

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ЭШОНОВ МУБАШШИРХОН АБДУРАШИДОВИЧ

***HAPLOPHYLLUM ACUTIFOLIUM* VA *HAPLOPHYLLUM
PEDICELLATUM* ЎСИМЛИКЛАРИ АЛКАЛОИДЛАРИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Эшонов Мубашширхон Абдурашидович

Haplophyllum acutifolium ва *Haplophyllum pedicellatum*
ўсимликлари алкалоидлари..... 3

Эшонов Мубашширхон Абдурашидович

Алкалоиды растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum*
pedicellatum..... 21

Eshonov Mubashshirxon Abdurashidovich

Alkaloids of plants *Haplophyllum acutifolium* and *Haplophyllum*
pedicellatum..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ЭШОНОВ МУБАШШИРХОН АБДУРАШИДОВИЧ

***НАРЛОПНУЛЛУМ АСУТИФОЛИУМ ВА НАРЛОПНУЛЛУМ
РЕДИСЕЛЛАТУМ* ЎСИМЛИКЛАРИ АЛКАЛОИДЛАРИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/К263 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.uzicps.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Расулова Халида Абдулхаевна
кимё фанлари номзоди

Расмий оппонентлар:

Гафуров Махмуджон Бакиевич
кимё фанлари доктори, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020. К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ш. Ш. Сағдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, т.ф.д, проф.

Н.К. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.н.

Э.Х. Ботиров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д., проф.

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда ўсимликлардан юқори физиологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг физик-кимёвий хоссалари ва фармакологик фаоллигини аниқлаш, шунингдек, уларни амалиётга тадбиқ этиш бўйича кўплаб тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Қадимда, табобатда ҳам таркибида алкалоидлар сақлаган ўсимликлар алоҳида ўрин тутган. Замонавий тиббиётда ўсимликлардан олинadиган табиий дори воситаларига бўлган эҳтиёжнинг ортиши, уларнинг организмга салбий таъсири кам эканлигини кўрсатади. Шунинг учун, маҳаллий ўсимликлар таркибидаги физиологик фаол хинолин алкалоидларни физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш ва улар асосида турли касалликларни олдини олувчи, даволовчи ҳамда заҳарлилиги кам бўлган дори воситаларини яратиш долзарб вазифа ҳисобланади.

Дунё микёсида турли хил касалликларни даволашда хинолин тузилишидаги алкалоидлар асосидаги мефлохин, плаквенил, гидроксихлорохин, немозол, пирантел, иммард, цилостазол, гатифлоксацин, ципрофлоксацин, лемефлоксацин, бозулиф, хлорохин, нуперкаинал, проктол, проктоседил каби савдо белгиси билан яратилган дори воситалари қўлланилиб келинмоқда. Бу эса хинолин алкалоидларига бўлган қизиқишнинг ортиши, таркибида хинолин алкалоидлари сақловчи ўсимлик турларини излаб топиш ва уларнинг кимёвий таркибини ўрганишни тақозо этади. Ана шундай ўсимлик турига *Haplophyllum* туркумини мисол қилишимиз мумкин. Ўрта Осиёда ўсувчи *Rutaceae* оиласига мансуб *Haplophyllum A. Juss* (маҳаллий номи тошбақатол) ўсимликлар туркуми, жумладан: *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимлик турлари ўсиш жойига кўра таркибида фармакологик фаолликларга, турли хил тузилишга эга бўлган хинолин алкалоидларига бой эканлиги ва улар кам ўрганилганлиги билан муҳим аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда маҳаллий доривор ўсимликлар асосида импорт ўрнини босувчи дори воситаларини яратиш, аҳолини сифатли ва арзон дори-дармон билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Хусусан, Ўсимлик моддалари кимёси институти олимлари томонидан алкалоидлар асосида “Аллапинин”, “Галантамин”, “Цитизин” каби дори воситалари тиббиёт амалиётига жорий қилинган. Ҳозирги вақтда хинолин алкалоиди асосида янги “Скиммианин” дори воситаси олиш устида илмий изланишлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларини ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш»¹ юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борадаги вазифаларни бажаришда, биологик фаол бирикмаларни ажратиш, кимёвий

