмалар орасида инсектицид, фунгицид, гепатопротекторлик, микробга қарши ва бошқа фаолликларга эга бўлган бирикмалар аниқланди. Уларнинг баъзиларини инсектицид, афицид, бактерияларга қарши ва оксидантларга қарши фаолликлари бўйича чуқур биологик изланишлар олиб бориш кераклиги тавсия этилди.

9.Изланишларнатижасида N-β- D- глюкопиранозилситизин субстанциясини олишнинг технологик схемаси яратилди. Технологик регламент ҳамда тегишли мёрий хужжатлар ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Т.08.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

---

**ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА И УГЛЕХИМИИ  
КАЗАХСТАНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ**

**ЕРМУХАНБЕТОВА РОЗА АБДУМУСАЕВНА**

**СИНТЕЗ ПРОДУКТОВ СОЧЕТАНИЯ МОНОСАХАРИДОВ С  
НЕКОТОРЫМИ АМИНАМИ И АЛКАЛОИДАМИ ИХ  
СВОЙСТВА**

02.00.14 – Технология органических веществ и материалов на их основе  
(химические науки)

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Ташкент-2016год**

Докторская диссертация выполнена в лаборатории синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углехимии иКазахстанскийуниверситет Дружбы народов

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу [www.tkti.uz](http://www.tkti.uz) и информационно-образовательном портале ZIYONET по адресу [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)

<b>Научные консультанты:</b>	<b>Газалиев Арстан Мавленович</b> доктор химических наук, профессор академик Академи Наук Республики Казакстан
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Зайнутдинов Умаржон Насрутдинович</b> докторхимических наук, профессор <b>Туртабаев Сарсенбек Койшабаевич</b> доктортехнических наук, профессор, (Республика Казахстан) <b>Махсумова Ойгура Сиддиковна</b> доктор химических наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Институт общей и неорганической химии</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016г. в «\_\_» часов на заседании научного совета 16.17.2013Т.08.01 при Ташкентском химико-технологическом институте по адресу: 100011, г.Ташкент, Шайхонтахурский район, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871)244-79-20; факс: (99871)244-79-17;e-mail: [tkti@mail.uz](mailto:tkti@mail.uz).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре (ИРЦ) Ташкентского химико-технологического института за № \_\_, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (10011, г.Ташкент, Шайхонтахурский район, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871)244-79-20.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года  
(протокол рассылки № \_\_ от \_\_\_\_\_ 2016г.)

**С.М.Туробжонов**  
Председатель научного совета по присуждению  
ученой степени доктора наук д.т.н., профессор

**А.С.Ибодуллаев**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученой степени доктора наук д.т.н., профессор

**А.Икрамов**  
Председатель научного семинара при научном совете по  
присуждению ученой степени доктора наук д.т.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мире одной из актуальных проблем современной химической науки является поиск направленного рационального использования природных ресурсов и создание на их основе практически полезных новых материалов и технологий.

При этом особое внимание уделяется проблеме локализации, создания и внедрения в производство новых биологически активных соединений, используемых в различных отраслях экономики, что приводит к импортозамещению и экономии валютных средств. Наряду с увеличением объема производства химических продуктов поставлена важная задача дальнейшего расширения их ассортиментов и повышения качества.

Решающая роль в этом принадлежит целенаправленным поискам новых ценных веществ, более эффективных методов и процессов синтеза и разделения продуктов путем коренного усовершенствования существующих производств.

Разработка новой технологии все более базируется на ее научном обосновании, включающем знание механизма и физико-химических закономерностей процесса. Большие резервы в повышении эффективности производства имеются в области усовершенствования действующих предприятий путем выбора оптимальных параметров процесса, модернизации технологических схем и оборудования, квалифицированного использования побочных продуктов и отходов производства. В условиях проводящихся в Республике Казахстан экономических реформ, совокупность всех этих факторов приобретает особое значение для дальнейшего развития промышленности органического синтеза.

Отмеченное в полной мере можно отнести к углеводам и алкалоидам, являющимся основными представителями природных соединений. Одним из перспективных направлений их практического применения является изучение их в качестве исходных объектов для получения новых биологически активных соединений.

Химическая модификация структуры углеводов и алкалоидов обладает большими и все еще полностью не раскрытыми потенциальными перспективами. Модифицированные производные моносахаридов представляют большой научный и практический интерес, поскольку многие из них обладают ярко выраженной биологической активностью широкого спектра действия. Целый ряд производных моносахаридов находят широкое применение в медицине, например, в качестве эффективных противораковых и противовирусных препаратов. Немаловажно при этом то, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных веществ зачастую приводит к увеличению растворимости в воде и снижению их токсичности. Все это определяет интерес к синтетической химии модификации моносахаридов. Следует также отметить, что получение соединений, сочетающих в себя одновременно углеводную часть и алкалоидные фраг-

менты, открывают новые направления в промышленности органического синтеза.

На основе проведенных работ по получению биологически активных веществ будут созданы условия синтеза с различными функциональными группами, проявляющими широкий спектр биологического действия.

Всвязи с этим, создание научных основ получения биологически активных веществ путем модификации моносахаридов и решение проблем, связанных с синтезом биологически активных веществ на их основе, являются актуальными задачами, представляющими как теоретическое, так и практическое значение.

Диссертационное исследование в определённой степени будет способствовать решению задач, намеченных в постановлении Президента Республики Казахстан РК № 00512 «Разумное использование природных ресурсов, переработка сырья и продуктов» (2005-2015 годы).

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Казахстан.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития Министерства Образования и Науки Республики Казахстан: №0195 РК 00512-«Создание фундаментальных основ стратегии модификации алколоидов с целью получения на их основе новых физиологически активных веществ и установления взаимосвязи «структура-активность» (2010-2015 годы).

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** В ведущих научно-исследовательских центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Tokyo National University (Япония), Chicago University (США), Институте органической химии, Исследовательском институте химического разнообразия АО «ИнтерБиоСкрин», Институте органической химии им. Д.Н. Зеленского, Сыктыв-карском институте физиологии, Петроза-водском университете (Россия), Институте химии растительных веществ, Институте биоорганической химии (Узбекистан), Институте биоорганической химии и нефтехимии, Киевском национальном университете (Украина), Польском университете (Польша), ENSICAEN университете (Франция), Генуи университете (Италия) ведутся научные исследования по химической модификации структуры углеводов и алкалоидов.

В том числе в результате модификации моносахаридов: разработаны противовирусные прививочные вещества (Институт органической химии, АО «ИнтерБиоСкрин»); синтезированы противотуберкулезные вещества (Tokyo National University); получены и внедрены вещества с химиотерапевтическими свойствами (ENSICAEN университет); получены биостимуляторы и внедрены в сельское хозяйство (Институт биоорганической химии); синтезированы иммуномоделирующие вещества и рекомендованы для применения фармацевтической промышленности (Институт физиологии растений); получены и внедрены вещества с гипохолестеринемическими,

гипогликемическими и антикоагулянтными (Институт органической химии им. Д.Н. Зеленского, Сыктывкарский институт физиологии, Петроза-водский университет, Институт химии растительных веществ) свойствами.

В настоящее время ведутся научно-исследовательские работы по перспективным направлениям модификации структуры углеводов и алкалоидов, совершенствовании способов получения моносахаридов, определении реакционной способности и биологической активности моносахаридов, получению биологически активных веществ, сочетающих в своей структуре одновременно углеводные и алкалоидные фрагменты и имеющие специфические свойства.

**Степень изученности проблемы.** Сведения по химической трансформации алкалоидов и изучению их свойств в разное время освещены в работах Орехова А.П., Генри Т.А., Cooper D.B., Садыкова А.С., Журинова М.Ж., Газалиева А.М., Асланова Х.А., Далимова Д.Н., Шакирова Р.Ш., Зайнутдинова У.Н., Рахманбердиевой Р.К., Махсумовой О.С., Туртабаева С.К. и др.

Другим направлением в синтезе биологически активных веществ является целенаправленная химическая модификация моносахаридов. Полигидроксильные природные соединения, молекулы которых имеют несколько реакционных центров, привлекают внимание исследователей своеобразием химических и фармакологических свойств. В развитие химии углеводов огромный вклад внесли отечественные и зарубежные ученые: Fischer E., Кочетков Н.К., Садыков А.С., Юнусов С.Ю., Степаненко Б.Н., Capon V., Ташпулатов А.А., Сыров В.Н., Филипов М.П., Шашков А.С., Лихошерстов Л.М., Isbell H.S., Inch T.D., Angyal S.J. и многие другие.

Вместе с тем, возможности химической модификации алкалоидов и моносахаридов еще далеко не исчерпаны, имеют широкие перспективы в плане синтеза на их основе новых биологически активных веществ.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ института и высшего учебного заведения.** Диссертационное исследование выполнялось в рамках плана научно-исследовательских работ Института органического синтеза и углехимии и Казахстанского университета Дружбы народов №0195 РК 00512 «Создание фундаментальных основ стратегии модификации алкалоидов с целью получения на их основе новых физиологически активных веществ и установления взаимосвязи «структура-активность» и №0197 РК 00815 «Разработка научных основ модификации продуктов переработки для ацетиленовых углеводородов и их производных с целью создания эффективных биологически активных веществ направленного действия» (2010-2015 годы).

**Цель исследования.** Определение реакции сочетания моносахаридов с некоторыми аминами и алкалоидами и создание технологии получения биологически активных веществ, сочетающих в себе одновременно углеводную часть, аминные и алкалоидные фрагменты.

В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи исследования**:

установление кинетической закономерности гидролиза полисахаридов в зависимости от температуры, концентрации полисахарида в растворе, природы и концентрации кислоты;

исследование взаимодействия моносахаридов (D-глюкозы, D-галактозы и D-ксилозы) с аминами и алкалоидами (цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин), в результате получить и охарактеризовать соответствующие N-глюкозиламины и N-ксилозиламины;

определение реакции взаимодействия тетраацетилгликопиранозилизотиоцианата с алкалоидами цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин и установление строения синтезированных тиомочевинных производных;

синтез углеводсодержащего эфира N-алкалоиддитиокарбаминовых кислот взаимодействием алкалоидов цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин с сероуглеродом в присутствии триэтиламина и дальнейшее алкилирование 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромидом и получение дитиоуретанов;

разработка технологии получения биологически активных веществ, сочетающих в себе одновременно углеводную часть и аминные, и алкалоидные фрагменты на базе местного растительного сырья.

**Объектами исследования** являются моносахариды (глюкоза, галактоза, ксилоза) и некоторые амины, и алкалоиды (цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин).

**Предмет исследования**: продукты сочетания моносахаридов с алкалоидами и их производные.

**Методы исследований**. При выполнении диссертационной работы использованы методы по установлению структуры и состав синтезированных соединений: ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ и элементный анализ.

**Научная новизна** исследования заключается в следующем:

установлены кинетические закономерности гидролиза полисахаридов в зависимости от температуры, концентрации полисахарида в растворе, природы и концентрации кислоты;

получены N-гликозидные и N-ксилозидные производные на основе некоторых алкалоидов и установлены их строение;

установлена реакция взаимодействия тетраацетилгликопиранозилизотиоцианата с алкалоидами цитизином, L-эфедрином и D-псевдоэфедрином и получены их тиомочевинные производные;

получены дитиоуретаны с взаимодействием алкалоидов цитизина и углеводсодержащего эфира N-алкалоиддитиокарбаминовых кислот, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина с сероуглеродом в присутствии триэтиламина и произведено алкилирование 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромидом;



получены новые полифункциональные, в том числе серо- и галогенсодержащие производные N-аминогликозидов на основе различных первичных аминов алифатического, ароматического и гетероциклического рядов, установлено образование возможных аномерных форм;

разработаны технологические параметры синтеза биологически активных веществ, сочетающие в себе одновременно углеводную часть и аминные, и алкалоидные фрагменты из растительного сырья и установлена область их применения.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: разработаны кинетические закономерности гидролиза полисахаридов в зависимости от температуры, концентрации полисахарида в растворе, природы и концентрации кислоты;

определен качественный и количественный состав N-глюкозиламинов и N-ксилозиламинов;

установлены реакционная способность и биологическая активность новых синтезированных соединений.

разработана технология получения биологически активных веществ, сочетающих в себе одновременно углеводную часть, аминные и алкалоидные фрагменты на базе местного растительного сырья.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается тем, что при идентификации полученных соединений были использованы современные методы ИК-, УФ-, ЯМР-, масс-спектропии, ТСХ, ГЖХ и рентгеноструктурного анализа, статическую обработку экспериментальных данных проводили при помощи критерия Стьюдента с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая значимость диссертации состоит в том, что получены моносахариды из нового вида растительного сырья – дешевого и доступного дармина и мака, являющихся отходами сельского хозяйства, ресурсы которых в южных регионах Казахстана значительны и ежегодно возобновляются. Осуществлен синтез и установлено строение 33 новых производных гликозидов, представляющих интерес в качестве объектов для изучения, как решения теоретических вопросов органической химии, так и для исследования связи «структура-биоактивность».

Практическая значимость работы состоит: выявлены свойства соединений с выраженной инсектицидной, афицидной, фунгицидной, гепатопротекторной и антиоксидантной активностями; разработана и внедрена технология получения потенциально биологически активных углеводсодержащих производных алкалоидов и аминов.

**Внедрение результатов исследования.** Разработанные технологии получения N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)цитизина, N-(2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопиранозил)цитизин, N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-N'-цитизинилтиомочевины, N-(2,3,4,6-тетра-О-

ацетил-β-D-глюкопиранозиловый) эфира N-цитизинодитиокарбаминовой кислоты, N-цитизино-β-D-глюкопиранозиламина, N-(5-бромпиридинил-2)-β-D-глюкопиранозиламина внедрены в Международном научно-производственном холдинге «Фитохимия» (Акт №023 от 18.05.2015г.), Научно-производственном объединении «Ана-жер» (Акт от 15.10 2015г.) и Государственном предприятии «Защиты растений РК» (Акт № 147-08 от 15.04. 2015г.). Экономический эффект от применения составляет более 120 тыс.тенге за килограмм продукции (≈ 400\$ США)(№05/976 от 11.11.2015г.)

**Апробация работы.** Основные положения диссертации обсуждены на различных научных и научно-практических конференциях: конференции молодых ученых ИХРВ, посвященной памяти академика Юнусова С.Ю. (Ташкент, 2004); Международной научно-практической конференции «Состояние и перспективные направления развития углехимии» (Караганда, 2004); Международной научно-практической конференции «Теоретическая и экспериментальная химия» (Караганда, 2004), Международной научно-практической конференции «Физико-химические процессы в газовой и жидких средах» (Караганда, 2005); Международной научно-практической конференции «Академик Е.А.Букетов – ученый, педагог, мыслитель» (Караганда, 2005); VIII молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005); IV Всероссийской научно-практической конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы органического синтеза, электрохимии и катализа» (Караганда, 2006); Международной конференции по химической технологии ХТ'07 (Москва, 2007); научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2010).

**Опубликованность результатов.** Основные результаты диссертационной работы отражены в 15 статьях, из них 4 в зарубежных журналах, а также в 16 тезисах, докладах международных и республиканских научных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена в 199 страницах компьютерного текста, включает 28 рисунков и 26 таблиц. Состоит из введения и 5 глав, заключения, списка использованной литературы и приложения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи, обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации, степень изученности проблемы, научная новизна и практическая значимость работы, достоверность проведенных исследований и их применение, а также основные положения, вносимых на защиту.

В первой главе «**Методы получения и свойств некоторых полисахаридов и химическая модификация их некоторыми**

**алколоидами и их продуктами»** представлены литературные данные по химической модификации глюкозы и ксилозы. Рассмотрены способы получения и свойства серосодержащих производных алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина, в частности, тиомочевинных и дитиокарбаминовых производных. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности поиска биологически активных веществ среди продуктов, сочетающих в себе одновременно углеводную часть и алкалоидные фрагменты.

Во второй главе диссертации **«Синтез, химические превращения и свойства некоторых полиолов»** показано, что сырьевой базой производства некоторых моносахаридов (глюкозы, ксилозы и др.) являются растительные отходы сельского хозяйства (кукурузная кочерыжка, подсолнечная лузга, хлопковая шелуха, солома и т.п.).

С целью изучения возможности расширения ассортимента растительного сырья и влияния почвенно-климатических условий исследованы процессы гидролиза полисахаридов кукурузных кочерыжек, ствола хлопчатника, виноградной лозы, дармины и мака, которые широко распространены в Центральной Азии и имеют значительные ежегодно возобновляемые ресурсы.

Показано, что для удаления нежелательных примесей измельченное растительное сырье обрабатывали 10%-ным раствором  $H_2SO_4$  в течение 2-х часов при соотношении исходное сырье:растворитель = 1:10. Неполный гидролиз проводили 2%-ным раствором  $H_2SO_4$  при температуре  $110^\circ C$  в течение 3-х часов. В случае использования в качестве растительного сырья отходов дармины и мака гидролиз проводили сначала 2%-ным раствором  $HCl$  в течение 3-х часов, а затем 80%-ным раствором  $H_2SO_4$  в течение 2-х часов. В полученных гидролизатах редуцирующие вещества при использовании кукурузных кочерыжек, ствола хлопчатника и виноградной лозы, определяли методом Бертрана, а в случаях применения отходов дармины и мака-методом Макэна-Шоорля. Индивидуальные моносахариды в гидролизатах анализировали бумажной хроматографией с использованием бумаги FiltrakFN-3, 11 и 14 в системах растворителей бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5). Вещества обнаруживали опрыскиванием сначала первым проявителем  $K_2SO_4$ , затем смесью бензидина, ацетона и соляной кислоты в соотношении 10:2:1.

Результаты анализа показали, что почвенно-климатические условия и сорт кукурузных кочерыжек, ствола хлопчатника и виноградной лозы незначительно влияют на состав полученных гидролизатов. Содержание моносахаридов в гидролизате приведено в табл. 1. Данные свидетельствуют о пригодности выбранных видов растительного сырья для получения моносахаридов.

Известно, что в составе кукурузной кочерыжки содержится больше легкогидролизуемых и меньше трудногидролизуемых полисахаридов. В химическом составе ствола хлопчатника, наоборот, полисахариды

растительной ткани ствола хлопчатника относятся к трудногидролизуемым. Поэтому большую часть варки сырья проводили при жестком режиме.

Таблица 1

## Содержание моносахаридов в ксилозном гидролизате

Сырье	Выход РВ в % от сухого сырья	Содержание моносахаридов в гидролизате, г на 100 г				
		ксилоза	арабиноза	галактоза	глюкоза	манноза
кукурузные кочерыжки	38,0	73,0	6,0	3,1	6,8	-
ствола хлопчатника	20,1	57,8	7,2	3,3	5,2	-
виноградная лоза	29,4	57,0	8,1	3,7	6,5	-
дармина	39,8	12,7	2,2	2,0	32,7	2,5
мак	36,3	6,7	5,5	3,2	25,2	1,0

Жесткая варка характеризуется повышением температуры, концентрации кислоты выше пределов, рекомендуемых условиями построения оптимального режима гидролиза. При жестком режиме происходит значительный расход сахаров, глубина гидролиза (даже прогидролизовавшихся полисахаридов сырья) в этом случае выше, а остаточное содержание полисахаридов в лигнине понижено.

С целью установления оптимального условия протекания гидролиза полисахарида были установлены соответствие между концентрацией кислоты, температурой, продолжительностью процесса и выдержаны в дальнейшем параметры разработанного оптимального режима гидролиза.