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устивор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги фармони

таркибини аниқлаш ҳамда улар асосида дори воситаларини ишлаб чиқиш соҳасидаги ишларни янада жадаллаштириш, маҳаллий хом-ашё ресурсларидан янги самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон “Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805-сон “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги ҳамда, 2021 йил 13 февралдаги ПҚ-4992-сон “Кимё саноати корхоналарини янада ислоҳ қилиш ва молиявий соғломлаштириш, юқори қўшилган қийматли кимёвий маҳсулотларни ишлаб чиқаришни ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги Фармон ва қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология», VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда *Haplophyllum* туркумига мансуб ўсимликларининг 70 дан ортиқ тури мавжуд бўлиб, улардан 23 та тури Ўрта Осиё ва Қозоғистонда, 7 таси Кавказда, биттадан тури Европа ва Сибирда, 16 та тури Ўзбекистонда ўсади. Ҳозирги кунда бир қатор хорижлик олимлар Р. Parhoodeh, М. Rahmani, N. Mohd, Н. Mohd, Н.Н. Hafez, S.A. Al-Hussain ва бошқалар томонидан фитокимёвий илмий изланишлар олиб борилмоқда.

Haplophyllum туркуми ўсимликларини фитокимёвий ўрганиш бўйича тадқиқотлар ЎЗР ФА УМКИ академик С.Ю. Юнусов бошчилигида Г.П. Сидякин, И.А. Бессонова ва унинг шогирдлари: Д.М. Разакова, Е.Ф. Несмелова, В.И. Ахмеджанова, Х.А. Расуловлар томонидан олиб борилган.

Rutaceae оиласи вакиллариининг баъзи турлари республикамызда кенг тарқалган бўлиб, саноат миқёсида қайта ишлаш учун ҳам хом ашё базаси етарлидир. *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* шундай ўсимликлардан бўлиб, Ўзбекистон флорасида кенг тарқалган, лекин кимёвий жиҳатдан унинг фитокимёвий таркиби тўлиқ ўрганилмаганлиги, бу соҳада илмий-тадқиқот ишларини олиб бориш, ўсимликлар таркибидан янги ва самарали биологик фаол бирикмаларни ажратиш олиш муҳимлиги ушбу мавзунини танлашга асос бўлиб хизмат қилди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий тадқиқот ишлари режасининг № ФА-Т-7-005 рақамли “Ўзбекистоннинг алкалоид сақловчи ўсимликларини тадқиқотлари асосида биологик фаол субстанциялар яратишнинг фундаментал асослари” (2017-2020 йй) ва Ўзбекистон-Россия халқаро гранти MRU-FA-21/2017 рақамли “Таркибида аллен ҳамда урацил

фрагментларини сақловчи, шишларга қарши таъсир этувчи табиий бирикмаларнинг синтези ва механизмлари” (2018-2019 йй) мавзусидаги фундаментал ҳамда амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларининг таркибидаги хинолин алкалоидларини ажратиб олиш, скиммианин асосида хинолин ҳосилаларини синтез қилиш, янги алкалоидларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар ёрдамида исботлаш ва биологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Haplophyllum acutifolium ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларини ер устки қисми ҳамда илдизларини экстракция қилиш;

алкалоидлар йиғиндисини колонкали хроматография усулида бўлиш ва соф ҳолдаги алкалоидларни ажратиб олиш;

маълум тузилишли моддаларни гувоҳ алкалоидлар билан таққослаш ва янги алкалоидларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар ёрдамида исботлаш;

ўсимликлар таркибида кўп миқдорда учрайдиган скиммианин алкалоиди асосида модификация тадқиқотларини олиб бориш;

синтез қилиб олинган моддаларнинг тузилишини физик-кимёвий усуллар ёрдамида исботлаш;

ажратиб олинган алкалоидларнинг фармакологик хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Haplophyllum acutifolium*, *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликлари, шунингдек, скиммианин алкалоиди ҳамда унинг янги синтез қилинган ҳосилалари танланган.