Целью настоящих исследований явилось изучение каталитической активности сплавных кобальтовых (50% Al) катализаторов с добавками ферросплавов - ферромolibдена (ФМо), ферротитана (ФТi) феррохрома (ФХ) и ферросиликохрома (ФСХ) в реакции жидкофазной гидрогенизации ксилозы. Полученные нами результаты гидрирования ксилозы в присутствии разработанных катализаторов представлены в табл. 2.

Таблица 2

## Влияние добавки легирующих металлов на активность скелетного (70% Al) кобальта\*

Добавки металла, %	Выход ксилита (%) во времени (мин)			W·10 <sup>2</sup> моль/г-кт·час
	30	60	90	
Co-Al-ФТi (ФТi -5,0 %)	51,37	73,2	96,6	4,07
Co-Al-ФМо (ФМо-5,0 %)	27,72	37,4	56,54	2,97
Co-Al-ФХ (ФХ-7,0 %)	31,79	43,67	56,27	2,673
Co-Al-ФСХ (ФСХ-7,0 %)	39,05	44,34	49,2	2,937
Co-Al-5%Fe- Cr	35,97	39,94	45,02	2,838

Условия: 200 см 10%-ного водного раствора ксилозы: 2,0 г катализатора, 100<sup>0</sup>С, 5 МПа

Наибольшую активность проявляют скелетные кобальтовые катализаторы из сплавов 5,0% ФТi. По активности, по отношению к реакции восстановления ксилозы, разработанные катализаторы располагаются в следующий ряд:

Co-Al-ФТi > Co-Al-ФМо > Co-Al-ФХ > Co-Al-ФСХ > Co-Al-5%Fe-Cr.

Определены оптимальные условия процесса гидрогенолиза ксилозы и предложен оптимальный состав катализатора : Cu-Al-FTi = 45%-50%- 5 %.

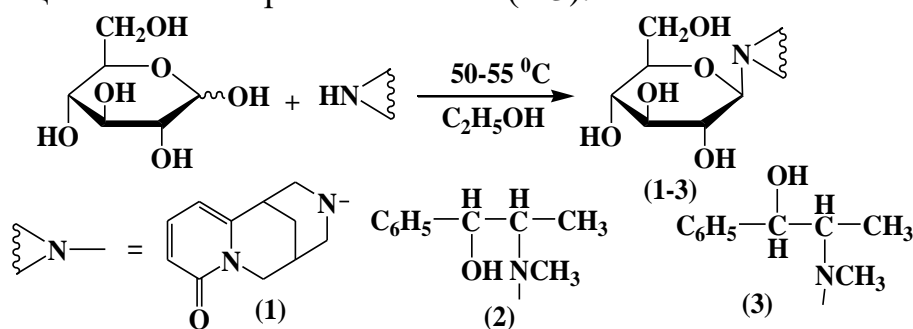
В третьей главе «Синтез и строение продуктов сочетания моносахаридов с некоторыми алкалоидами» показано, что N-Гликозиламины (N-гликозиды) представляют собой группу соединений, имеющих исключительно важное биологическое значение (нуклеотиды, нуклеозиды и др.), а также как потенциальные лекарственные вещества. Последнее обусловлено тем, что введение сахарного остатка в молекулу не только увеличивает растворимость, но и, как известно, в некоторых случаях изменяет биологическое действие. N-гликозилирование аминоксоединений рассматривается как новый подход к созданию эффективных биологически активных препаратов целенаправленного действия за счет активного транспорта углеводных фрагментов.

С целью синтеза потенциально биологически активных соединений и повышения растворимости производных алкалоидов в качестве заместителя при азоте были использованы промышленно доступные D-глюкоза и D-ксилоза.

Скорость реакций, протекающих у гликозидного центра углеводов, пред-почтительность направления и механизмы химических процессов в значительной мере контролируются структурой и конформацией исходной молекулы углевода. Следует при этом отметить, что большинство этих реакций весьма специфичны, протекают только у гликозидного центра углеводов и имеют мало общего даже с реакциями ближайших аналогов.

N-Гликозиламины по данным компьютерного биопрогнозирования должны обладать антитабачной, антивирусной (анти-ВИЧ, антигриппозной), противоопухолевой, антипсориазной, антибактериальной, антифунгальной, антималярийной и др. видами биологической активности (табл. 3).

Синтез N-гликозиламинов осуществили по методике В.Сорокина прямой конденсацией аминов с моносахаридами в спиртовом растворе. Конденсацией D-глюкозы с алкалоидами цитизин, L-эфедрин, D-псевдоэфедрин в незначительном количестве абсолютного этилового спирта и в присутствии каталитического количества уксусной кислоты получены соответствующие 1-глюкопиранозиламины (1-3).

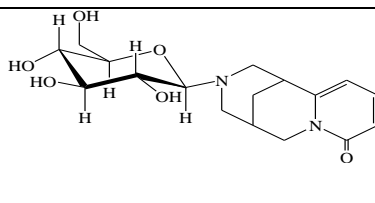
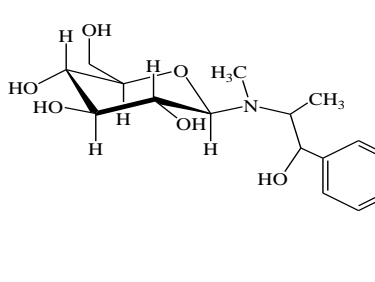
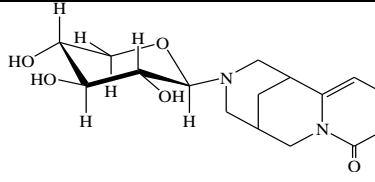
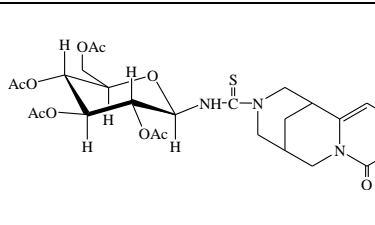
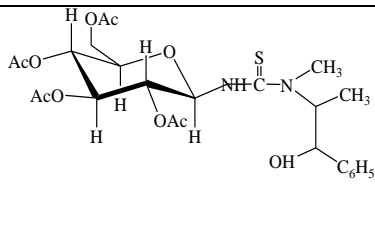
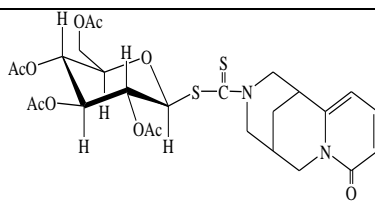


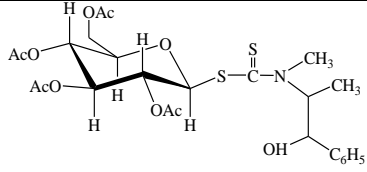
В ИК-спектрах N-гликозиламинов (1-3) присутствует широкая интенсивная полоса в области 3405 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям вторичных гидроксильных групп (ОН) углевода. Наличие

нескольких пиков в области 1010-1080 см<sup>-1</sup> свидетельствует о пиразной форме

Таблица 3

**Результаты компьютерного биопрогнозирования для углеводсодержащих производных алкалоидов (химическая структура и прогнозируемый с Pa>70% спектр биологической активности)**

№	структурная формула	вид активности	вероятность наличия активности Pa, %	вероятность отсутствия активности Pi, %
1.		анти табачный ингибитор аденилатциклазы анти вирусный противоопухолевый эффект	74,1 74,6 71,6 74,6	0,4 1,3 2,6 1,3
2.		противоопухолевый эффект дерматологический эффект анти псориазный эффект антибактериальный эффект анти вирусный эффект анти вирусный эффект	79,0 73,7 73,7 72,9 73,7 72,9	0,7 1,1 1,1 0,7 0,7 0,7
3.		анти табачный дыхательный или респираторный аналептик	77,1 71,0	0,4 0,6
4.		гомеостатический эффект нейропротектор гепатопротектор антиинфекционный эффект антималерийный эффект аллергический эффект	79,3 79,3 79,3 79,3 79,3	0,8 0,8 0,8 0,8 0,8
5.		ингибитор β-глюкозидазы	75,2	0,4
6.		лечение аутоиммунного нарушения лечение ревматического артрита анти табачный	89,1 77,9 70,1	0,7 0,3 0,5

7.		лечение аутоиммунного нарушения	88,2	0,7
		лечение ревматического артрита	80,5	0,2

гликозидного остатка. Полосы поглощения синтезированных гликозидов (1-3) в области около  $891\text{ см}^{-1}$  свидетельствуют о  $\beta$ -конформации у аномерного центра. Литературные данные свидетельствуют, что для пиранозидов с помощью ИК-спектроскопии можно различить экваториальное и аксиальное положения атома водорода у C1 альдопираноза.

Экваториальное положение связи C1-H обуславливает пик в области  $844\pm 8\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания), а аксиальное положение этой связи -  $891\pm 7\text{ см}^{-1}$ . Исследование спектров производных гликозидов (1-3) показало отсутствие полос поглощения в области около  $844\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о  $\beta$ -конформации пиранозного цикла синтезированных соединений.

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре гликозида (1) сигналы метиновых протонов H-1,2,3,4,5 проявляются в области 3,86-5,72 м.д. Дублет в области 5,02 м.д. принадлежит аномерному протону с константой спин-спиновых взаимодействий  $\sim 8,8\text{ Гц}$ .

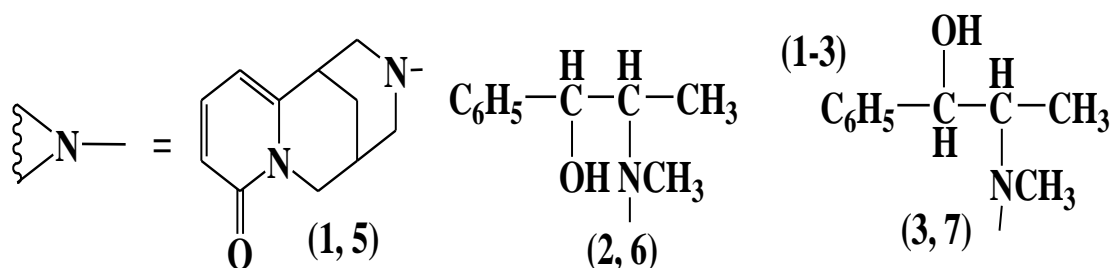
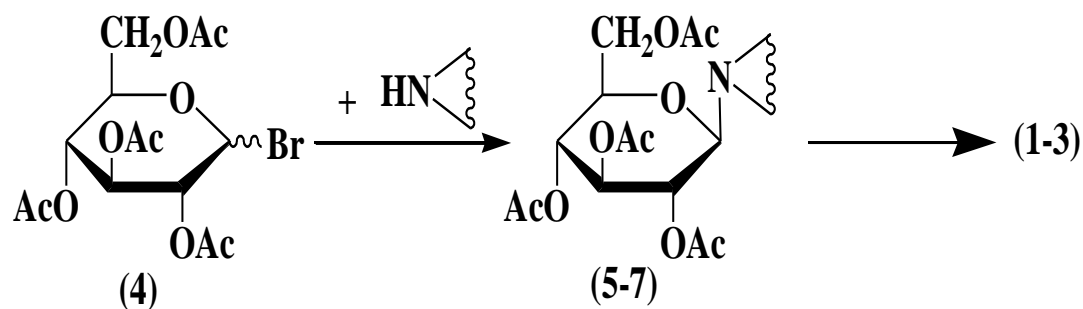
Высокая величина КССВ аномерного протона свидетельствует об аксиальной ориентации протона, и как следствие, экваториальной ориентации алкалоидного фрагмента. В спектре три группы сигналов низкого поля соответствуют протонам  $\alpha$ -пиридинового ядра алкалоида цитизина. Сигналы при 7,23 м.д., соответствуют  $\beta$ -протону с константами спин-спинового взаимодействия  $J_{\beta,\alpha}\sim 8,8\text{ Гц}$ ,  $J_{\beta,\gamma}\sim 7,2\text{ Гц}$ . Расщепленный дублет при 6,26 м.д. соответствует  $\alpha$ -протону, а расщепленный дублет при 6,02 м.д. -  $\gamma$ -протону ( $J_{\alpha,\gamma}\sim 2\text{ Гц}$ ). Следующая группа линий, представляющая собой сложный сигнал в области 3,61-4,45 м.д. соответствуют аксиальному и экваториальному протонам в положении C<sub>10</sub>. Мультиплет в области 2,28-2,65 м.д. представляет собой сигналы от пяти протонов, находящихся при C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> и третичного протона при C<sub>4</sub>.

N-Гликозиды (1-3) получены также другим методом. Вначале реакцией алкилирования алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина тетра-O-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромидом (4) в среде ацетона в присутствии пота-ша были получены 1-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)амины (5-7).

Вследствие высокой реакционной способности ацилгалогенозы относительно мало устойчивы. Синтезированная ацетобромглюкоза устойчива в течение 2 дней, затем окраска ацетобромглюкозы из белого резко переходит в черный цвет. Ацетильную защиту соединений (5-7) снимают по методу Земплена в абсолютном метаноле в присутствии метилата натрия, при этом были получены 1-глюкопиранозиламины (1-3).

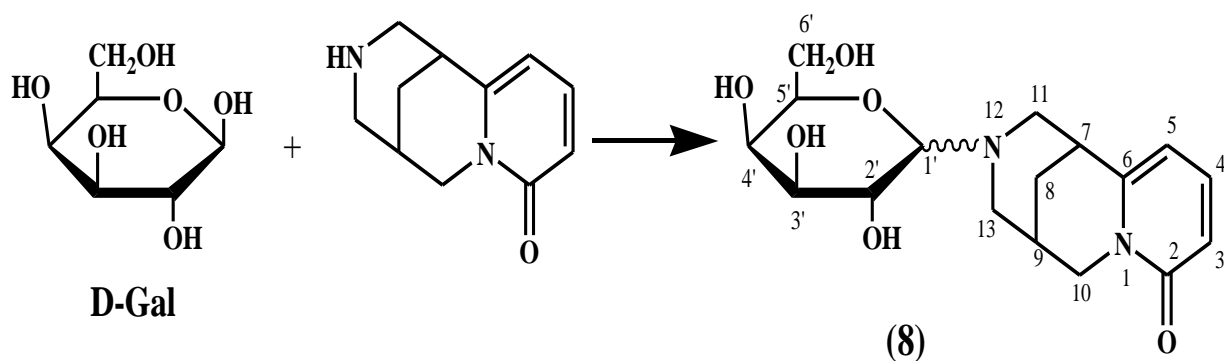


В ИК-спектрах соединений (5-7) отсутствует полоса поглощения NH (алкалоида) в области  $3224\text{ см}^{-1}$ , наблюдаются полосы поглощения ацетатного карбонила ( $\text{C}=\text{O}$ ) в области  $1751\text{ см}^{-1}$ , а также полосы поглощения  $\text{C}-\text{O}$  ( $1228\text{ см}^{-1}$ ) и группа линий в области  $1020-1057\text{ см}^{-1}$ , свидетельствующие о пиранозной форме гликозидного остатка. Интенсивный сигнал в области  $1650\text{ см}^{-1}$  соединения (5) относится к амидной группе ( $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ) алкалоида цитизина.



В ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах ацетоксисоединений (5-7), по сравнению с гидроксисоединениями (1-3), сигналы метиновых протонов H-1,2,3,4,5 проявляются в более слабой области. Дублет в области 5,42 м.д. относится к аксиальному протону (соед.5), т.е. β-форме ( $J_{\text{H}_1\text{H}_2} \sim 8,9\text{ Гц}$ ). Расщепление пика на дублет свидетельствует, что данный протон взаимодействует лишь с одним протоном у соседнего углеродного атома (у C2). Высокая величина  $J$  для аномерного протона свидетельствует об аксиальной ориентации протона и экваториальной ориентации алкалоидного фрагмента. В спектре помимо сигнала протонов для углеводной части также присутствуют сигналы линии протонов и для алкалоидного фрагмента. Физико-химические константы N-гликозидов (1-3), полученные обоими методами, оказались идентичными.

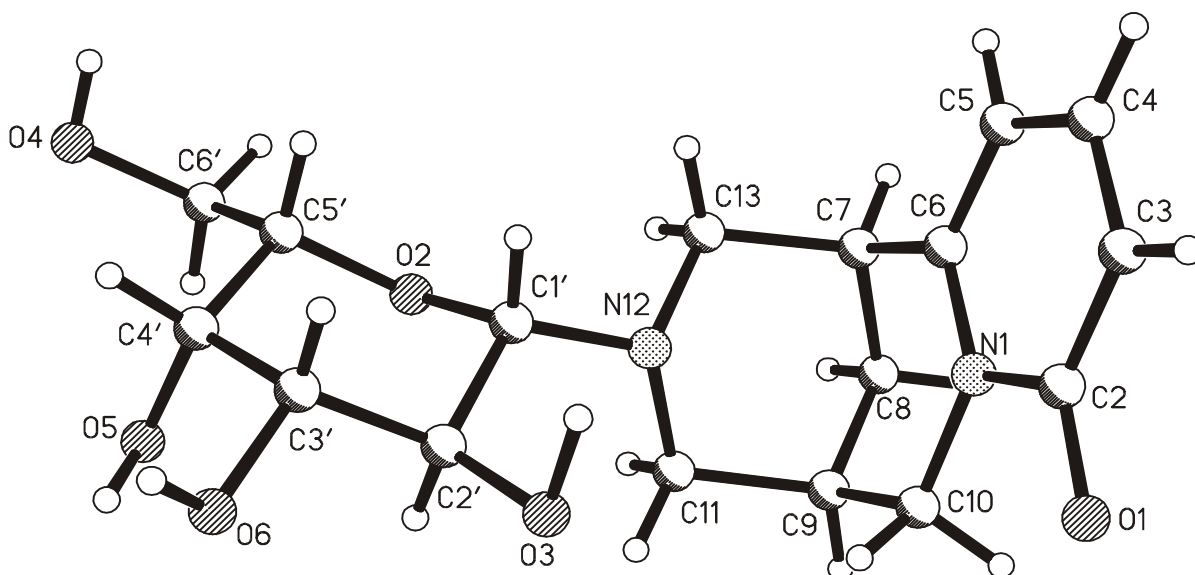
Более детальное изучение структуры N-аминогликозидов, а также изучение взаимосвязи «структура-активность» было проведено по аналогичной выше приведенной схеме конденсация D-галактозы с алкалоидом цитизин в незначительном количестве абсолютного этилового спирта в течение 8 ч при температуре  $65-70^\circ\text{C}$ . В результате реакции с 74%-ным выходом был получен N-(β-D-галактопиранозил)цитизин (8).



В ИК-спектре соединения (8) присутствуют основные интенсивные сигналы гидроксильных групп (ОН) углеводной части при  $3410\text{ см}^{-1}$ , а также карбонильной группы (N–C=O) цитизинового каркаса при  $1642\text{ см}^{-1}$ .

Данные ЯМР<sup>1</sup>H спектров соединения (8),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1,75 (2H, два уш.д,  $J_{8,7} = 12,2$ ,  $J_{8,9} = 12,5$ , H-8); 2,40 (1H, уш. д, H-9); 2,65 (2H, д.д,  $J_{11a,11e} = 10,2$ ,  $J_{11a,9} = 9,4$ , H-11); 2,80 (2H, м, H-2'); 3,02 (2H, м, H-13); 3,09 (1H, уш.д, H-7); 3,20 (1H, м, H-4'); 3,39 (1H, м, H-5'); 3,48 (2H, м, H-6'); 3,72 (1H, м, H-3'); 3,80 (1H, м, H-10a); 3,85 (1H, д,  $J_{10a,10e} = 15,5$ , H-10e); 4,08 (1H, д,  $J_{1',2'} = 8,8$ , H-1 $\beta$ ); 4,25 (1H, д,  $J_{1',2'} = 4,5$ , H-1' $\alpha$ ); 6,06 (1H, д,  $J_{5,4} = 6,8$ , H-5); 6,18 (1H, д,  $J_{3,4} = 9,0$ , H-3); 7,30 (1H, д.д,  $J_{4,5} = 6,8$ ,  $J_{4,3} = 9,0$ , H-4).