Тадқиқотнинг предмети *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларидан ажратиб олинган хинолин алкалоидлари, скиммианин ҳосилалари, уларнинг кимёвий тузилиши, физик-кимёвий хоссалари ва биологик фаоллигини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида органик (синтез, модификация) ва биоорганик кимё (экстракция) усуллари, хроматографик (колонкали (КХ) ва юпқа қатламли (ЮҚХ)), физик-тадқиқот (УБ-, ИҚ-, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопия (HSQC, HMBC)), рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ҳамда биологик тадқиқот усулларида фойдаланилди. Биологик фаолликни дастлабки баҳолашда PASS дастури қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда ўсувчи *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимлик турларидан 4 та янги хинолин-2-он алкалоидлари – педицин, акутинин, акузин, педилинин ажратиб олинган, уларнинг кимёвий ва фазовий тузилиши замонавий физик-тадқиқот усуллари ёрдамида исботланган;

биринчи марта *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигидан 11 та ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимлигидан 2 та хинолин гуруҳи алкалоидлари индивидуал ҳолда ажратиб олинган;

кўп ёқлама реакцион қобилятли 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-оннинг гомовератриламин билан реакцияси реагентларнинг ўзаро нисбатига боғлиқ ҳолда икки йўналишда - 4-метокси гуруҳнинг нуклеофил *инсо-*

алмашиниш маҳсулоти ёки ҳар икки реакцион марказда (4-метокси, 3-формил) кетиши натижасида азометин фрагменти сақлаган гибрид аминобирикма ҳосил бўлиши аниқланган;

илк маротаба РТТ усули ёрдамида 4-(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметокси-хинолин-2-он, педицин ва N-метил-2-фенилхинолин-4-он алкалоидларининг фазовий тузилиши тасдиқланган;

эркин альдегид гуруҳли нуклеофил *inco*-алмашиниши маҳсулоти кислотали шароитда аминометиллаш (Манних) реакциясига киришмаслиги ҳамда кутилмаган деформилланиш жараёни содир бўлиши аниқланган ва реакция механизми тавсия этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Naplophyllum acutifolium ва *Naplophyllum pedicellatum* ўсимлик турларидан 26 та хинолин алкалоидларини индивидуал ажратиш олишнинг мақбул усуллари ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

скиммианин алкалоидини калий перманганат таъсирида оксидланишидан органик синтезда муҳим синтон вазифасини бажарувчи гетероциклик альдегид – скиммианаль (3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он) олишнинг такомиллашган усули яратилган;

илк бор скиммианин алкалоиди асосида 3 та янги хинолин ҳосилаларини мақсадли синтез усуллари ишлаб чиқилган;

илк бор гомовератриламиннинг 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он билан реакцияси турли шароитларда олиб борилган, маҳсулот турига ҳамда унумига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган ва нуклеофил *inco*-алмашиниш маҳсулоти ёки азометин фрагментли гибрид аминобирикма синтез қилишнинг самарали усуллари таклиф этилган;

Naplophyllum acutifolium ўсимлигининг спиртли экстракти, янги педицин, акутинин, акузин алкалоидларининг цитотоксик ва бактерияларга қарши фаолликларни намоён этиши ҳамда кам заҳарли эканлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Ажратиш олинган моддаларни тадқиқ қилишда натижаларининг ишончлилиги замонавий физик тадқиқот усулларида УВ-, ИҚ-, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, РТТ, хроматографик (ЮҚХ) ва эталон моддалар билан таққослаш усулларида фойдаланилганлиги, ҳамда тадқиқот натижаларининг халқаро илмий анжуманларда муҳокамаси ва чуқур тақриз қилинадиган илмий нашрларда чоп этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти биринчи марта Ўзбекистон Республикасида ўсувчи *Naplophyllum acutifolium*, *Naplophyllum pedicellatum* ўсимликларининг таркиби ўрганилиб, илк бор улардан табиий хинолин-2-он тузилишдаги 4 та янги ва шу ўсимликлардан биринчи марта 13 та индивидуал ҳолдаги алкалоидларнинг ажратиш олиниши, ўсимликларнинг кимёвий таркиби ҳамда скиммианин асосида олинган янги ҳосилаларининг физик-кимёвий хоссаларининг таснифланганлиги, реакцияларнинг бориш механизмининг таклиф қилинганлиги ҳақидаги янги маълумотлар билан бойитишга қўшилган ҳиссаси билан изоҳланади;