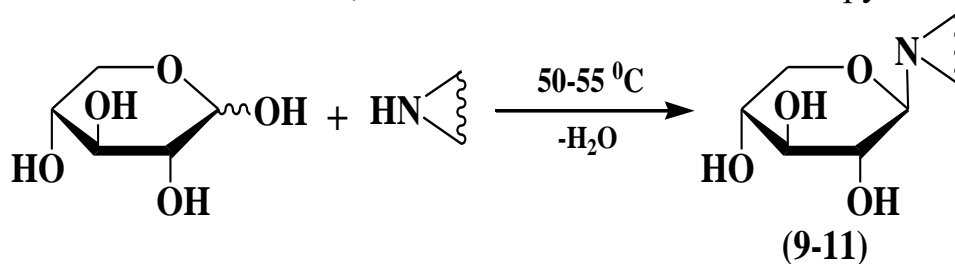
С целью определения абсолютной пространственной конфигурации синтезированных *N*-цитизинилгликозидов были проведены попытки вырастить необходимые для снятия рентгеноструктурного анализа кристаллы. Установлено, что из синтезированных *N*-цитизинилгликозидов более пригодные для исследования кристаллы были получены для соединения *N*-( $\beta$ -D-галактопиранозил)цитизина (8) при многократной перекристаллизации из смеси этанол – 2-пропанол (1:1) и в последующем естественном испарении. При этом были выделены прозрачные, с синим отливом, игольчатые кристаллы. Далее было проведено рентгеноструктурное исследование молекулы (8). Общий вид молекулы (8) приведен на рисунке 1. Анализ пространственного строения изученной молекулы (8) однозначно показал, что в кристалле *N*-( $\beta$ -D-галактопиранозил)цитизина (8) находится в более устойчивой  $\beta$ -аномерной конфигурации, о чем свидетельствует транс-аксиальное расположение протонов при C1'гликозидном и C2' атоме углерода пиранозного кольца.

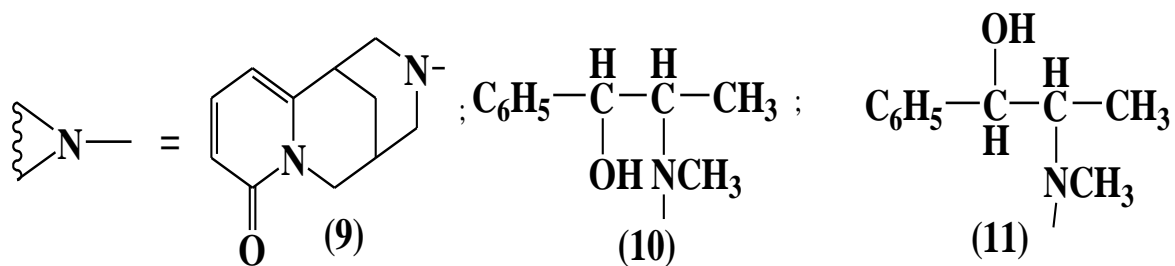


**Рисунок 1 - Пространственное строение молекулы N-(β-D-галактопиранозил)цитизина (8)**

Синтез и строение N-ксилозидов некоторых алкалоидов. С целью синтеза потенциально биологически активных соединений и исследования зависимости свойств соединений от состава и строения были синтезированы N-ксилозиды (9-11) на основе некоторых алкалоидов, которые по данным компьютерного прогнозирования (табл.3) должны обладать антитабачным и аналептическими свойствами. Синтез N-ксилозиламинов (9-11) осуществлен прямой конденсацией алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина с D-ксилозой в спиртовой среде в присутствии каталитического количества уксусной кислоты. Окончание реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии.

В ИК-спектрах ксилопиранозиламинов (9-11) наличие нескольких пиков в области  $1025-1101\text{ см}^{-1}$  свидетельствуют о пиранозной форме ксилозидного остатка. Полосы поглощения синтезированных ксилозидов в области  $891\text{ см}^{-1}$  свидетельствуют о β-конформации у аномерного центра. Отсутствие полос поглощения в области около  $844\text{ см}^{-1}$  объясняется заметно меньшим изменением дипольного момента, который должен возникать в результате деформации экваториальной C1-H-связи в более симметричной нормальной конформации D-ксилопиранозы, лишенной как оксиметильной группы, так и всех аксиальных заместителей, за исключением аксиальной группы при C1.





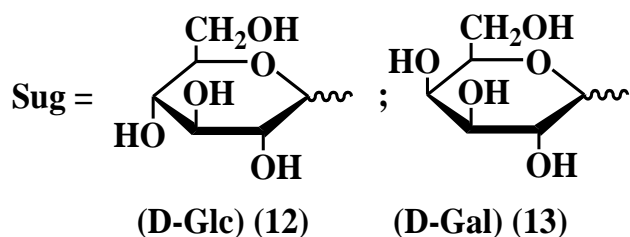
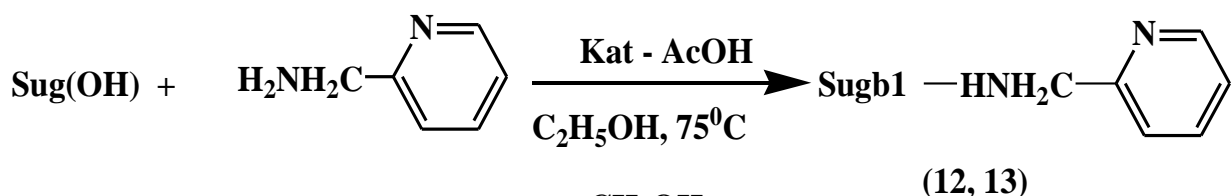
Полученные результаты показывают, что прямая конденсация аминов с моносахаридами (глюкозой и ксилозой) может служить простым и удобным методом введения углеводных остатков в молекулы алкалоидов и имеют широкие перспективы в плане получения на их основе новых биологически активных соединений.

**N-Гликозилирование 2-аминопиридиновых производных.** Известно, что N-гликозилирование многих аминосоединений, в том числе аминозамещенных пиридиновых соединений, рассматривается как новый подход к созданию перспективных и эффективных лекарственных средств целенаправленного действия за счет активного транспорта углеводных фрагментов. Известно также, что многие производные пиридина являются не только жизненно необходимыми витаминами (B5 и B6), но и обладают огромным спектром физиологической активности – противотуберкулезной, антибактериальной, антигистаминной, антидепрессантной, анальгетической, ноотропной, психотропной и другими. В настоящее время около 5 % от известных лекарственных препаратов занимают производные пиридина.

В связи с этим нами была предпринята попытка синтеза новых N-аминогликозидов на основе 2-амино-5-бромпиридин, 2-аминометилпиридина и 2-амино-3-гидроксипиридина. Реакция конденсации моносахаридов D-глюкозы и D-галактозы с вышеуказанными 2-аминопиридиновыми соединениями проводилась в спиртовой среде в присутствии нескольких капель уксусной кислоты в качестве катализатора. Так, конденсацией моносахаридов D-глюкозы и D-галактозы с 2-аминометилпиридином с выходами 70 и 89% получены соответствующие N-(2-аминометилпиридинил)-β-гликопиранозиламины (12, 13).

С целью расширения поиска новых N-аминогликозидов, нами осуществлен синтез на основе 2-амино-3-гидроксипиридина и 2-амино-5-бромпиридина. Конденсацией моносахаридов D-глюкозы и D-галактозы с вышеуказанными аминопиридинами с хорошими выходами получены соответствующие N-(2-амино-3-гидроксипиридинил)-β-гликопиранозиламины (14, 15) и N-(5-бромпиридинил-2)-β-гликопиранозиламины (16, 17).

Следует отметить, что полученные на основе 2-амино-5-бромпиридина N-аминогликозиды (16, 17), в отличие от предыдущих соединений, являются довольно устойчивыми, стабильными и легко поддающимися перекристаллизации в этаноле белыми кристаллическими веществами что, несомненно, связано со стабильностью исходного агликона – 2-амино-5-бромпиридина.

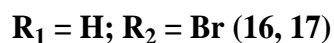
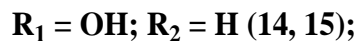
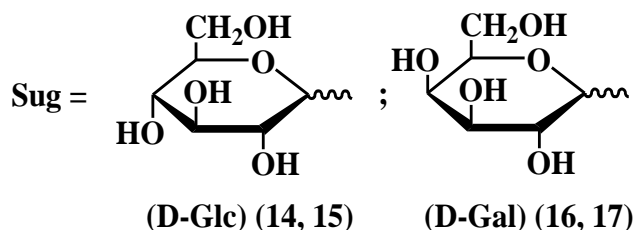
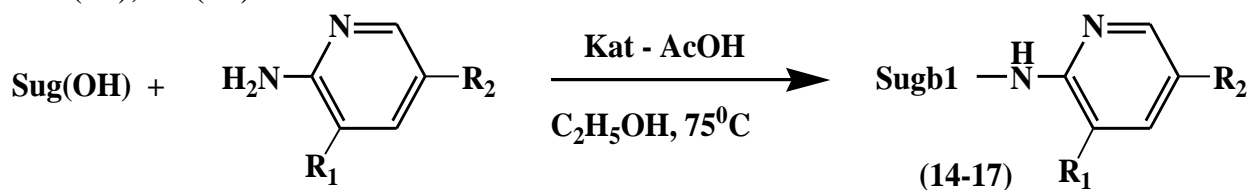


В ИК-спектрах полученных соединений (12-17) присутствует полоса поглощения в области  $890 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о  $\beta$ -конформации у аномерного центра. Наличие нескольких пиков в области  $1010-1090 \text{ см}^{-1}$  свидетельствуют о пиранозной форме гликозидного остатка. В области  $600-700 \text{ см}^{-1}$  проявляется связь C-Hal, при  $1280-1330 \text{ см}^{-1}$  – валентные колебания связи C-N.

Валентные колебания групп OH и NH проявляются в виде широкой интенсивной полосы в области  $3260-3380 \text{ см}^{-1}$ . Анализ ИК-спектров соединений (12-17) показал, что они не содержат C=N-связи, то есть не являются соединениями типа шиффовых оснований.

При анализе ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц) соединений (16, 17) установлено, что аномерный протон H(1) углеводного остатка проявляется триплетом в области около 4,30-4,50 м.д. с КССВ = 6,8-7,2 Гц, характерном для  $\beta$ -аномеров и свидетельствующим об его аксиальном положении.

В масс-спектрах соединений (16, 17) регистрируются помимо молекулярных ионов с относительной интенсивностью около 10%, осколки и фрагменты распада молекулы по гликозидной связи. Масс-спектр соединения (16) (ЭУ, 70 эВ,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$  (%))): 336  $[\text{M}]^+$  (10), 334  $[\text{M}]^+$  (10), 201 (100), 172 (30), 158 (22), 60 (40).

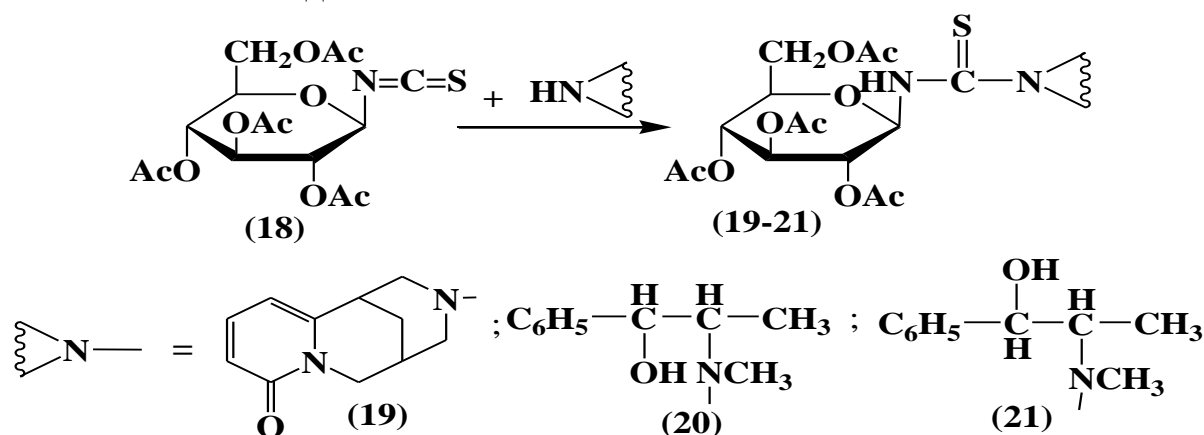


Таким образом, на основе моносахаридов D-глюкозы и D-галактозы и 2-аминопиридиновых соединений получены весьма перспективные, в биологическом плане, новые N-аминогликозиды, строение которых было установлено с применением ИК-, ЯМР $^1\text{H}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии.

**Синтез и строение углеводсодержащих тиомочевинных производных.**

В продолжение исследований по модификации глюкозы нами осуществлен синтез тиомочевинных производных на основе некоторых алкалоидов и D-глюкозы. Присоединение аминов к изотиоцианатам является одним из удобных методов синтеза производных тиомочевины. Как известно, гликозилзотио-цианаты играют большую роль в химии углеводов, являясь синтонами в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических производных углеводов, в число которых входят и синтетические аналоги нуклеозидов.

Известно, что гликозилзотиоцианаты легко реагируют с нуклеофильными реагентами и при взаимодействии 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюко-пиранозилзотиоцианата (18) с цитизином, L-эфедрином и D-псевдоэфедрином с хорошими выходами (85-92% от теорет.) образуются N-замещенные ацетилгликозилтиомочевины (19-21). Реакцию проводили при комнатной температуре, а в качестве растворителей были использованы безводный бензол и этанол.

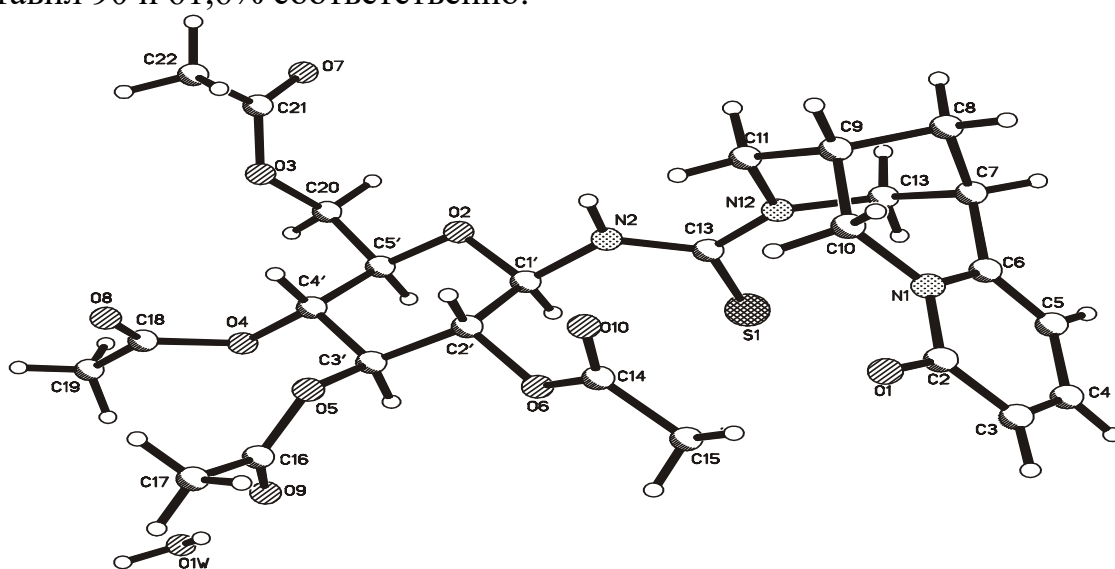


В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре гликопиранозилтиомочевин (19-21) аномерный протон (C1-H) проявляется в виде дублета. Такая картина расщепления сигнала аномерного протона связана со спин-спиновым взаимодействием с соседним протоном C2-H. В спектре гликопиранозилтиомочевин наряду с сигналами протонов, характерных для углеводной части, присутствуют сигналы протонов алкалоидного фрагмента, которые проявляются в ожидаемых областях спектра.

С целью установления пространственного строения синтезированных гликозилсодержащих тиомочевин (19-21), проведено рентгеноструктурное исследование N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-N'-цитизинил-тиомочевины (19). Кристаллическое строение молекулы (19) представлено на рисунке 2.

Весьма перспективным синтоном среди моносахаридных N-гликозил-аминов для дальнейших превращений является N-метилглюкозамин, имеющий при углеводном атоме C2 свободную вторичную аминогруппу. В качестве химической модификации N-метилглюкозамина нами было осуществлено введение в его структуру тиомочевинного фрагмента, взаимодействием его с аллил- и фенилзотиоцианатами. Реакцию осуществляли в спиртовой (этанол, 2-пропанол) среде при комнатной

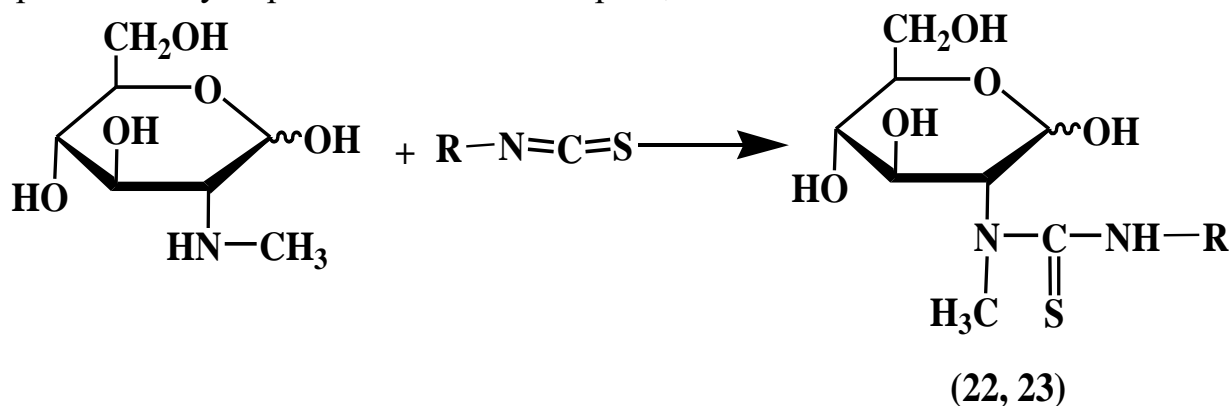
температуре. Выход продуктов - N-замещенных глюкозилтиомочевин (22, 23)- составил 90 и 61,6% соответственно.



**Рисунок 2 - Пространственное строение молекулы N-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-N'-цитизинилтиомочевины (19).**

В ИК-спектрах соединений (22, 23) имеются широкие интенсивные полосы в области  $3470-3320\text{ см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями групп OH, а также валентными колебаниями СН-фрагментов ароматической системы. В области  $1545-1510\text{ см}^{-1}$  проявляется тиокарбонильная группа (C=S).

При анализе ЯМР  $^1\text{H}$ -спектра (DMSO- $d_6$ , 400 МГц) соединения (22) сигналы протонов СН-,  $\text{CH}_2$ -групп углеводовной части молекулы проявляются в области 3,48-3,82 м.д. в виде сложного мультиплета. В области 4,40-4,55 м.д. выписываются в виде дублетов и триплета протоны гидроксильных групп пиранозного кольца. Протоны группы N- $\text{CH}_3$  выписываются синглетом в области 3,12 м.д. Метиленовые протоны винильного фрагмента  $\text{CH}=\text{CH}_2$  проявляются двумя дублетами в области 5,02 м.д. (=CHа) и 5,10 м.д. (=CHб). Метинный протон фрагмента  $\text{CH}=\text{CH}_2$  проявляется в виде сложного мультиплета при 5,82 м.д. Метиленовые протоны аллильной части  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  выписываются синглетом в области 2,46 м.д. Аминный протон NH проявляется уширенным синглетом при 4,10 м.д.



$\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$  (22);  $\text{C}_6\text{H}_5-$  (23)

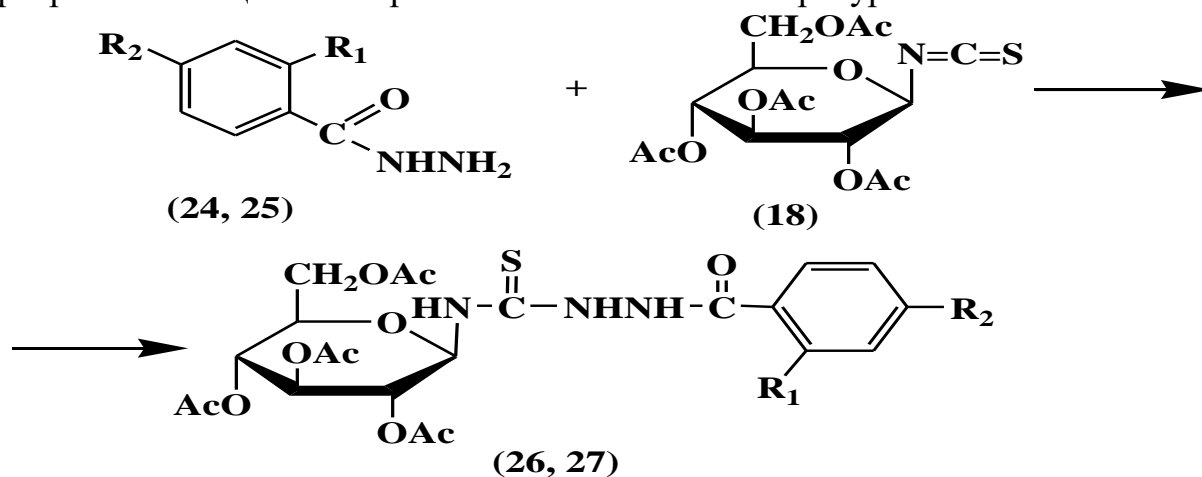
Таким образом, взаимодействием гликозилотиоцианата с алкалоидами цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин осуществлен синтез ранее неизвестных углеводсодержащих тиомочевин, а также на основе N-метилглюкозаминаполучены соответствующие N-замещенные гликозилкарбонотиоилбензамиды, которые в перспективе могут найти применение в медицинской практике.

### Синтез и строение ацетилированных гликозилсодержащих тиосемикарбазидов на основе гидразидов ароматических гидроксикислот.

Известно, что производные тиосемикарбазидов обладают широким диапазоном биологического действия: противосудорожным, глипогликемическим, противовоспалительным и антибактериальным. В связи с этим для нас представлял интерес осуществить синтез новых тиосемикарбазидных производных на основе гидразидов *o*- и *p*-гидроксибензойных (*салициловой* и *нипагиновой*) кислот (26, 27).

Синтез гликозилтиосемикарбазидных производных на основе замещенных ароматических гидроксикислот осуществлен взаимодействием 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопираноза (18) с гидразидами *o*- и *p*-гидроксибензойных кислот (24, 25).

Показано, что гликозилотиоцианат (18) легко реагирует с нуклеофильными реагентами и с хорошими выходами образует N-замещенные ацетилированные гликозилсодержащие тиосемикарбазидные производные *o*- и *p*-гидроксибензойной кислот (26, 27). Синтезированные соединения (26, 27) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях. При этом выделенные соединения (26, 27) довольно легко очищаются методом перекристаллизации до прозрачных бесцветных кристаллов с четкой температурой плавления.



$\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{H}$  (24, 26);  $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OH}$  (25, 27)

Анализ ЯМР  $^1\text{H}$  - спектра синтезированного производного 4-[2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил]-1-[2-гидроксибензоил]-тиосемикарбазид (26) показал, что в области сильного поля при 2,05-1,90 м.д. проявляются четыре синглета метильных протонов ацетатных групп.





Синтез углеводовсодержащих эфиров N-алкалоиддитиокарбаминовых кислот (31-33) на основе D-глюкозы и некоторых алкалоидов осуществлен одностадийно – взаимодействием алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина с сероуглеродом в присутствии триэтиламина в среде хлороформа, что приводит к образованию N-алкалоиддитиокарбамата триэтиламмония (28-30), алкилирование которого 1-дезокси-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромидом (4) приводит к конечным продуктам – дитиоуретанам (31-33). Синтез проводили без выделения промежуточно образующейся триэтиламмониевой соли дитиокарбамата (28-30).

В ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах 1-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозиловых) эфиров N-алкалоиддитиокарбаминовых кислот (31-33) аномерный протон проявляется в виде дублета в области 5,70-5,88 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 8,2-8,8 Гц. Величина  $J_{1,2}$  аномеров протона подтверждает β-конфигурацию агликона при гликозидном центре для дитиоуретанов (31-33).

Таким образом, в результате взаимодействия сероуглерода с алкалоидами цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин в присутствии триэтиламина получены триэтиламмониевые соли дитиокарбаматов. Дальнейшее взаимодействие с 1-дезокси-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозилбромидом приводит к образованию дитиоуретанов.

В четвертой главе диссертации «**Биологическая активность некоторых синтезированных соединений**» с целью изыскания новых высокоэффективных препаратов, ряд синтезированных соединений подвергнут испытаниям на биологическую активность. Инсектицидные свойства препаратов-N-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозил)цитизина (5) и N-(2,3,4-три-O-ацетил-β-D-ксилопиранозил)цитизина исследовались против вредителей яблонь, растущих на территории ботанического сада КарГУ им. Е.А.Букетова.

В результате проведенного исследования установлено, что соединения N-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозил)цитизин (5) и N-(2,3,4-три-O-ацетил-β-D-ксилопиранозил)цитизин обладают выраженной инсектицидной активностью ко всем исследованным вредителям, превышающей уровень эталонного препарата (суми-альфа).

Соединения - N-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-N'-цитизинилтиомочевина (19) и 1-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозиловый) эфир N-цитизинодитиокарбаминовые кислоты (31) были исследованы на фунгицидную активность в серии лабораторных опытов в НИИ защиты растений (г. Алматы).

В результате проведенного исследования установлено, что соединения (19) и (31), испытанные *in vitro*, обладают выраженной фунгицидной активностью против фитопатогенного гриба *Fusarium oxysporum* (процент подавления роста – 75-79 и 89-93 % соответственно). Соединение (31) также проявляет выраженную фунгицидную активность в варианте с *Botrytis cinerea* (подавление роста – 81-83%). Гепатопротекторная активность препарата N-(β-

*D*-глюкопиранозил)цитизин (1) исследовалась на кафедре фармакологии ЮКГМА (г.Шымкент). При остром токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, выявлено гепатопротекторное свойство исследуемого соединения. Обнаруженная гепатопротекторная активность нового соединения - *N*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозилцитизина (1) требует их дальнейшего комплексного изучения с целью выявления гепатопротекторных свойств при гепатитах различного генеза.

С целью определения сравнительной токсичности *N*-цитизино- $\beta$ -*D*-глюкопиранозиламина (1) с исходным алкалоидом цитизином, были проведены испытания указанных образцов вещества на цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования *in vitro*.

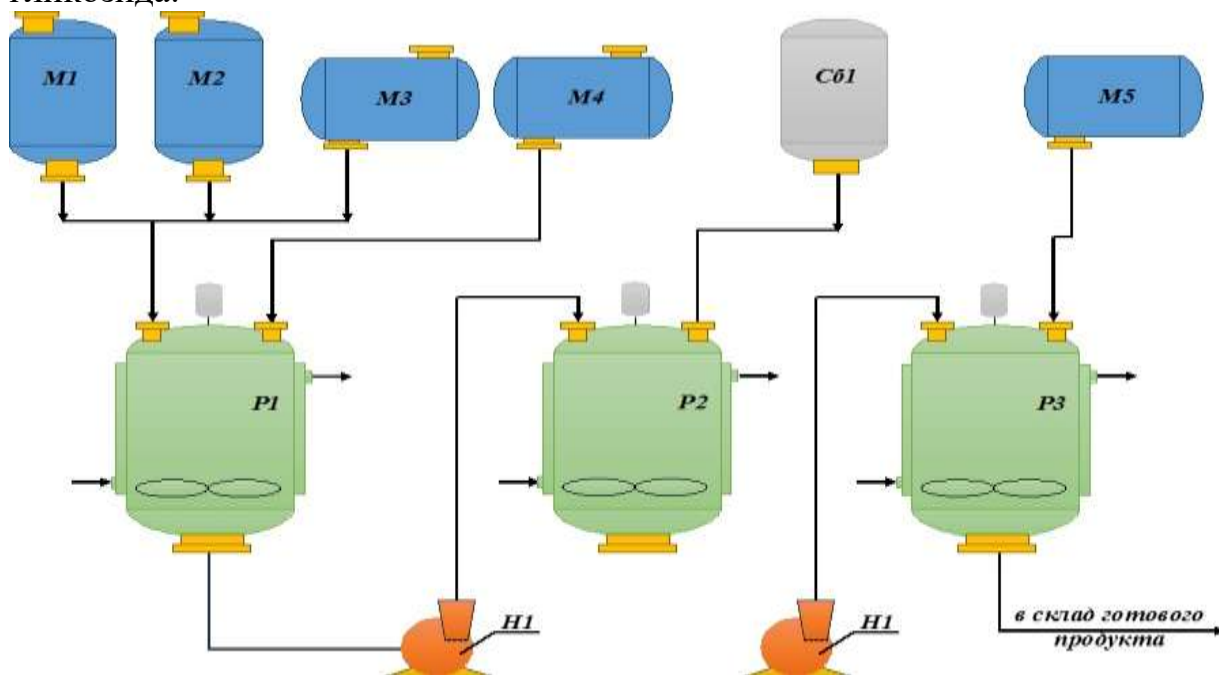
Установлено, что синтезированное *N*-цитизино- $\beta$ -*D*-глюкопиранозиламин (1) проявляют слабую цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) и более чем в 2 раза меньшую цитотоксичность для образца сравнения - алкалоида цитизина, который проявляет умеренную цитотоксическую активность.

Исследование антиоксидантной активности соединения 2-амино-5-бромпиридина (16) проводилось на базе Казахской Государственной Медицинской Академии (г.Астана) методом комплексного исследования окислителя и испытываемого вещества на общий уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эксперименте *in vitro*. В результате испытаний установлено, что аминокликозидное производное 2-амино-5-бромпиридина (16) обладает выраженной антиоксидантной активностью (АОА = 10,62±1,4 %). Исследование антимикробной активности *N*-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -*D*-глюкопиранозиламина (16) и 4-[2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил]-1-[2-гидроксibenзоил]тиосемикарбазид (26) были проведены в НПЦ (МНПХ) «Фитохимия» (г. Караганда).

В результате проведенного биоскрининга на антимикробную активность установлено, что соединения *N*-(5-бромпиридинил-2)- $\beta$ -*D*-глюкопиранозиламин (16) и 4-[2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил]-1-[2-гидроксibenзоил]-тиосемикарбазид (26) проявляют умеренно выраженную активность в отношении грамположительного штамма (*Bacillus subtilis*), грамотрицательного штамма (*Escherichia coli*) и дрожжевого грибка (*Candida albicans*).

В пятой главе диссертации приведена **«Предлагаемая технологическая схема производства субстанции *N*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозилцитизина»**. Синтезированный *N*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозилцитизин (1) можно рекомендовать для широкого применения в медицинской практике в качестве антитабачного препарата, поскольку замена алкалоида цитизина, входящего в состав уже используемых антисмокинговых препаратов («Табекс», «Лобесил») на гликозид цитизина, позволит не только снизить токсичность препарата, но и значительно

повысит пролонгированность действия за счет постепенного гидролиза гликозида.



М-1 Ёмкость для глюкозы; М-2 Ёмкость для цитизина; М-3 Ёмкость для этилового спирта; М-4 Ёмкость для уксусной кислоты; М-5 Ёмкость для обезвоженного спирта; Р-1 Реактор; Р-2 Перегонный аппарат; Р-3 Реактор для перекристаллизации; Сб-1 Сборник для растворителя; Н-1 Насос;

### Рисунок 3 - Аппаратурная схема технологического процесса получения N-β-D-глюкопиранозилцитизина

**Получение N-β-D-глюкопиранозилцитизина (1).** В реактор загружают 0,18 кг (1 моль) глюкозы и 0,19 кг (1 моль) цитизина в 1,5 л абсолютного спирта и добавляют 1 мл уксусной кислоты. При перемешивании нагревают реакционную смесь при 65–70 °С в течение 5 часов. Из реакционной смеси отгоняют растворитель - этанол. Выделение и кристаллизацию целевого продукта проводят после 3-дневной сушки в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, остаток кристаллизуют из ацетонитрила. Выход продукта - 90 %, т.пл. 183–184 °С.

Субстанцию N-β-D-глюкопиранозилцитизина измельчают и просеивают на сите (0,2 мм). Субстанцию N-β-D-глюкопиранозилцитизина фасуют по ОСТ 64-2-71-80 типа БВ -100-9 ОС-1.

Упаковку продукта в первичную и транспортную тару, маркировку первичной тары проводят в соответствии с требованиями ОСТ 64-034-87 и ГОСТ 17768-80.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны и усовершенствованы методы получения моносахаридов на базе местного сырья (кукурузная кочерыжка, гузапая, виноградная лоза, дармина и мак). Установлены кинетические закономерности гидролиза полисахаридов в зависимости от температуры, концентрации полисахарида в

растворе, природы и концентрации кислоты. Установлено, что в присутствии уксусной кислоты процессы образования побочных продуктов протекают относительно медленно.

2. Проведено гидрирование ксилозы с целью получения ксилита и исследована структура наиболее активных кобальтовых сплавов и катализаторов, модифицированных ферромolibденом и ферротитаном. Определены оптимальные условия процесса гидрогенолиза ксилозы и предложен оптимальный состав катализатора: Cu-Al-ФТi = 45%-50%- 5 %.

3. Исследовано взаимодействие моносахаридов (D-глюкозы и D-ксилозы) с алкалоидами цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин, в результате которого получены и охарактеризованы соответствующие N-глюкозиламины и N-ксилозиламины. N-гликозиды получены также встречным синтезом, т.е. алкилированием вышеуказанных алкалоидов тетра-O-ацетил- $\alpha$ -D-глюко-пиранозилбромидом. Были получены 1-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)амины в дальнейшем взаимодействии с метилатом натрия.

4. Впервые изучена реакция взаимодействия тетраацетилгликопиранозилиз-отиоцианата с алкалоидами цитизин, L-эфедрин и D-псевдоэфедрин и получены их тиомочевинные производные. С использованием ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа установлены их структуры.

5. Осуществлен синтез углеводсодержащего эфира N-алкалоид-дитиокарба-миновых кислот взаимодействием алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина с сероуглеродом в присутствии триэтиламина. Показано, что дальнейшее алкилирование 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозилбромидом приводит к получению дитиоуретанов.

6. На основе гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот получены весьма перспективные в биологическом плане углеводсодержащие тиосемикарба-зидные производные, строение которых было установлено с применением ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии.

7. На основе проведенных исследований осуществлен синтез 33 новых гликозилсодержащих производных алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина и некоторых гетероциклических аминов. Полученные соединения охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа.

8. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие инсектицидной, фунгицидной, гепатопротекторной, антимицробной и другими активностями. Некоторые из синтезированных соединений рекомендованы к дальнейшим углубленным биологическим испытаниям на инсектицидную, ацицидную, антибактериальную и антиоксидантную активности.

9. В результате исследования разработаны технологическая схема, технологический регламент на получение субстанции N- $\beta$ -D-

глюкопиранозилцитизина и соответствующие технико-нормативные документации.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.T.08.01  
UNDER THE TASHKENT INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
GIVING THE DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE**

---

**INSTITUTE OF ORGANIC SYNTHESIS AND COAL FUEL CHEMISTRY  
KAZAKHSTAN UNIVERSITY OF PEOPLES' FRIENDSHIP**

**ERMUKHANBETOVAROZAABDUMUSAEVNA**

**SYNTHESIS OF MONOSACCHARIDES WITH SOME AMINES AND  
ALKALOIDS AND THEIR PROPERTIES**

**02.00.14** – Technology of organic substance and material on their basis  
(chemical sciences)

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**Tashkent city – 2016**

Doctoral dissertation has been carried out at the institute of organic synthesis and coal fuel chemistry, Kazakhstan University of Peoples' Friendship.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English) is placed on web-page to address [www.tcti.uz](http://www.tcti.uz) and Information-educational portal "ZiyoNet" to the address [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Research consultant:**

**Gazaliev Arstan Mavlenovich**

doctor of chemistry sciences, professor, Academician of the Academy of Science of the Republic of Kazakhstan

**Official opponents:**

**Zaynutdinov Umarjon Nasritdinovich**

doctor of chemical sciences, professor

**Turtabaev Sarsenbek Koyshabaevich**

doctor of technical sciences, professor (Republic of Kazakhstan)

**Maxsumova Oytura Siddiqovna**

doctor of chemical sciences, professor

**Leading organization:**

**Institute of General and Inorganic Chemistry**

Defense will take place « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 at « \_\_\_\_ » at the meeting of scientific council number 16.07.2013.T.08.01 at Tashkent chemical-technological institute to address: 32 Navoi str., Tashkent city, 100011 Uzbekistan, Ph.: (+99871) 244-79-20, Fax: (+99871)244-79-17, e-mail: [tkti@mail.uz](mailto:tkti@mail.uz).

The doctoral dissertation is registered at Information-resource center of Tashkent chemical-technological institute № \_\_. It is possible to review it in the IRC (32, Navoi str., Tashkent city, 100011 Uzbekistan, Ph./Fax: (+99871) 244-79-20).

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 year.  
(mailing report No. \_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2016).

**S. M. Turobjonov**

Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, d.t.s., professor

**A. S. Ibadullaev**

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of the doctor of science d.t.s., professor

**A. Ikramov**

Chairman of a scientific seminar under scientific council on award of an academic degree of doctor of sciences, d.t.s., professor



## INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

**Topicality and demand of the subject of dissertation.** One of the urgent problems of modern chemistry is the search of directions of rational use of natural resources and creation on their basis of practically useful new materials and technologies.

Thus the special attention is given to the problem of localisation, creation and introduction in the manufacture of the new biologically active connections used in various areas of national economy that leads to import substitution and economy of currency means. In order to increase the volume of manufacturing chemical products the important problem of further expansion of their assortment and improvement of quality is put.

The main role in this belongs to purposeful searches of new valuable substances, more effective methods and processes of synthesis and division of products, by radical improvement of existing manufactures.