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, *Naplophyllum*

acutifolium ўсимлигининг спиртли экстракти ва улардан ажратиб олинган хинолин-2-он тузилишдаги педицин, акутинин, акузин алкалоидларининг *in vitro* усулида микробга қарши фаоллиги баъзи *грам*-мусбат, *грам*-манфий бактериялар ва замбуруғларда текшириб кўрилганда улар бактерияларга қарши фаолликни кўрсатган. Педицин, акутинин, акузин алкалоидларининг цитотоксик фаоллиги 2 хил турдаги HeLa, HEp саратон ҳамда соғлом - фибробласт хужайраларида текширилганда акузин ва педицин бирикмалари саратон хужайраларининг ўсишини тўхтатиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларидан хинолин алкалоидларини ажратиш, кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Haplophyllum acutifolium ўсимлигидан ажратиб олинган педицин ва N-метил-2-фенилхинолин-4-он алкалоидларидан ВА-ФА-Ф-6-010 рақамли “Табиий бирикмаларда гетероатомлар: молекулалараро таъсирлашув, рецепторли таниб олиш, фармакофорлар” мавзусидаги илмий лойиҳада фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 16 февралдаги 4/1255-469-сон маълумотномаси). Натижада моддаларнинг тузилиши, табиати, рентген тузилиш таҳлили ёрдамида олинган молекулалараро ўзаро таъсир ва таҳлил маълумотларидан соҳа олимларини фойдаланишига имкон яратилган;

N-Метил-2-фенилхинолин-4-он (1), педицин (19) ва 4-(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметоксихинолин-2-онни (6) тузилишини исботлаш учун РТТ амалга оширилган ҳамда натижалар Англиядаги Халқаро Кембридж маълумотлар базасига (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>, CCDC: (1) 1983753, (19) 1983754, (6) 027005) киритилган. Натижада базага киритилган янги маълумотлар хинолин ҳосилаларининг фазовий тузилишларини таққослаб аниқлаш имкониятини беради;

Haplophyllum acutifolium ўсимлигидан маълум ҳамда янги хинолин алкалоидларни ажратиб олиш ва уларни кимёвий тузилишини аниқлаш бўйича “Chemistry of Natural Compounds” нашрида 4 та илмий мақолалар чоп этилган бўлиб, мазкур илмий мақолалардан Россиянинг Ханта-Манск автоном округи – Югра Олий таълим бюджет муассасаси Сургут Давлат Университети кимё кафедраси “Биоорганик кимё” йўналиши 04.06.01. Кимё фани бўйича аспирантлар учун диссертацияларни тайёрлаш, магистратура талабаларини ўқитиш, диплом ва курс ишларини ёзиш учун маълумотлардан фойдаланилган (Сургут давлат Университетининг 2021 йил 6 декабрдаги № 03-01/246-сон маълумотномаси). Натижада “Биоорганик кимё” йўналишида магистрант талабаларнинг диссертация ёзишлари учун маълумотлар олишга имкон яратилган;

диссертация ишининг тадқиқот объекти бўлган *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигидан ажратиб олинган экстракт ва индивидуал моддалардан ВА-ФА-Ф-6-009 “Табиий бирикмалар ва уларнинг синтетик ҳосилаларининг цитотоксик, антибактериал, замбуруғларга қарши ва антиоксидант фаоллигини ўрганиш” (2017-2020 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳани бажаришда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 29 октябрдаги

4/1255-2988-сон маълумотномаси). Натижада *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигидан ажратиб олинган спиртли экстракт *грам*-мусбат бактерия штаммига (*Bacillus subtilis* ва *Staphylococcus aureus*) нисбатан қарши фаоллик намоён этиши аниқланган ва келажакда тиббиётда заҳарлилиги кам бўлган дори воситаларини яратиш мумкинлиги кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та, жумладан 5 та Халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий мақола ва тезислар нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та, жумладан 4 хорижий ва 1 та республика журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш ҳамда учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг "Хинолин алкалоидлари" деб номланган **биринчи бобида** ўсимликлардан хинолин, айниқса хинолин-2-он алкалоидларини ажратиб олиш, уларнинг хоссалари, кимёвий тузилиши ва модификацияси ҳамда биологик фаолликлари бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётлар шарҳи келтирилган.