Working out of new technology more and more is based on its scientific report, including knowledge of the mechanism and physical and chemical laws of process. The big reserves in production efficiency increase are available in the field of improvement of the operating enterprises by a choice of optimum parameters of process, modernisation of technological schemes and the equipment, qualified use of by-products and production wastes. Set of all these factors is of special significance for the further development of the industry of organic synthesis in conditions in the Republic of Kazakhstan which economic reforms are ongoing.

Noted in fully measure can be attributed to the alkaloids and carbohydrates, which are the main representatives of the natural compounds. One of the promising directions of their practical application is to study them as a source of subjects for new biologically active compounds.

Chemical modification of the structure of alkaloids and carbohydrates has large and still not fully disclosed potential prospects. The derivatives of modified monosaccharides are of great scientific and practical interest, since many of them have a pronounced biological activity of a broad spectrum of action. A number of derivatives of monosaccharides are widely used in medicine, such as an effective anticancer and antiviral drugs. It is important in this case that the introduction of the carbohydrate residues in the structure of biologically active substances often leads to increase water solubility and decrease toxicity. All these determines interest in synthetic chemistry modifications of monosaccharides. It should also be noted that the data on the compounds that combines both carbohydrate and alkaloid of the fragments are not described in the literature.

On the basis of the conducted works on the obtaining biologically active substances conditions of synthesis with various functional groups, showing a wide spectrum of biological action will be created.

In connection with the creation of scientific bases of obtaining biologically active substances by the modification of monosaccharides and the decision of the problems connected with synthesis of biologically active substances on their basis,

are the actual problems representing as theoretical, and practical value.

Dissertational research in certain degree will promote the decision of problems resulted in the decision of the President of Republic of Kazakhstan RK № 00512 «Reasonable use of natural resources, processing of raw materials and products» (2005-2015).

**Conformity of research to priority directions of development of science and technology of the Republic of Kazakhstan.** Dissertational research has been executed according to priority directions of the development of the Ministry of Education and Science of Republic Kazakhstan: №0195 PD 00512 Creation of fundamental bases of strategy of modification of alkaloids for the purpose of obtaining on their basis of new physiologically active substances and establishments of bond «structure-activity» (2010-2015).

**Review of international scientific research devoted the theme of dissertation.** In the advanced research centres and the higher educational institutions of the world, including Tokyo National University (Japan), Chicago University (USA), Institute of organic chemistry, Research institute of a chemical variety of joint-stock company «InterBioSkrin» (Russia), Institute of vegetative substances, Institute of bioorganic chemistry (Uzbekistan), Institute of bioorganic chemistry and petrochemistry, Kiev national university (Ukraine), Polish university (Poland), ENSICAEN university (France), Genoa University (Italy) is being carried out scientific researches on the chemical modification of structures of carbohydrates and alkaloids.

Biologically active substances with anti-inflammatory (Institute of organic chemistry, Research institute of a chemical variety of joint-stock company «InterBioSkrin»), antitubercular (Tokyo National University), chemotherapeutic (ENSICAEN university), biostimulating properties (Institute of bioorganic chemistry) have been determined, however the data about the compounds, containing simultaneously a carbohydrate part and alkaloid fragments, in the literature is not described on the modification of monosaccharides.

Now scientific researches in such priority directions as modification of structure of carbohydrates and alkaloids, for obtaining biologically active substances containing simultaneously carbohydrate part both amine and alkaloid fragments are being carried out.

**Degree of study of problem.** Information on the chemical transformation of alkaloids and the study of their properties can be found in the works by A.P. Orekhova, T.A. Henry., D.B. Cooper, A.S. Sadikov, Kh.A. Aslanova, M.J. Jurinova, A. M. Gazaliyev and etc.

Another interesting trend in the synthesis of biologically active substances is targeted chemical modification of monosaccharides. Polyhydroxyl natural compounds, molecules which have some reaction centers, attract the attention of researchers to peculiar chemical and pharmacological properties. The development of carbohydrate chemistry have made an enormous contribution to the domestic and foreign scientists: E. Fischer, N.K. Kochetkov, A.S. Sadykov,

S.Y.Yunusov, B.N. Stepanenko, B.Capon, A.A.Tashpulatov, L.M.Likhosherstov, H.S.Isbell, T.D.Inch, S.J.Angyal and many others.

At the same time, the possibility of chemical modification of alkaloids monosaccharides has not been revealed. Thus, the work has broad prospects for synthesis on the basis of new biologically active substances.

**Connection of dissertation research with the plans of scientific-research works.** The thesis work has been done according to the scientific-technical Creation of fundamental bases of the modification strategy of alkaloids in order to obtain new physiologically active substances on their basis of and the establishment of the bond «structure-activity» № 0195 PD 00 512 and «Development of scientific bases of modification of products of coal processing (acetylene hydrocarbons and their derivatives) in order to create effective BAS directional activity» № 0197 PD 00 815 (2010-2015).

**Purpose of research.** Definition of regularity of reaction of the combination of monosaccharide of some amines and alkaloids and creation of obtaining technology of biologically active substances containing simultaneously a carbohydrate part both amines and alkaloid fragments.

To achieve this goal the following **tasks of research** are solved:

determination of the kinetic regularities of hydrolysis of the polysaccharides, depending on the temperature of concentration of the polysaccharide in solution, the nature and the concentration of the acid;

investigation of the interaction of monosaccharide (D-glucose, D-galactose and D-xylose) with amines and alkaloids (cytisine, L-ephedrine and pseudoephedrine-D), consequently to obtain and characterize the corresponding N-glycosylamines and N-xilozilamin;

determination of interaction reaction of tetraacetylglucopyranosylthiocyanate with cytisine alkaloid, L-ephedrine and D-pseudoephedrine and establishing the structure of the synthesized thioure derivatives;

synthesis of carbohydrate containing ester of N-alkaloid dithiocarbamic acids reacting cytisine alkaloid, L-ephedrine and D-pseudoephedrine with carbon disulfide in the presence of triethylamine and further alkylation of 1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl bromide and obtaining dithiourethan;

development of obtaining technology of biological active substances containing simultaneously a carbohydrate part both amine and alkaloid fragments on the basis of local plant raw materials;

**Objects of research** are monosaccharides (glucose, galactose, xylose), and certain amines and alkaloids (cytisine, L-ephedrine and D-pseudoephedrine).

**Subject of research:** the products of a combination of monosaccharide with alkaloids and their derivatives.

**Methods of research.** In carrying out investigations to establish the structure and composition of the synthesized compounds used in modern physical and chemical methods of analysis: IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectroscopy, mass spectrometry, X-ray analysis and elemental analysis.

**Scientific novelty of dissertational research** consists of the following:

determination of the kinetic regularities of hydrolysis of the polysaccharides, depending on the temperature of concentration of the polysaccharide in solution, the nature and the concentration of the acid;

for the first time the synthesis of N-glycoside and N-xylose derivatives on the basis of certain alkaloids has been carried out and their structure has been defined;

interaction reaction of tetraacetylgluco-pyranosyl-isothiocyanate with cytosine alkaloid, L-ephedrine and D-pseudo-ephedrine has been studied and their thiourea derivatives have been obtained;

synthesis of carbohydrate-containing ester of N-alkaloid dithiocarbamic acids reacting with cytosine alkaloid, L-ephedrine and D-pseudo-ephedrine with carbon disulfide in the presence of triethylamine has been studied and further alkylation of 1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl bromide has brought to obtain dithiourethans;

new polyfunctional derivatives including sulfur- and halogen-containing derivatives of N-aminoglycosides on the basis of amines of the primary aliphatic, aromatic and heterocyclic series have been obtained and their possible formation-anomeric forms have been defined;

technological parameters of the synthesis of biological active substances containing carbohydrate part both amines and alkaloids fragments have been developed and their range of application has been determined.

**Practical results of research** consist of the following:

kinetic regularity of the dependence of the hydrolysis of polysaccharides on temperature, concentration of polysaccharides in solution, the nature and the concentration of acid has been worked out;

qualitative and quantitative composition of N-glycosilamines and N-xylosilamines have been defined;

reactivity and biological activity of the new synthesized compounds have been defined;

obtaining technology of biological active substances containing simultaneously a carbohydrate part both amine and alkaloid fragments on the basis of local plant raw materials has been developed;

**Reliability of obtained results.** At identification of obtained compounds modern methods IR - UV - NMR - mass spectroscopy, TLCH (thin-layer chromatography), GLC and X-ray structure analysis have been used. Statistic processing of obtained experimental data has been carried out by the means of Student criterion with computing boundary values of a confidential interval of average result.

**Theoretical and practical value of the research results.** Thesis is that monosaccharides have been obtained from the new type of vegetable raw materials wastes of agriculture- cheap and available darmana and poppy which are annually amended resources in the southern regions of Kazakhstan instead of the

cotton shell. The synthesis of 33 new derivatives of glycosides has been studied and their structure has been determined, which of interest as objects to study how to solve theoretical problems of organic chemistry, as well as for the study of the bond «structure-bioactivity».

Practical importance of work consists of following results:

properties of bonds with expressed insecticidal, aphicide, fungicidal, hepatoprotective and antioxidant activities have been revealed;

obtaining technology of potential biologically active carbohydrate derivatives of alkaloids and amines has been developed and introduced.

**Realisation of results.** The obtaining technology of N - (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) cytosine, N - (2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-xylopyranosyl) cytosine, N - (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-N'-cytosinethiourea, N - (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) ether N-cytisinodithiocarbamic acid, N-cytosine- $\beta$ -D-glucopyranosylamine, N - (5-bromopyridinyl-2)- $\beta$ -D-glucopyranosylamines has been conducted on primary pharmacological and pesticidal activity tests in the Affiliate State Enterprise "scientific research institute of protection of plants" of the Republic of Kazakhstan (Certificate № 147-08 from 15.04.2015г.), Kar GU MON PK, the International Scientific-Industrial Holding "Phytochemistry" (Certificate №023 from 18.05.2015г.), Kazakhstan State International Medical Academy and SPO "Ana-ger" (Certificate from 15.10 2015г.), the Letter on the introduction of results of research, Department of South Kazakhstan area (№05/976 from 11.11.2015г.). The economical effect from application makes more than 120 thousand tenge for production kg ( $\approx$  400\$ the USA)

**Approbation of work.** The research results have been presented and discussed in different scientific and scientific-practical conferences: IHRV conference of young scientists dedicated to the memory of academician S.Y. Yunusov (Tashkent, 2004); international scientific and practical conference «Current state and prospects for the development of coal fuel chemistry» (Karaganda, 2004); international scientific-practical conference "Theoretical and Experimental Chemistry" (Karaganda, 2004); international scientific-practical conference «Physical and chemical processes in gases and liquids» (Karaganda, 2005); international scientific-practical conference «Academician E.A. Buketov - a scientist, a teacher, a thinker» (Karaganda, 2005); VIII Youth Scientific School-Conference on Organic Chemistry (Kazan, 2005); IV All-Russian Scientific-Practical Conference «Chemistry and Technology of Plant Substances» (Syktyvkar, 2006), international scientific-practical conference «Modern problems of organic synthesis, electrochemistry and catalysis» (Karaganda, 2006); international Conference on Chemical Technology CT'07 (Moscow, 2007); Scientific-practical conference «Integration of education, science and industry in Pharmacy» (Tashkent, 2010).

**Publication of results.** Key results of dissertation work have been exposed in 15 scientific articles and also in 16 abstracts. 4 of scientific articles have been published in foreign journals, papers (with reports) in international and republican scientific conferences.

**Structure and volume of dissertation.** The dissertation is exposed in 199 pages of computer text, includes 28 figures and 26 tables. It consists of an introduction and 5 chapters, conclusion, the list of used literatures includes 243 references.

## MAIN CONTENT OF DISSERTATION

**The introduction** the actually of the problem, the formulated purpose and problems have been exposed, the review of foreign scientific research on the dissertation theme, the study degree of problem, scientific novelty and practical significance of the work, reliability of researches and their application, also basic thesis have been presented.

In chapter I «**Methods, obtaining and properties of some polysaccharides and their chemical modification by some alkaloids and their products**» have been presented. The literary data on chemical modification of glucose and xyloses. The methods of preparation and properties of sulfur-containing derivatives of cytosine alkaloid, L-D-ephedrine and pseudoephedrine, particularly dithiocarbamic and thiourea derivatives have been reviewed. The findings suggest a promising research of biologically active substances among the products, containing simultaneously a carbohydrate part and alkaloid fragments.

In chapter II of dissertation «**Synthesis, chemical transformations and properties of some polyols**» shows that the raw materials base for production of some monosaccharides (glucose, xylose, etc.) are vegetable waste from agriculture (corn stalk, sunflower husk, cotton husk, straw and etc.).

With the aim of study of the possibility of expanding the range of plant raw materials and the influence of soil and climatic conditions we have studied the hydrolysis of polysaccharides corn stalks, cotton stem, vines, darmana and poppy seeds which are widely spread and have a significant annually renewable resources of Central Asia.

Shredded vegetable raw materials for the removal of impurities have been treated with 10%  $H_2SO_4$  solution for 2 hours at a ratio of raw material: solvent = 1:10. Partial hydrolysis has been carried out in 2%  $H_2SO_4$  at a temperature of 110 °C for 3 hours. The hydrolysis, in the case of use as a plant raw material waste darmana and poppy, has been carried out at first with 2% of HCl solution for 3 hours, and then 80% of  $H_2SO_4$  for 2 hours. In the obtained hydrolysates reducing agents at use corn stalks, cotton stem and vines have been determined by the method of Bertrand, and in cases of application of wastes of darmana and poppy - by the method of Makena-Saorla. Individual monosaccharides in the hydrolysates have been analyzed by the paper chromatography Filtrak FN-3, 11 and 14 in the systems of solvents butanol-acetic acid-water (4:1:5). Substances have been detected by spraying first developer  $K_2SO_4$ , then with a mixture of benzidine, acetone and hydrochloric acid in the ratio 10:2:1.

The results of the analysis showed that the soil and climatic conditions and the variety of corn stalk, cotton stem and vine slightly influenced on the

composition of the obtaining hydrolysates. The composition of monosaccharides in the hydrolysates are shown in table 1. Data indicate the suitability of selected species of plant raw materials for the production of monosaccharides.

It is known that the composition of corn stalk contains more easily-and less hydrolyzable polysaccharides. In the chemical composition of cotton stem, on the contrary, polysaccharides of plant tissue of cotton stem refer to hard-hydrolysable. So most of pulping of raw material has been performed at hard mode.

Hard boiling is characterized by the rise of temperature, acid concentration above the limits, recommended conditions for constructing an optimal mode of hydrolysis. In hard mode there is a significant consumption of sugars, the depth of hydrolysis (even prehydrolyzed polysaccharides in raw materials) is higher in this case and the residual composition of polysaccharides in ligninis lowered.

**Table 1**

**Composition of monosaccharides in the hydrolyzate xylose**

Raw materials	Output of RS from dry raw materials, %	Composition of monosaccharides in the hydrolyzate, g per 100 g				
		xylose	arabinose	Galactose	Glucose	mannose
corn stalk	38,0	73,0	6,0	3,1	6,8	-
cotton stem	20,1	57,8	7,2	3,3	5,2	-
vine	29,4	57,0	8,1	3,7	6,5	-
darmana	58,7	12,7	2,2	2,0	32,7	2,5
poppy	36,3	6,7	5,5	3,2	25,2	1,0

In order to establish the optimal conditions for hydrolysis of polysaccharide correspondence between the acid concentration, temperature, duration of the process have been established and will sustain further options to develop optimal mode of hydrolysis.

**Table 2**

**Influence of additives of alloying metals on the activity of skeleton (70% Al) cobalt**

Additives of metal, %	Xylite yield (%) in time (min.)			W · 10 <sup>2</sup> mol/g · kt · hour
	30	60	90	
Co-Al-FTi (FTi -5,0 %)	51,37	73,2	96,6	4,07
Co-Al-FMo (FMo-5,0 %)	27,72	37,4	56,54	2,97
Co-Al-FCr (FCr-7,0 %)	31,79	43,67	56,27	2,673
Co-Al-FSCr (FSCr-7,0 %)	39,05	44,34	49,2	2,937
Co-Al-5% Fe- Cr	35,97	39,94	45,02	2,838

**\*Conditions: 200 cm of 10% aqueous xylose solution: 2.0 g of the catalyst, 100<sup>0</sup>C, 5Mpa**

The aim of the present study was to investigate the catalytic activity cobalt alloy (50% Al) catalyst with the addition of ferroalloys-ferromolybdenum (FMo), ferrotitanium (FTi), ferrochrome (PCr) and ferrosilicochrome (FSCr) in the reaction liquid-phase hydrogenation of xylose. Obtained results of the hydrogenation of xylose in the presence of developed catalysts are shown in Table. 2.

Findings show that skeletal cobalt catalysts are the most active of 5.0% FTi alloys. By activity with respect to the reduction reaction of xylose, developed catalysts are arranged in the following row:

Co-Al-FTi > Co-Al-FMo > Co-Al-FCr > Co-Al-FSCr > Co-Al- 5% Fe-Cr.

Thus, the optimal condition for the hydrogenolysis of xylose has been determined and the optimal catalyst composition of Cu-Al-FTi = 45% -50% - 5% has been recommended. The aim of the present study was to investigate the catalytic activity of cobalt alloy (50% Al) catalyst with the addition of ferroalloys - ferromolybdenum (FMo), ferrotitanium (FTi), ferrochrome (FCr) and ferrosilicochrome (FSCr) in the reaction liquid-phase hydrogenation of xylose. Obtained results of the hydrogenation of xylose in the presence of developed catalysts are shown in Table. 2.

Findings show that skeletal cobalt catalysts are the most active of 5.0% FTi alloys. By activity with respect to the reduction reaction of xylose, developed catalysts are arranged in the following row:

Co-Al-FTi > Co-Al-FMo > Co-Al-FCr > Co-Al-FSCr > Co-Al- 5% Fe-Cr.

Thus, the optimal condition for the hydrogenolysis of xylose has been determined and the optimal catalyst composition of Cu-Al-FTi = 45% -50% - 5% has been recommended.

Chapter 3 of the dissertation is about the subject of «**Synthesis and structure of the combination products of monosaccharides with some alkaloids**». It presents that N-glycosylamines (N-glycosides) are a group of compounds having critical biological significance (nucleotides nucleosides et al.), as well as potential medicinal substances. It is known that the introduction of sugar residue in the molecule not only increases solubility, but also, in some cases, changes the biological effect. N-glycosylation of amino compounds is considered as a new approach to the creation of effective biologically active preparations of purposeful action at the expense of active transport of carbohydrate fragments.

For the purpose of synthesizing potentially bioactive compounds and rising the solubility of alkaloid derivatives, as a substituent in the nitrogen atom it has been used commercially available D-glucose and D-xylose.

The speed of the reactions undergoing at the glycoside center of the carbohydrate, preference of directions and mechanisms of chemical processes are appreciably supervised by the structure and conformation of the initial molecule of carbohydrates. It should be noted that most of these reactions are rather specific of the proceeding only glycoside center carbohydrates and have little common even with the reactions of the nearest analogues.

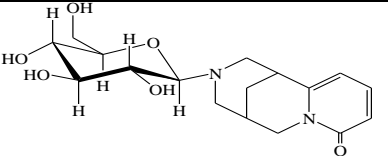
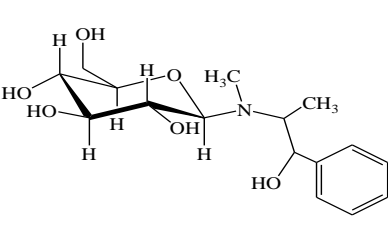
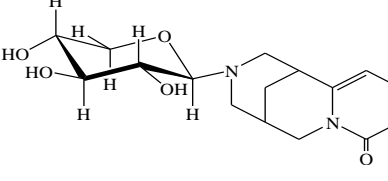
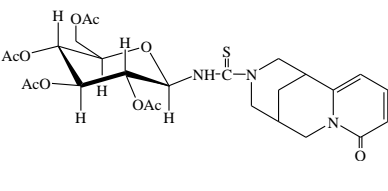
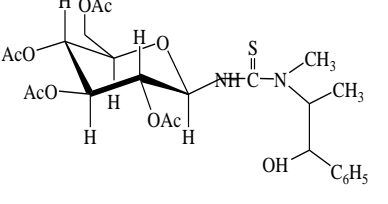
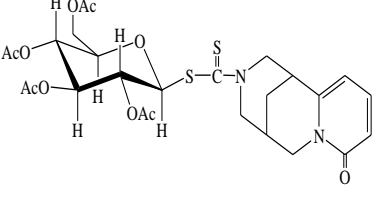
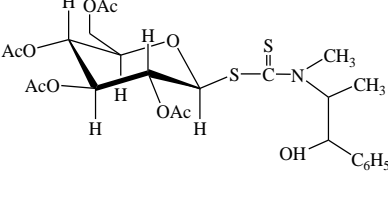
Synthesis of N-glycosylamines has been carried out by the method of V. Sorokin through direct condensation of amines with monosaccharides in the alcoholic solution. Corresponding 1-glucopyrinosilamines have been obtained as a result of the condensation of D-glucose with cytosine alkaloid, L-ephedrine, D-pseudoephedrine in the presence of a small amount of absolute ethanol and catalytic amount of acetic acid (1-3).





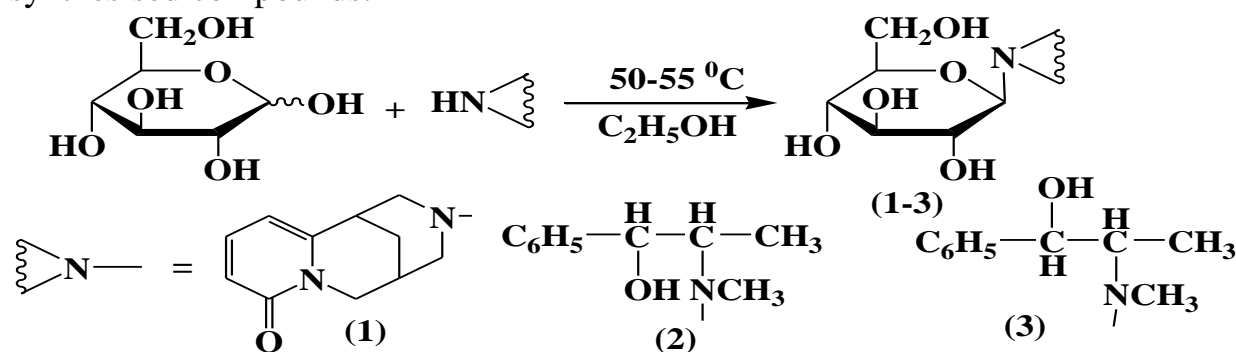
**Table 3**

**The results of computerprognosticationofcarbohydratederivatives ofalkaloids(chemical structure andthe predictable with Pa>70% spectrum ofbiologicalactivity)**

№	structural formula	kind of activity	probability of activity Pa, %	probability of activity lack Pi,%
1.		antitobacco inhibitor adenylyl cyclase antiviral anticancer effect	74,1 74,6 71,6 74,6	0,4 1,3 2,6 1,3
2.		anticancer effect dermatologic Effects antipsoriatic effect antibacterial effect antifungal effect anti-infectious	79,0 73,7 73,7 72,9 73,7 72,9	0,7 1,1 1,1 0,7 0,7 0,7
3.		antitobacco respiratory respiratory analgetic	77,1 71,0	0,4 0,6
4.		homeostatic effect neuroprotector hepatoprotector anti-infective effect antimalarial effect allergic effect	79,3 79,3 79,3 79,3 79,3 79,3	0,8 0,8 0,8 0,8 0,8 0,8
5.		β-glucuronidase inhibitor	75,2	0,4
6.		cure of an autoimmune disorder cure of rheumatoid arthritis antitobacco	89,1 77,9 70,1	0,7 0,3 0,5
7.		cure of an autoimmune disorder cure of rheumatoid arthritis	88,2 80,5	0,7 0,2

In the IR spectra of N-glycosylamines (1-3) a wide intensive band in 3405  $\text{cm}^{-1}$ , corresponding to the stretching vibrations of the secondary hydroxyl groups (OH) of carbohydrate has been observed. The presence of several peaks in the region of 1010-1080  $\text{cm}^{-1}$  indicate pyranose form of glycoside residue. Strips of absorption of synthesised glycosides (1-3) in about 891  $\text{cm}^{-1}$  testify about  $\beta$ -conformation at the anomeric center. The literary data testifies that for pyranosides by means of IR-spectroscopy it is possible to distinguish equatorial and axial position of hydrogen atom at C1 aldopyranose.

Equatorial position of bond C1-H causes peak in  $844 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$  (deformation vibrations), and axial position of this bond -  $891 \pm 7 \text{ cm}^{-1}$ . Research of spectra of derivatives of glycoside (1-3) has shown the absence of strips of absorption in about  $844 \text{ cm}^{-1}$  that testifies about  $\beta$ -conformation of pyranose cycle of the synthesised compounds.

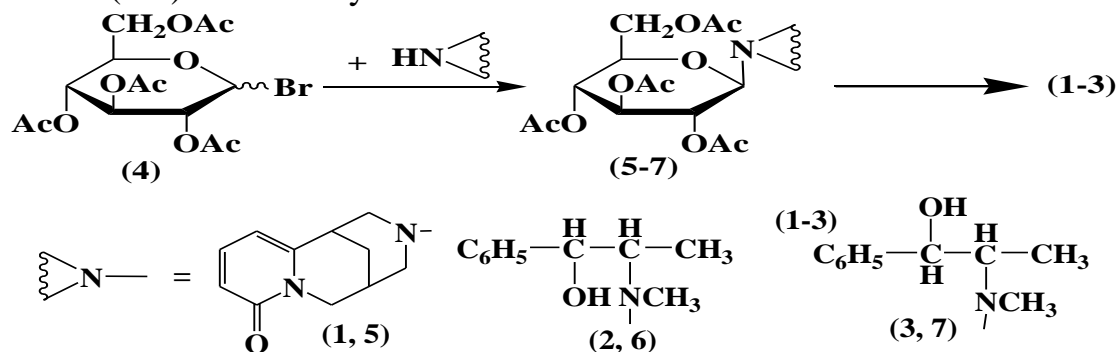


In the  $\text{NMR}^1\text{H}$  spectrum of the glycoside (1) signals of methine protons H-1,2,3,4,5 have been observed in 3,86-5,72 m.d.. Doublet in 5.02 m.d. belongs to anomeric protons with the spin-spin interaction  $\sim 8,8 \text{ Hz}$ . The high value of the anomeric proton coupling constants (KCCB) indicating the axial orientation of the proton, and as consequence, the equatorial orientation of the alkaloid fragment. In the spectrum three groups of signals of a low field correspond to protons  $\alpha$ -pyridine nucleus of cytosine alkaloid. Three groups in the spectrum of the signals of low field correspond to the protons, 7.23 m.d. the signals  $J_{\beta,\alpha} \sim 8,8 \text{ Hz}$ ,  $J_{\beta,\gamma} \sim 7,2 \text{ Hz}$ , correspond to  $\beta$ -proton constants of spin-spin interaction. Split doublet at 6.26 m.d. corresponds to  $\alpha$ -proton and dis-splitting doublet at 6.02 m.d. corresponds to  $\gamma$ -proton ( $J_{\alpha,\gamma} \sim 2 \text{ Hz}$ ). The following group of lines representing a difficult signal in the field of 3,61-4,45 m. d. correspond to axial and equatorial protons in the position of C<sub>10</sub>. Multiplet in the field of 2,28-2,65 m. d. represents signals from five protons which are at C7, C8 and a tertiary proton at C4.

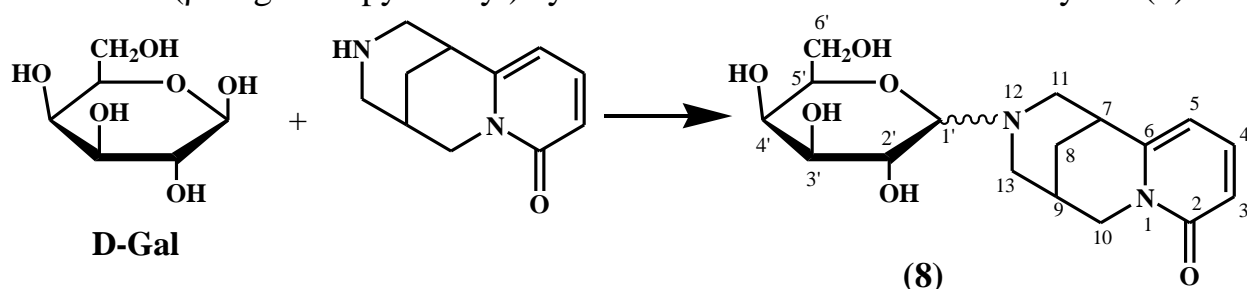
N-glycosides (1-3) have been obtained by different method as well. 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) amines (5-7) have been obtained at first as a result of alkylation of cytosine, L-ephedrine and D-pseudoephedrine alkaloids with tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl bromide (4) in the medium of acetone in the presence of potash. Due to the high reactivity of the relative-enforcement acylhalogenoses, they are little resistant. Synthesised acetobromoglucose should be stable for 2 days, then its white colour sharply enters becomes black. Acetyl protecting compounds (5-7) being deprotected by the

method of Zemlen in absolute methanol in the presence of sodium methylate, as a result 1-glyukopiranozilamines (1-3) are obtained. In the IR spectrum of the compound (5-7) absorption bands NH (alkaloid) in  $3224\text{ cm}^{-1}$  have not been observed, it has been observed the absorption bands of acetate carbonyl (C = O) in  $1751\text{ cm}^{-1}$  and C-O ( $1228\text{ cm}^{-1}$ ) and a group of lines in the region  $1020-1057\text{ cm}^{-1}$ , indicating the pyranose form of the glycoside residue. Intense signal in  $1650\text{ cm}^{-1}$  refers to an amide group (NC = O) of cytosine alkaloid in the compound (5).

In the NMR<sup>1</sup>H spectra of the acetoxy compound (5-7) as compared with hydroxy compounds (1-3) signals of methine protons H-1,2,3,4,5 have been observed in weaker field. Doublet in 5.42 m.d. refers to the axial proton (compound 5), i.e.  $\beta$ -form ( $J_{\text{H}_1\text{H}_2} \sim 8,9\text{ Hz}$ ). The splitting of the peak up doublet indicates that the proton interacts with only one proton of a neighboring carbon atom (at C2). The high value (J) of anomeric proton indicates the orientation of the proton to the axial and the equatorial orientation of alkaloid fragment. Alongside with the spectrum signals of protons for of the carbohydrate parts, there are also signals of alkaloid part. Physical-chemical constants of N-glycosides (1-3) obtained by both methods have been existed identical.



A more detailed study of the structure of N-aminoglycosides, and to examine the interbond «Structure-Activity» has been carried out in the same above given scheme condensation with D-galactose alkaloid cytosine in a small amount of absolute ethanol for 8 hours at temperature of  $65-70^\circ\text{C}$ . As a result of reaction N-( $\beta$ -D-galactopyranosyl) cytosine has been obtained with 74% yield (8).

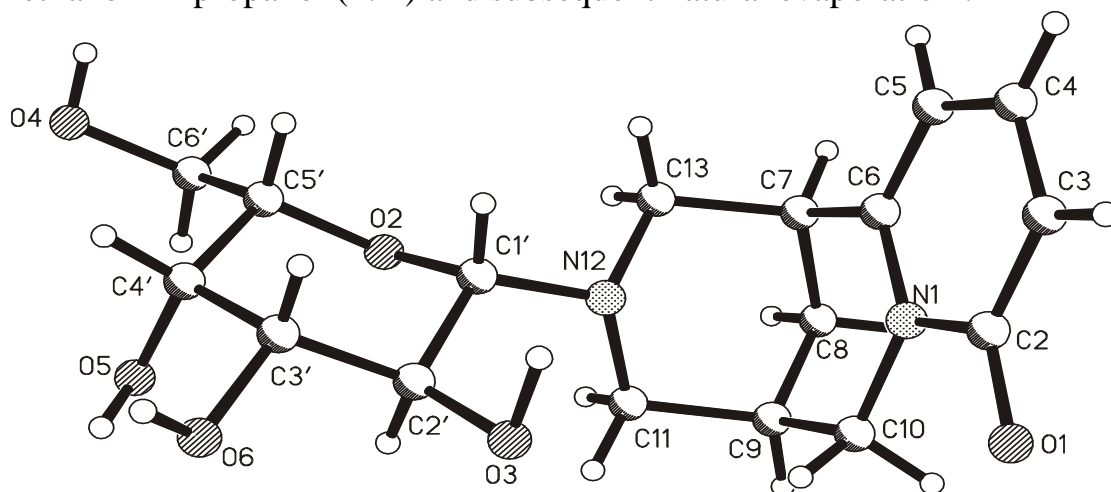


The IR spectrum of compound (8) presents the major intensity signals of hydroxyl groups (OH) in the carbohydrate portion  $3410\text{ cm}^{-1}$  and a carbonyl group (N-C = O) cytosine carcass at  $1642\text{ cm}^{-1}$ .

NMR<sup>1</sup>H spectra data of the compound (8,  $\delta$ ), m. d. ( $J$ , Hz): 1.75 (2H, s, br, J<sub>8,7</sub>=12,2, J<sub>8,9</sub>=12,5, H-8); 2.40 (1H, br. D, H-9); 2.65 (2H, d. d, J<sub>11a</sub>, 11e=10,2, J<sub>11a</sub>, 9=9.4, H-11); 2.80 (2H, m, H-2'); 3.02 (2H, m, H-13); 3.09 (1H, br. D, H-7); 3.20 (1H, m, H-4'); 3.39 (1H, m, H-5'); 3.48 (2H, m, H-6'); 3.72 (1H, m, H-3');

3.80 (1H, m, H-10a); 3.85 (1H, d, J10a, 10e =15,5, H-10e); 4.08(1H, d, J1', 2'=8.8,H); 4,25 (1H,β-1 d, J1', 2'= 4.5,H);α-1' 6.06 (1H, d, J5,4=6.8, H-5); 6.18 (1H, d, J3,4=9,0, H-3); 7.30 (1H, d. D, J4,5=6.8, J4,3=9,0, H-4).

Attempts to grow for the necessary removal of X-ray analysis of crystals have been made in order to determine absolute spatial configuration of the synthesized N-cytisinilglycosides. It has been discovered that the synthesized N-glycosides cytosine more suitable for research crystals have been obtained for the compound N- (β-D-galactopyranosyl) cytosine (8) with multiple recrystallization from ethanol - 2-propanol (1: 1) and subsequent natural evaporation .



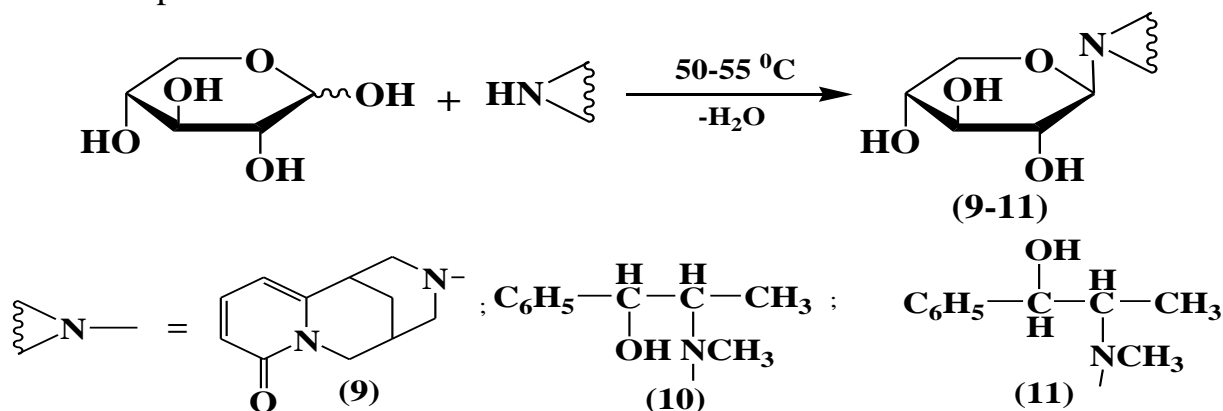
**Figure 1 -The spatialstructure of the moleculeN- (β-D-galactopyranosyl) cytosine(8)**

Thus it has been isolated transparent with a blue tint, needle crystals. Further X-ray diffraction analysis of the molecule has been carried out (8). General view of the molecule (8) is shown in Figure 1. Analysis of the spatial structure of studied molecules (8) clearly has showed that the crystal N- (β-D-galactopyranosyl) -cytosine (8) is in a stable β-anomeric configuration, as it indicates trans-axial arrangement of protons at C1' glycoside and C2' carbon pyranose ring.

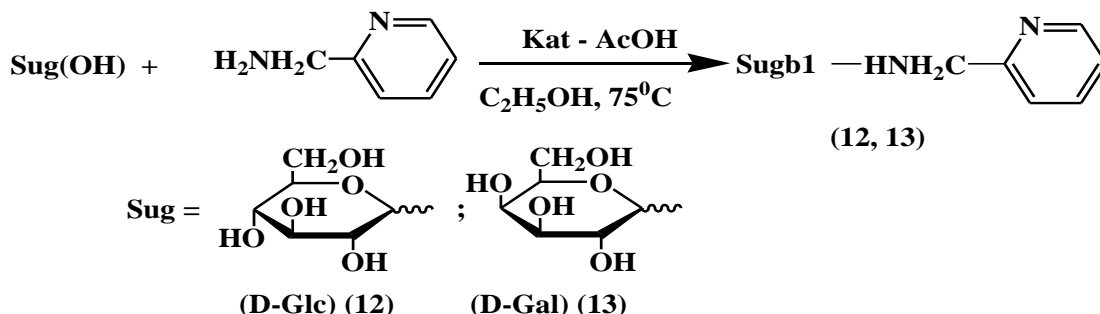
Synthesis and structure of N- xylosides certain alkaloids. For the purpose of synthesizing potentially bioactive compounds and the study of properties of the compounds depending on the composition and structure N- xylosides (9-11) on the basis of certain alkaloids, which possess analeptic and antitobacco-properties, have been synthesized according to the computer prognostication (Table 3). Synthesis of N-xylosilamines (9-11) has been carried out by straight condensation of cytosine alkaloids, L-ephedrine, D-pseudoephedrine and D-xylose in the alcoholic medium in the presence of catalytic amount of acetic acid.Proceedingof the reactionhas been controlled by a thin layer chromatography.

In the IR spectra of xylopiranosilamine (9-11) having multiple peaks in the 1025-1101  $\text{cm}^{-1}$  shows pyranose form of xylosidic residue. Absorption bands in the synthesized xylosides in 891  $\text{cm}^{-1}$  indicate β-conformation at the anomeric center. Lack of absorption bands in about 844  $\text{cm}^{-1}$  has explained significantly less change in the dipole moment, which should be the result of deformation of the equatorial C1-H bond in symmetrical normal conformation of D-xylopyranose lacking both methylol groups and all axial substituents, except the axial groups of C1.