Диссертациянинг "*Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларининг алкалоидлари" деб номланган **иккинчи бобида** тадқиқот натижалари тақдим этилган ва муҳокама қилинган. *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларини экстракция қилиш, хинолин алкалоидларини ажратиб олиш, уларнинг тузилишларини ИҚ-, УБ-, ¹H, ¹³C ЯМР, масс-спектрлари ҳамда РТТ ёрдамида олинган натижалари таҳлил қилинган.

***Haplophyllum acutifolium* ўсимлигининг хинолин алкалоидлари**

Ўсимликнинг таркибини кимёвий ўрганиб, фракцияларни бўлиш натижасида маълум бўлган алкалоидлар: N-метил-2-фенилхинолин-4-он (1), γ-фагарин (хаплофин) (2), хаплопин (3), хаплофилидин (4), скиммианин (5), флиндерсин (6), хапламин (7), эвоксин (8), хаплатин (9), дубинидин (10), перфамин (11), гликоперин (12) диктамнин (13), изодиктамнин (14), платидесмин

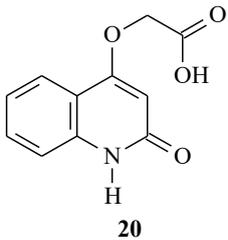
(15), хаплофолин (16), хаплобухарин (17) ва янги асослар - педицин, акутинин, акузин алкалоидлари ва стероид β -ситостерин ажратиб олинган. Ажратиб олинган маълум алкалоидлар суяқланиш ҳарорати, юпқа қатламли хроматография, спектроскопик усуллар ёрдамида таққослаш йўли билан идентификация қилинган. Натижада *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигидан биринчи мартаба N-метил-2-фенилхинолин-4-он (1), γ -фагарин (хаплофин) (2), хаплопин (3), хаплофилидин (4), флиндерсин (6), хаплатин (9), гликоперин (12), диктамнин (13), хаплофолин (16), хаплобухарин (17), флиндерсин (6) алкалоидлари ажратиб олинган.

Янги акутинин алкалоидининг тузилиши

Акутинин (20) оқ рангли майда кристалл модда, суяқ.хар. 290-293°C (ацетон), $C_{11}H_9NO_4$, ESI – MS m/z 218 (M-H)⁻. УБ-спектрда 20 нинг ютилиш максимумлари 2-хинолон ҳосилаларниқига яқин ўхшашликка эга, ишқор қўшилганда гипсохромли жой алмашиш содир бўлади. λ_{max} (EtOH, нм): 221, 229, 239 елка, 266, 274, 315, 333. 20 нинг ИҚ-спектрида: 3422 cm^{-1} (OH), 3171 cm^{-1} (NH), 3081, 2924, 2857 cm^{-1} (Ar), 1700, 1642, 1611 cm^{-1} (C=O) га хос бўлган валент тебранишлари намоён бўлди.