The obtained results show that the direct condensation of amines with monosaccharides (glucose and xylose) can serve as a simple and convenient method of the introduction of carbohydrate residues in the molecules of alkaloids and it has broad prospects for obtaining on the basis of their new biologically active compounds.



**N-Glycosylation of 2-aminopyridine derivatives.** It is known that N-glycosylation of many amine compounds, including amino-substituted pyridine compounds is regarded as a new sub-passage to the development of advanced and effective medicines purposeful-directional action by active transport of carbohydrate fragments. It is also known that many pyridine derivatives are not only essential vitamins (B5 and B6), but also have a huge range of physiological activity - TB, antibiotic, antihistamine, antidepressant, analgesic, nootropic, psychotropic and others. Currently, about 5% of certain medicinal preparations are pyridine derivatives.

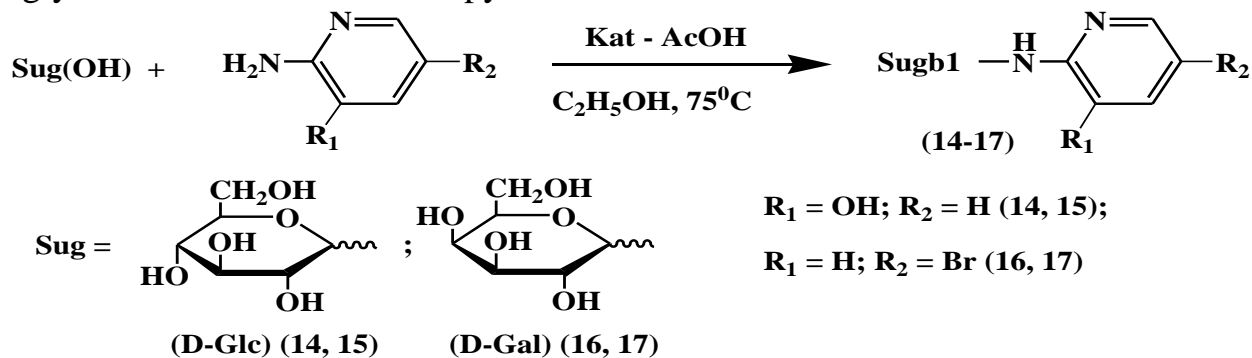


Therefore, we attempted to synthesize N-aminoglycosides on the basis of 2-amino-5-bromopyridine, 2-aminomethylpyridine and 2-amino-3-hydroxypyridine. The condensation reaction of the monosaccharides D-glucose and D-galactose with the previously mentioned 2-aminopyridine compounds has been carried out in alcoholic medium in the presence of a few drops of acetic acid as catalyst, as a result of reaction corresponding N-(2-aminomethylpyridinyl)-β-glycopyranosilamines (12, 13) with the yield of 70-89% has been obtained.

In order to obtain new N-aminoglycosides some advanced researches have been carried out and syntheses on the basis of 2-amino-3-hydroxypyridine and 2-amino-5-bromopyridine. As a result of the condensation of the monosaccharides D-glucose and D-galactose with the previously mentioned aminopyridine the corresponding N-(2-amino-3-hydroxypyridine-β) -glikopiranozilaminy (14,15) and

N- (5-bromopyridine - $\beta$ -2) -glycopiranozilamin(16, 17) have been obtained in good yields.

It should be noted that compounds obtained on the basis of 2-amino-5-bromine pyridine N-aminoglycosides (16, 17), as distinct from the previously mentioned compounds, are quite stable and easily amenable to recrystallization in ethanol, white crystalline solid, which is undoubtedly linked with stable initial aglycone - 2-amino-5-brominepyridine.



In the IR spectra of the obtained compounds (12-17) present an absorption band in  $890 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ , indicating  $\beta$ -conformation at the anomeric center. The presence of multiple peaks in  $1010\text{-}1090 \text{ cm}^{-1}$  shows the pyranose form of the glycoside residue. In  $600\text{-}700 \text{ cm}^{-1}$  the bond C-Hal appears, in  $1280\text{-}1330 \text{ cm}^{-1}$  - stretching vibrations of C-N. The stretching vibrations of OH groups and NH appear as a broad intense band in  $3260\text{-}3380 \text{ cm}^{-1}$ . Analysis of IR spectra of the compounds (12-17) show that they do not contain C = N-bond, there are no Schiff base type compounds.

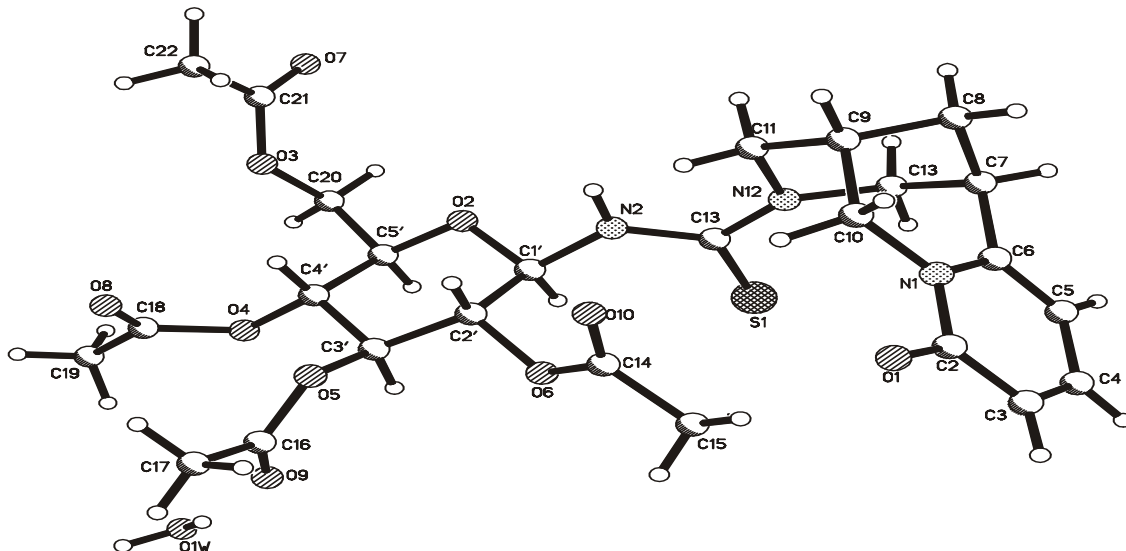
When analyzing NMR<sup>1</sup>H spectra (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) of the compounds (16, 17) it has been determined that the anomeric proton H (1) is shown by a triplet of the carbohydrate residue in 4.30-4.50 m.d. SSCC = 6.8-7.2 Hz typical  $\beta$ -anomer and testifying to its axial position.

In the mass spectra of compounds (16, 17) splinters and fragments of molecules decomposed by glycosidic bond besides the molecular ions with a relative intensity of about 10% have been recorded. Mass spectrum of the compound (16) (EM, 70 eV, m/z (I<sub>rel.</sub> (%))): 336 [M]<sup>+</sup> (10) 334 [M]<sup>+</sup> (10), 201 (100) 172 (30), 158 (22), 60 (40).

Thus, on the basis of the monosaccharides D-glucose and D-galactose, and 2-aminopyridine compounds very promising in terms of new biological N-aminoglycosides have been obtained, and their structure has been determined by using IR- and NMR<sup>1</sup>H spectroscopy and mass spectrometry.

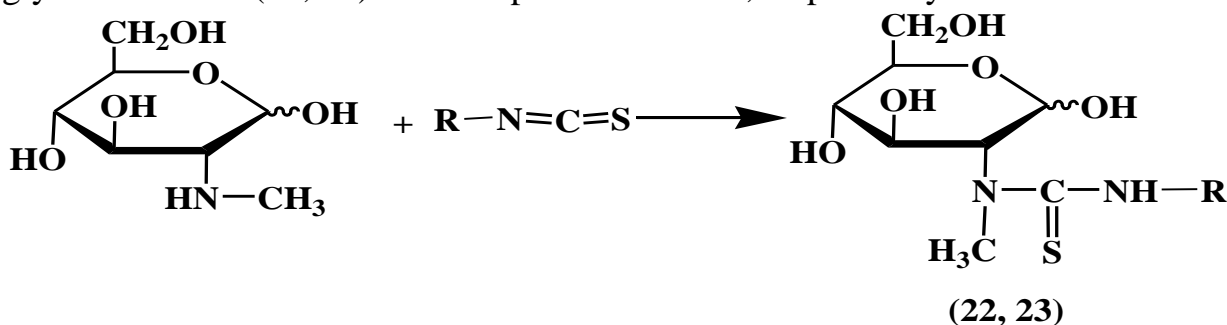
**Synthesis and structure of carbohydrate thiourea derivatives.** In continued research on modifying glucose thiourea derivatives have been synthesized on the basis of certain alkaloids and D-glucose. Bonding amines to isothiocyanates is one convenient method of synthesis of the thiourea derivatives. As you know, glycosylisothiocyanates play an important role in the chemistry of carbohydrates. They are included in synthetic nucleoside analogues alongside with being as synthons in the synthesis of various nitrogen-containing heterocyclic derivatives of carbohydrates.

It is known that glycosilthiocyanates react readily with nucleophilic reagents, and by reacting 1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glycopyranosilthiocyanate (18) with cytosine, L- ephedrine D- pseudoephedrine and for a good yields (85-92% of theor.) N-substituted acetylglucozilthioureas (19-21) are generated. The reaction is carried out at room temperature, and anhydrous benzene and ethanol are used as solvents.



**Figure 2 -The spatial structure of the molecule N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) -N'- cytisinethiourea (19)**

Very promising synthon among monosaccharide N-glycosylamines for further transformation is N-methylglucosamine having an atom in the carbohydrate C2 free secondary amino group. In order to modify N-methylglucosamine thiourea fragment has been loaded in its structure by reacting it with allyl and phenyl isothiocyanate. The reaction has been carried out in an alcohol (ethanol, 2-propanol) medium at room temperature. Product yield - N-substituted glycosilthiourea (22, 23) - made up 90 and 61.6%, respectively.



**R = CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- (22); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - (23)**

In the IR- spectra of compounds (22, 23) it has been observed broad intense bands in the 3470-3320 cm<sup>-1</sup> due to stretching vibrations of OH groups, as well as the stretching vibrations of CH fragments aromatic system. In 1545-1510 cm<sup>-1</sup> thiocarbonyl group (C = S) appeared.

When analyzing the NMR<sup>1</sup>H spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) of compound (22), the signals of protons CH-, CH<sub>2</sub>-groups of the carbohydrate molecule appear in 3,48-3,82 m.d. as a complex multiplet. In 4.40-4.55 m.d. protons of hydroxyl groups of pyranose ring appear in the form of doublets and triplets. The protons of



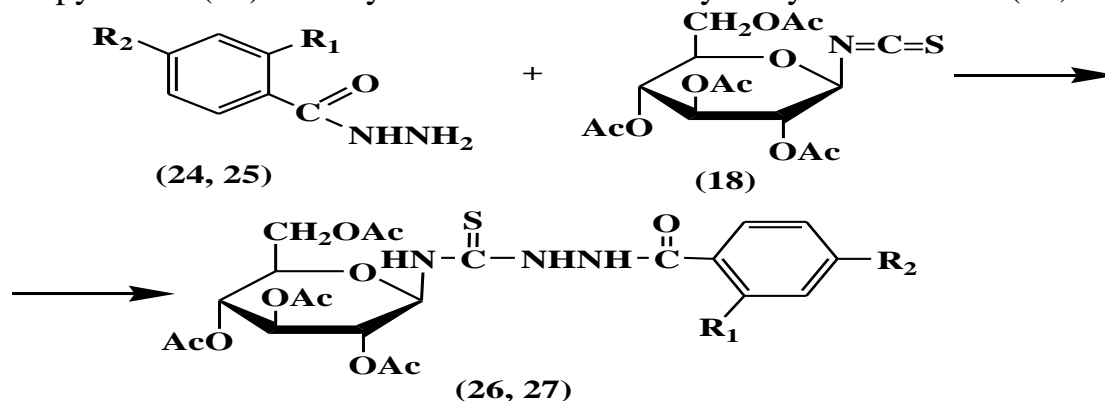
N-CH<sub>3</sub> appear in the form of singlet in the 3.12 m.d. Methylene protons of the vinyl fragment CH = CH<sub>2</sub> appear in 5.02 m.d. (=CH<sub>a</sub>) and 5.10 m.d. (=CH<sub>b</sub>) in the form of two doublets. Methine proton fragment CH=CH<sub>2</sub> shows itself as a complex multiplet in 5.82 m.d. Methylene allyl protons of CH<sub>2</sub>-CH= appear in 2.46 m.d. in the form of singlet. Amine proton NH appears in the form of broad singlet in 4.10 m.d.

Thus, interaction of glycosylisocyanate with alkaloids cytosine, L-ephedrine D-pseudoephedrine and synthesized previously unknown carbohydrate thioureas has been conducted, and on the base of N-methylglucosamine the corresponding N-substituted glycosylcarbonothioilbenzamides that could potentially find application in medical practice have been obtained

### Synthesis and structure of acetylated glycoside-containing thiosemicarbazide on the base of hydrazides of aromatic hydroxy

It is known that thiosemicarbazide derivatives have a wide-range biological activities: anticonvulsant, hypoglycemic, antiphlogistic and antibacterial. In this regard, we took an interest in the synthesis of new thiosemicarbazide derivatives on the base of hydrazides *o*- and *p*-hydroxybenzoic (salicylic and nipagine) (26, 27) acids.

Synthesis of glycosylthiosemicarbazide derivatives based on substituted aromatic hydroxy by reacting 1-deoxy-1-isothiocyano-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose (18) with hydrazides *o*- and *n*-hydroxybenzoic acids (24, 25).



**R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H (24, 26); R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH (25, 27)**

It is shown that glycosylisothiocyanates (18) can be easily reacted with nucleophilic reagents and N-substituted acetylated glycosil-containing thiosemicarbazide derivatives of *o*- and *n*-hydroxybenzoic acids (26, 27) are generated in good yields. The synthesized compounds (26, 27) is a white crystalline substance soluble in polar organic solvents and they (26, 27) can quite easily be purified by recrystallization to transparent colorless crystals with a clear melting point.

NMR<sup>1</sup>H - spectrum analysis of synthesized derivatives of 4- [2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl] -1- [2- hydroxybenzoyl] thiosemicarbazide (26) has showed that in strong 2,05-1,90 m.d. four singlet methyl protons of the acetate groups appear. Four H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub> protons in pyranose rings escape in 4.89; 5.05; 5.32 and in 5.95 m.d. sharp triplet with coupling constants J = 9.8; 9.2; 9.5 and 9.0 Hz, attesting to the equivalence of the resonance of the proton with the neighboring

pyranose ring. At that hemacyline methine protons of acetylated hydroxylitol of pyranose ring appear in a much weaker field than the free protons of unacetylated saccharides. Thus anomeric proton  $H_1$ , due to the shielding effect of the neighboring double electronegative oxygen atoms and nitrogen shown in the form of a complex multiplet in 4.02 m.d. Signals of aromatic protons  $H_1 - H_4$  are found in the area of weak as following: doublet  $H^1$  in 6.97 m.d., triplet  $H_2$  in 7.45 m.d., triplet  $H_3$  in 6.94 m.d., doublet  $H_4$  in 7.82 m.d. Proton aromatic hydroxyl  $H_5$  appears in the form of singlet in 9.89 m.d. Thioamide and amide N-H protons appear as three singlets in 11.74 m.d. ( $H_5$ ), 10.48 m.d. ( $H_6$ ) and 8.62 m.d. ( $H_7$ ).

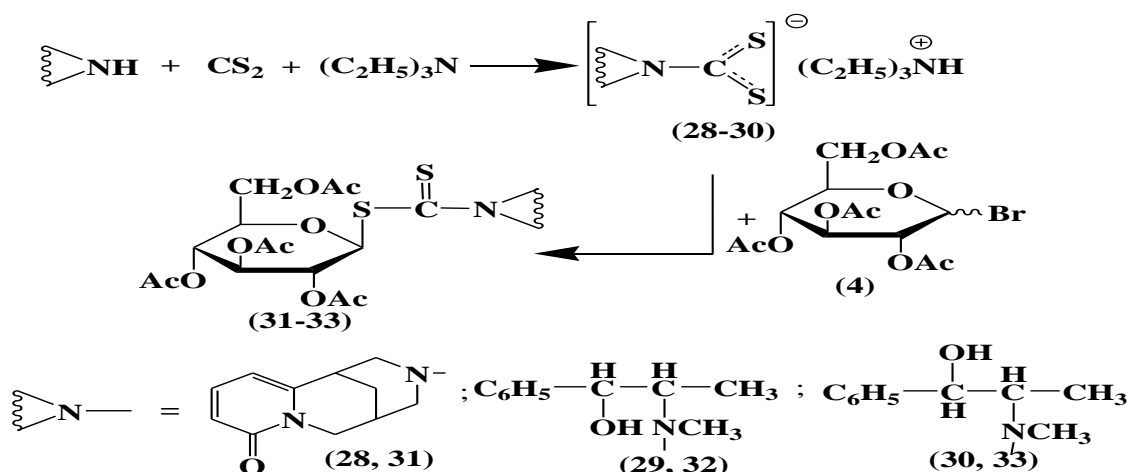
Analysis NMR<sup>1</sup>H - spectrum of synthesized derivatives of 4- [2,3,4,6-tetra-O- acetyl- $\beta$  -D-glucopyranosyl] -1- [4- hydroxybenzoyl] thiosemicarbazide (27) has shown that proton signals of the carbohydrate portion appear in expected regions of the spectrum, *ortho*- and *meta*-protons of aromatic ring resonate in 6.80 and 7.72 m.d. in the form of two doublets.

Thus, on the basis of hydrazides of *o*- and *n*-hydroxybenzoic acid very promising biological carbohydrate thiosemicarbazide derivatives have been obtained and their structure has been determined by using IR- and NMR<sup>1</sup>H spectroscopy.

**Synthesis and structure of ditiourethane on the basis of glucose and certain alkaloids.** Among the dithiocarbamates dithiocarbamic acid esters (ditiourethane) occupy a special place. Introduction of hydrocarbon fragments into the molecule of ditiourethanes can lead to obtain new low-toxic and water-soluble compounds with a variety of types of bioactivity.

Synthesis of carbohydrate esters of N- alkaloid dithiocarbamic acid (31-33) on the basis of D-glucoses and some alkaloids has been carried out, at single-step interaction of alkaloids cytosine, L-ephedrine D-pseudoephedrine with carbon disulfide in the presence of triethylamine in chloroform medium it leads to the formation of N-triethylammonium alkaloid dithiocarbamate (28-30), as a result of the alkylation it leads to the final products - 1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O- acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl bromide (4) -ditiourethanes (31-33). Synthesis is carried out without isolation of the intermediately generated triethylammonium salt of dithiocarbamate (28-30).

In the NMR<sup>1</sup>H spectra anomeric protons of 1- (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-  $\beta$  -D-glucopyranosyl) ethers of N- alkaloid dithiocarbamic acids (31-33) appears as a doublet in 5.70 -5.88 m.d. with the constant of spin-spin interaction of 8,2-8,8 Hz. The value  $J_{1,2}$  of anomeric protons is confirmed with  $\beta$ -configuration of aglycone glycoside in the center for (31-33).



Thus triethylammonium salts of dithiocarbamates have been obtained by reacting carbon disulfide with cytisine alkaloid, L- ephedrine D- pseudoephedrine in the presence of triethylamine. Further interaction with 1-dioxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D- glucopyranosylbromide leads to the generation of ditiourethanes.