20 ни ¹H ЯМР-спектрида кучсиз соҳада бензол ҳалқасининг ароматик протонлар сигналлари мавжуд: 7.83 м.у. соҳада иккита бир протонли дублет дублет (J=8.1 ва 1.4 Гц) Н-5 протонга, 7.30 м.у. соҳада (J=8.3 ва 1.1 Гц) Н-8 протонга ва 7.19 ва 7.53 м.у. соҳада иккита бир протонли триплет дублет (ҳар бири J=7.2 ва 1.1, 1.5 Гц) Н-6 ва Н-7 протонларга тегишлидир. 5.81 м.у. соҳада Н-3 протоннинг бир протонли синглети жойлашган. Спектрда шунингдек, 4.89 м.у. да метилен гуруҳининг икки протонли синглетини, 11.43 м.у. соҳада NH гуруҳининг бир протонли синглети кўринади, лекин метоксиль гуруҳи протонларининг сигналлари йўқ. Юқоридаги маълумотлар акутинин учун (20) тузилишини таклиф бериш имконини беради. ¹³C ЯМР спектри маълумотлари асосида акутининнинг формуласи тасдиқланди. ¹³C ЯМР ва DEPT умумий спектрлари 11 та углерод атоми: бешта тўртламчи, бешта метин, битта метилен углерод атомларидан иборатлигини кўрсатди. Протонлар билан боғланган углерод атомлари HSQC усули билан аниқланди. Акутинин углерод спектрларини белгилашда HMBC усулидан фойдаланилди (1-жадвал).

1-Жадвал. Акутинин (20) молекуласининг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши, DEPT ва HMBC тажрибаларидан олинган маълумотлар (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.у., J/Гц)

	С атоми	DEPT	δ_C	δ_H (J/Гц)	(H→C) HMBC
	2	C	163.51		
3	CH	98.07		5.81, c	10, 5, 2, 4
4	C	162.02			
5	CH	122.83		7.83, дд, (J=8.1, 1.4)	7, 9, 4
6	CH	121.90		7.19, тд, (J=7.2, 1.1)	10, 9, 8, 5, 7
7	CH	131.56		7.53, тд, (J=7.2, 1.4)	10, 8, 5, 9
8	CH	115.68		7.30, дд, (J=8.1, 1.1)	10, 6, 7, 4
9	C	139.13			
10	C	114.87			
11	CH ₂	65.36		4.89, c	4, 12
12	C	169.50			
NH	-	-		11.43, c	

Шундай қилиб, акутинин 2-((2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)окси)-сирка кислота тузилишга эга бўлган янги табиий хинолин-2-он ҳосиласидир.

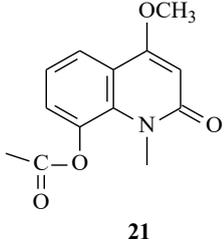
Янги акузин алкалоидининг тузилиши

Акузин (**21**) - оқ рангли кристалл асос, суюқланиш ҳарорати 151°C. C₁₃H₁₃NO₄, ESI – MS *m/z* 248.00. **21** нинг ИҚ-спектрида 1748 см⁻¹ (Ar-O-COCH₃) ва 1594 см⁻¹ (Ar) бўлган валент тебранишлари намоён бўлди.

21 нинг ¹H ЯМР спектрида тўртта ароматик протон сигналлари мавжуд. Бунга кўра 5.98 м.у. соҳада бир протонли синглет хинолин-2-онларнинг Н-3 протонига хос, 7.83 м.у. соҳада бир протонли мультиплет Н-5 протонига, 7.14 м.у. ва 7.13 м.у. соҳаларда бир протонли мультиплетлар Н-6 ва Н-7 сигналлари мавжуд. Шунингдек, спектрда 3.87 м.у. да О-СН₃, 3.70 м.у. да N-СН₃ ва 2.32 м.у. соҳаларда Н₃С–С=О гуруҳ сигналларининг борлиги кўринади.

Углерод атомларининг кимёвий силжиш сигналларини аниқлашда акузинни DEPT сигналларининг берган маълумотлари ва хинолин алкалоидларининг адабиёт маълумотлари, хусусан, педицин (**19**) алкалоиди маълумотлари асосида амалга оширдик. Акузиннинг тузилиши ¹³C ЯМР спектрнинг таҳлили билан тасдиқланди. ¹³C ЯМР ва DEPT умумий спектри акузин молекуласида 13 та углерод атомидан иборат олтига тўртламчи, тўртта метин, учта метил углерод атомларидан таркиб топган сигналлар мавжудлигини кўрсатди (2-жадвал).

2-Жадвал. Акузин молекуласи (**21**) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши, DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ, м.у., J/Гц)

	С атоми	DEPT	δ _c	δ _h (J/Гц)
	2	C		164.66
3	CH		96.94	5.98, c
4	C		162.45	
5	CH		126.99	7.83, m
6	CH		122.18	7.14, m
7	CH		121.75	7.13, m
8	C		137.62	
8a	C		133.58	
4a	C		119.50	
9-C=O	C		169.52	
4-O-CH ₃	CH ₃		56.19	3.87, c
N-CH ₃	CH ₃		33.42	3.70, c
C-CH ₃	CH ₃		21.51	2.32, c

Шундай қилиб, акузин спектр маълумотларига кўра, хинолин-2-оннинг ўсимликдан ажратиб олинган янги ҳосиласи бўлиб, у N-метил-8-ацетил-4-метоксихинолин-2-он (**21**) тузилишига эга.

Haplophyllum pedicellatum ўсимлигининг хинолин алкалоидлари

H. pedicellatum ўсимлиги ер устки қисмининг этилацетатли фракциясидан фуранохинолин алкалоидлари - γ-фагарин (**2**), хаплопин (**3**), скиммианин (**5**), робустин (**22**), фолифин (**24**), фуранохинолиннинг модификацияланган ҳосиласи - перфамин (**11**), пиранохинолин-2-он алкалоиди – хапламин (**7**), хаплотусин (**23**), фолипидин (**25**) ва янги алкалоид - педицин (**19**) ажратиб олинди. Педицин (**19**) шунингдек, *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигидан ҳам ажратиб олинган.

H. pedicellatum ўсимлигининг ер остки илдиз қисмида алкалоидлар йиғиндиси 0.65% эканлиги аниқланган. Хлороформли йиғиндидан скиммианин

(5), хапламин (7) ва янги алкалоид педилинин (26) ажратиб олинди. Ажратиб олинган маълум алкалоидлар ЮҚХ ва суюқланиш ҳарорати орқали идентификация қилинди.

***Haplophyllum pedicellatum* ўсимлигининг бензинли қисмини бўлиш**

Haplophyllum pedicellatum ўсимлигининг бензинли қисмини хромато-масс маълумотлари таҳлили натижасида, таркиби турли хил чизиқли ва ҳалқасимон тузилишга эга бўлган бирикмалардан иборат эканлиги аниқланган.

Янги педицин алкалоидини тузилиши

Педицин (19) майда кристалл модда, суюқланиш ҳарорати 222-224°C, $C_{12}H_{11}NO_4$, ESI-MS m/z 231.8 [M-1]. 19 асоснинг УБ-спектри (EtOH, λ_{max} , нм): 213, 266, 275, 316, 328. ИҚ-спектри (ν , cm^{-1}): 1651, 1611, 1506 cm^{-1} , 1743 cm^{-1} (C=O) амид карбонили. ^{13}C ЯМР спектридаги углерод C-2 атомининг 163.16 м.у. соҳадаги сигнали билан ҳам тасдиқланган.

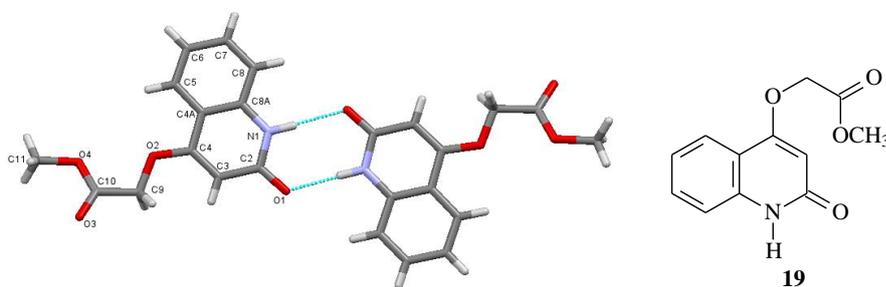
Педициннинг тузилиши 1H ва ^{13}C ЯМР спектр маълумотларини таҳлил қилиш, шунингдек узоқ ва қисқа масофали боғланишлари бўйича DEPT ҳамда HETCOR тажрибалари маълумотлари асосида исботланган (3-жадвал).