**Biological activity of some synthesized compounds.** In chapter 4 for the purpose of determination of finding new highly efficient products range of the synthesized compounds have been subjected to the tests for biological activity.

**The insecticidal properties** of the preparations N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)cytisine (5) and N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-xylopyranosyl)cytisine have been investigated against pests of apple trees growing in the KarSU named after E.A. Buketov.

As a result of investigation it has been determined that compounds N-(2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl) cytisine (5) and N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-xylopyranosyl) cytisine have insecticidal activity of all investigated pests exceeding the level of the reference preparation (sumi-alfa).

Compounds N'-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D- glucopyranosyl)-N'- cytisine thiourea (19) and 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D- glucopyranosyl) ester, N- cytisine dithiocarbamic acid (31) have been tested for fungicidal activity in a series of laboratory experiments in the Institute of Plant Protection (Almaty).

As a result of investigation it has been determined that the compound (19) and (31) have been tested in vitro, and they have pronounced fungicidal activity against plant pathogenic fungus *Fusarium oxysporum* (percentage of growth inhibition - 75-79 and 89-93%, respectively). Compound (31) has also showed fungicidal activity in the embodiment with *Botrytis cinerea* (growth suppression - 81-83%).

Hepatoprotective activity of N-(β-D- glucopyranosyl) cytisine (1) has been studied at the Department of Pharmacology YUKGMA (Shymkent). In acute toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride, hepatoprotective properties of the test compound has been studied. Discovered hepatoprotective activity of the new compounds N-β-D-glyukopiranoziltsitizin (1) requires their further comprehensive study to identify the hepatoprotective properties of hepatitis of various genesis.

In order to determine the relative toxicity of N-cytisine- $\beta$ -D-glucopiranosilamine (1) with the initial cytisine alkaloid, substances have been tested on these samples cytotoxic activity against larvae of marine crustacean *Artemia salina* (Leach) under culture conditions in vitro.

It has been determined that synthesized N-cytisine- $\beta$ -D-glucopiranosilamine (1) is little cytotoxic activity against larvae of marine crustacean *Artemia salina* (Leach) and more than 2-times lower cytotoxicity for comparative sample - cytisine alkaloid which shows moderate cylinic- cytotoxic activity.

The tests have showed that the aminoglycoside derivative of 2-amino-5-bromopyridine (16) possesses strong antioxidant activity (AOA =  $10,62 \pm 1,4\%$ ).

The research of antimicrobial N- (5-bromopyridine-2) - $\beta$  -D-glucopiranosilamin (16) and 4-activity of - [2,3,4,6-tetra-O- acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl] -1- [2 - hydroxybenzoyl] thiosemicarbazide (26) has been carried out in the NPC (MNPH) «Phyto-Chemistry» (Karaganda).

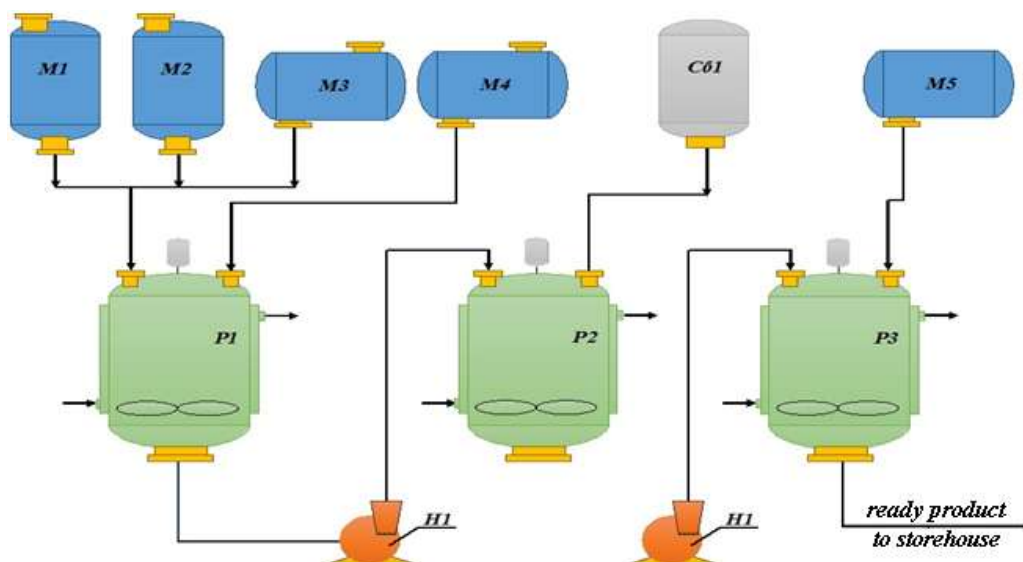
The study of the antioxidant activity of the compound 2-amine-5-bromopyridine (16) has been carried out in the Kazakh State Medical Academy (Astana) by a comprehensive study of the oxidant and the test substance on the total level of lipid peroxidation (LPO) in experiments in vitro.

Врезультатепроведенногобиоскрининганаантимикробнуюактивностьуст ановлено, чтосоединениеN As a result of bioscreening for antimicrobial activity it has been determined that the compounds N- (5-bromopyridine-2) - $\beta$ -D-glucopiranosilamine (16) and 4-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-1-[2-hydroxybenzoyl] thiosemicarbazide (26) demonstrate moderately pronounced activity against gram -positive strain (*Bacillus subtilis*), gram-negative strains (*Escherichia coli*) and yeast (*Candida albicans*).

**In chapter 5 of dissertation «The introduced technological scheme of production of the substance N- $\beta$ -D -glucopyranosylcytosine» is exposed.** It is possible to recommend the synthesized N- $\beta$ -D-glucopiranosilcytizin (1) for the wide application in medical practice as anti-smoking drug, since the replacement of the alkaloid cytisine, a component is already used in anti-smoking drugs («Tabeks», «Lobesil») in the glycoside cytisine will not only reduce the toxicity of the drug, but also significantly increase the prolongation of action due to the gradual hydrolysis of the glycoside.

**Preparation of N- $\beta$ -D-glucopyranosyl cytisine(1).** 0.18 kg (1 mol) and 0.19 kg glucose (1 mole) of cytisine in 1.5 l absolute ethanol and 1 ml of acetic acid are loaded in the reactor. With stirring, the reaction mixture is heated at 65-70 ° C for 5 hours. Solvent - ethanol is distilled off reaction mixture.

The isolation and crystallization of the target product is carried out after the 3-day drying in a desiccator over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, the residue is crystallized from acetonitrile. Yield of product - 90%, t.f. - 183-184 ° C.



M-1 Capacity for glucose; M-2 Capacity for cytisine; M-3 Capacity for ethyl alcohol; M-4 Capacity for acetic acid; M-5 Capacity for the dehydrated alcohol; P-1 Reactor; P-2 Boiling device; P-3 Reactor for recrystallization; C6-1 Collector for solvent; H-1 Pump.

**Figure 3 - the equipment scheme of technological process of obtaining N - β - D-glucopyranosylcytisine**

Substance N-β-D- glucopyranosyl cytisine is pulverized and sieved on a sieve (0.2 mm). Substance N-β-D- glucopyranosyl cytisine is packed on OST 64-2-71-80 type BV -100-9 OS-1.

Packaging in primary and transport packaging, marking-term primary packaging is conducted in accordance with the requirements of OST 64-034-87 and GOST 17768-80.

## CONCLUSION

1. Methods for the preparation of monosaccharides on the basis of local raw materials (corn stalk, cotton stem, vine, darman and poppy) have been developed and improved. The kinetic regularity of hydrolysis of polysaccharides depending on the concentration of the polysaccharide in solution, nature and the concentration of acid has been determined. It has been determined that as the presence of acetic acid during the reaction by product formation process is relatively slow.

2. For the purpose of obtaining xylite the hydrogenation of xylose has been conducted and the structure of the most active cobalt alloys and catalysts, modified with ferromolybdenum and ferrotitanium has been investigated. The optimal condition of hydrogenolysis process of xylose has been determined and the optimal composition of the catalyst: Cu-Al-FTi = 45% -50% -5% has been introduced

3. The reaction of monosaccharides (D-glucose and D-xylose) with alkaloids cytisine, L- ephedrine and D-pseudoephedrine has been investigated, consequently adequate N- glucosilamines and N-xylosilamines have been obtained and characterized. N-glycosides has been obtained by counter synthesis, i.e. alkylating the above-mentioned alkaloids with tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl bromide,

then . 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) amines have been obtained by subsequent reaction with sodium methylate.

4. The first time the reaction of tetraacetylglucopyranosyl isothiocyanate with alkaloids cytosine, L-ephedrine and D-pseudoephedrine and their thioure derivatives. Their structure has been determined by using IR- and NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray analysis.

5. The synthesis of carbohydrate N-alkaloid dithiocarbamic acid has been conducted by reacting cytosine alkaloid, L-ephedrine and D-pseudoephedrine with carbon disulfide in the presence of triethylamine. It is shown that the further alkylation of 1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl bromide led to obtaining dithiouracans.

6. Based on hydrazides of *o*- and *n*-hydroxybenzoic acid very promising in biological carbohydrate thiosemicarbazide derivatives and their structure has been determined using IR- and NMR<sup>1</sup>H spectroscopy.

7. Based on these studies, the synthesis of 33 new glycoside-containing derivatives of alkaloids cytosine, L-ephedrine and D-pseudoephedrine and certain heterocyclic amines. These compounds are characterized by modern physico-chemical methods of analysis.

8. Among the synthesized compounds substances having insecticidal, fungicidal, hepatoprotective, and antimicrobial and other activities have been identified. Some of the synthesized compounds are recommended for further in-depth biological testing for insecticidal, aphicidal and antibacterial and antioxidant activity.

9. As a result of research the technological scheme of obtaining substance N- $\beta$ -D-glucopyranocytosine has been created and also the laboratory technological regulation and adequate technical regulations have been worked out.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### Список опубликованных работ

#### List of publications

#### I бўлим (I часть; I part)

1. Нуркенов О.А., Ахметкаримова Ж.С., Мулдахметов Ж.Х., Аринова А.Е., Ермуханбетова Р.А. Синтез строения N-аминогликозидов на основе N-аминоацетофенона // Журнал Общей Химии. – Санкт-Петербург, 2013. – Т.83, Вып.7. – С.1213-1214. (02.00.00; №1, IF 0.418).
2. Ермуханбетова Р.А., Кеделбаев Б.Ш., Газалиев А.М., Куатбеков А.М., Рахманбердиев Г. Синтез структуры N-гликозидов некоторых алкалоидов // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2010. – №4. – С.48-52. (02.00.00; №2).
3. Нуркенов О.А., Ермуханбетова Р.А., Сатпаева Ж.Б. Синтез строения ацетилированных гликозилсодержащих тиосемикарбазидов на основе гидразидов ароматических гидроксикислоты N-морфолилуксусной кислоты // Узбекский химический журнал. – Ташкент, 2013. – № 1. – С.33-37. (02.00.00; №6).
4. Нуркенов О.А., Ермуханбетова Р.А., Кулаков И.В. N-аминогликозилрование 2-аминопиридиновых производных // Узбекский химический журнал. – Ташкент, 2013. – № 2. – С.19-23. (02.00.00; №6).
5. Ермуханбетова Р.А., Рахманбердиев Г., Газалиев А.М. Синтез дитиоуретанов на основе глюкозы и некоторых алкалоидов // Химия и химическая технология. – Ташкент, 2013. – № 1. – С.19-22. (02.00.00; №3).
6. Ермуханбетова Р.А., Кеделбаев Б.Ш., Газалиев А.М., Куатбеков А.М., Рахманбердиев Г. Синтез, структура и биологическая активность N-гликозидов некоторых алкалоидов // Химия и химическая технология. – Ташкент, 2011. – № 2. – С.28-32. (02.00.00; №3).
7. Ермуханбетова Р.А., Рахманбердиев Г., Газалиев А.М. Синтез строения тиомочевинных производных на основе глюкозы и некоторых алкалоидов // Вестник УзНУ. – Ташкент, 2015. – № 3/1. – С.197-201. (02.00.00; №12).
8. Ермуханбетова Р.А., Кеделбаев Б.Ш., Рахманбердиев Г. Гидролиз полисахаридов растительного сырья // Композиционные материалы. -2015.- № 1. – С.39-42. (02.00.00; №4).
9. Ермуханбетова Р.А., Газалиев А.М., Кеделбаев Б.Ш., Рахманбердиев Г. Технология получения биологически активного N-β-D-глюкопиранозилцитизина // Химия и химическая технология. – 2015.–№ 1(47). – С. 22-25. (02.00.00; №3).
10. Ермуханбетова Р.А., Газалиев А.М., Кеделбаев Б.Ш., Рахманбердиев Г. Технология получения биологически активного N-β-D-глюкопиранозилцитизина. // Химия и химическая технология. – Ташкент, 2015. – № 1(47). – С. 22-25. (02.00.00; №3).
11. Нуркенов О.А., Кулаков И.В., Ермуханбетова Р.А. Синтез и биологическая активность новых N-аминогликозидов с пиразольным

фрагментом // Химия в интересах устойчивого развития. –Новосибрск, 2014. –Т. 22, – № 2. – С.153-156.

### **II бўлим (II часть; II part)**

12. Ermuhanbetova R.A., Gazaliev A.M., Rakhmanberdiev G. Synthesis and structure of thiourea derivatives on the basis of glucose and some alkaloids// Europäische Fachhochschule. European Applied Sciences. – Germany, 2014. –№10. –Р.103-105. (02.00.00; №4).

13. Ермуханбетова Р.А., Кедельбаев Б.Ш., Газалиев А.М. Исследование процесса и катализаторов синтеза ксилита на модифицированных кобальтовых катализаторах // Вестник КарГУ. Серия химия.-2004.-№3(35).- С.6-9.

14. Ермуханбетова Р., Кедельбаев Б., Газалиев А., Куатбеков А. Исследование адсорбционных свойств модифицированных кобальтовых катализаторов // Поиск. Алматы. -2004. - №1.-С.37-40.

15. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Ермуханбетова Р.А., Кулаков И.В. Синтез и строение N-гликозидов некоторых алкалоидов // Вестник КарГУ. Серия химия. -2005.-№3(39).-С.44-47.

16. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ермуханбетова Р.А., Бессонов Д.В., Кулаков И.В. Синтез и строение дитиокарбаминовых производных алкалоидов и углеводов // Наука и образ. Южного Казахстана.- 2006.-№1.- С.87-90.

17. Ермуханбетова Р.А., Кедельбаев Б.Ш., Газалиев А.М., Куатбеков А.М. Получение ксилита из нетрадиционного сырья // Тез. докл. конф. молодых ученых ИХРВ АН РУз.–Ташкент, 2004.-С.97.

18. Ермуханбетова Р.А., Кедельбаев Б.Ш., Газалиев А.М., Куатбеков А.М. Получение ксилитозы из растительного сырья // Тез. докл. конф. молодых ученых ИХРВ АН РУз.–Ташкент, 2004.-С.98.

19. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Ермуханбетова Р.А., Айнабаев А.А., Бессонов Д.В. Синтез новых гликозиламинов и тиомочевинных производных на основе D-глюкозы и некоторых алкалоидов // Матер. междунар. научно-практ. конф., посвящ. 80-летию Е.А.Букетова. - Караганды, 2005.-С.28-31.

20. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Ермуханбетова Р.А., Бессонов Д.В., Айнабаев А.А. Новые углеводсодержащие производные некоторых алкалоидов // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Физико-химические процессы в газовых и жидких средах».-Караганды, 2005.-С.308-310.

21. Ермуханбетова Р.А., Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Бессонов Д.В., Айнабаев А.А., Кулаков И.В. N-гликозидные производные фармакологически важных аминов и алкалоидов // Тр. межд. научно-методич. конф. «Совершенствование взаимосвязи образования и науки в XXI веке и актуальные проблемы повышения качества подготовки высококвалифицированных специалистов». –Шымкент, 2006.-С.294-296.

22. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ермуханбетова Р.А., Кулаков И.В., Айнабаев А.А. Синтез алкалоидсодержащих моносахаридов // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Совр. проблемы орг. синтеза,



электрохимии и катализа».- Караганда, 2006.-С.303-306.

23. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ермуханбетова Р.А., Бессонов Д.В., Кулаков И.В. Синтез новых серосодержащих производных D-глюкозы // Матер. междунар. научно-практич. конф. «Совр. проблемы орг. синтеза, электрохимии и катализа».- Караганда, 2006.- С.313-317.

24. Бессонов Д.В., Газалиев А.М., Ермуханбетова Р.А., Кулаков И.В., Айнабаев А.А., Нуркенов О.А. Синтез алкалоидсодержащих производных углеводов // Тез. докл. IV Всеросс. науч. конф. «Химия и технология растительных веществ».- Сыктывкар, 2006. - С.36.

25. Кулаков И.В., Ермуханбетова Р.А., Нуркенов О.А., Газалиев А.М. Синтез N-аминогликозидов на основе некоторых физиологически активных алкалоидов // Сб. трудов междунар. конф. по химической технологии ХТ'07. Т.3 / Под. ред. А.А.Берлина, Н.А.Халтуринского, А.А.Вошкина. - М.:ЛЕНАНД, 2007.-С.148-150.

26. Ермуханбетова Р.А., Кеделбаев Б.Ш., Газалиев А.М., Куатбеков А.М., Рахманбердиев Г. Синтез и структура N-гликозидных производных цитизина, эфедрина, псевдоэфедрина // Матер. научно-практ. конф. «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2010. – С.154.

27. Ермуханбетова Р.А., Рахманбердиев Г. Разработка метода получения ксилита из отходов переработки растительного сырья// Сб. тр. науч. техн. конф. «Актуальные проблемы инновационных технологии химической нефте-газовой и пищевой промышленности».- Ташкент, 2012.- С.43-44.

28. Nurkenov O.A., Fazylov A.S., Ahmetkarimova Zh.S., Ermuchanbetova R.A., Satpaeva Zh.B., Muldahmetov Zh.H. Synthesis and structure N-aminoziliglykozides by the p-aminoacetophenon// Materialy IX Mezinarodni Vedecko-Prakticka Konferencie «Vedaa Technologie: Krok do Budoucnosti-2013».- Praha, 2013. – Т. 23. - С. 97-100.

29. Мулдахметов Ж.Х., Ермуханбетова Р.А., Нуркенов О.А. Синтез тиомочевинных производных N-метилглюкозамина // Электронный сборник тезисов докладов «Шестьдесят шестая всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием». – Ярославль, 2013. –С. 43.

30. Нуркенов О.А., Ермуханбетова Р.А., Фазылов С.Д., Мулдахметов Ж.Х. Новые тиомочевинные производные N-метилглюкозамина// Сборник тезисов международной научной конференции. «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». – Ташкент, 2013. – С.18-19.

31. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Мулдахметов Ж.Х., Кабиева С.К., Ермуханбетова Р.А., Синтез и строение аллил – и фенилтиомочевинных производных N-метилглюкозамина // Матер. междунар. научно-практ. конф. «Наука и образование в Центральном Казахстане». – Караганда, 2013. – С. 317-318.

Автореферат ўзбек тилига ТКТИ катта ўқитувчиси Мирсагатова Умида Захидовна томонидан таржима қилган.

Автореферат инглиз тилига ТКТИ катта ўқитувчиси Шокирова Муқаддас Мусахановна томонидан таржима қилган.

Автореферат «Кимё ва кимё технологияси» журнали таҳририятида тахрирдан ўтказилди (01.02.2016йил).

Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.

Шартли босма табағи:5.Адади 100. Буюртма № 08.

Баҳоси келишилган нарҳда.

«ЎзР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.