Педициннинг (19) ПМР спектрида тўртта бир бирига яқин ароматик протонлар: 7.76 м.у. (дд, J=8.1, 1.5 Гц) соҳада H-5; 7.24 м.у. (дд, J=8.3, 1.1 Гц) соҳада H-6, шунингдек 7.14 м.у. (ддд, J=8.1, 7.1, 1.1 Гц) соҳада H-6 ва 7.48 м.у. (ддд, J=8.3, 7.1, 1.5 Гц) соҳада H-7 протонларга тегишли сигналлар мавжудлигини кўрсатади. 5.80 м.у. соҳасида бир протонли синглет жойлашганлиги, 2-хинолон тузилишидаги H-3 протонга хос кимёвий силжишни, шунингдек сигнал бўлинишининг йўқлиги C-4 да протон алмашинганлигини кўрсатади. Спектрда 4.96 м.у. соҳада икки протонли синглет метилен гуруҳи, 3.68 м.у. соҳада уч протонли синглет метокси-гуруҳи борлигини кўрсатади. Ягона протонли кенгайган сигнал 11.40 м.у. да кузатилиб, у ҳароратга қараб ўзгариб турадиган NH гуруҳи ҳисобига ҳосил бўлади.

Бу маълумотлар педицин учун 19 тузилишни таклиф қилиш имконини берди, у ^{13}C ЯМР спектри маълумотлари билан тасдиқланди. Умумий ^{13}C ЯМР ва DEPT спектр маълумотлари 3-жадвалда келтирилган. 19 ни ^{13}C ЯМР спектрида пиридин ҳалқасининг тўртламчи углерод атомлари C-2, C-4, C-9 ва C-10 га тегишли равишда 163.16, 161.48, 138.71, 114.36 м.у. соҳаларда намоён бўлади. Ҳалқадаги C-4 атоми сигналининг (161.48 м.у.) кимёвий силжиши, C-4 атоми кислород атомига боғланганлигини кўрсатади. Метил ва карбонил гуруҳининг жойлашиши HETCORнинг атомларнинг узоқ масофали боғланиши бўйича тажрибалари натижалари билан тасдиқланган (3-жадвал). Спектрда 3.68 м.у. соҳадаги $OSCH_3$ гуруҳи 168.22 м.у. соҳадаги тўртламчи углерод атоми (C-12) билан ўзаро энг юқори кросс-пик беради. Бу шуни кўрсатадики, $OSCH_3$ гуруҳи ён занжирда жойлашган эканлигини кўрсатади. HETCOR спектрида H-11/C-4, C-12; H-3/C-4, C-10 сигналларининг юқори чиқиш чўққиси ҳам кўрсатилган. Бу маълумотлар, ён занжир C-4 да жойлашганлигини белгилайди. Бундан ташқари, гомоциклик ҳалқанинг ароматик протонлари жойлашиши қуйидагича: H-8/C-6; H-5/C-4, C-7 эканлиги аниқланди.

3-Жадвал. Педицинни (19) углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши, DEPT ва HETCOR тажрибаларидан олинган маълумотлари (400 Гц, DMSO-d₆, δ, м.у.)

С атоми	DEPT	δ _C	δ _H	HETCOR (С атоми)
2	C	163.16		
3	CH	97.81	5.80, с	10, 4
4	C	161.48		
5	CH	122.36	7.76, дд, (J=8.1, 1.5)	7, 4
6	CH	121.61	7.14, ддд, (J=8.1, 7.1, 1.1)	
7	CH	131.25	7.48, ддд, (J=8.3, 7.1, 1.5)	
8	CH	115.33	7.24, дд, (J=8.3, 1.1)	6
9	C	138.71		
10	C	114.36		
11	CH ₂	64.89	4.96, с	4, 12
12	C	168.22		
OCH ₃	CH ₃	52.14	3.68, с	12
NH	-	-	11.40	



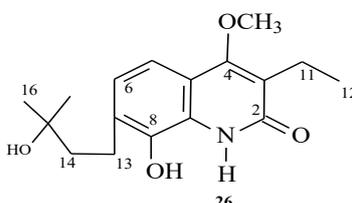
1-Расм. Педициннинг (19) фазовий тузилиши

Рентген тузилиш таҳлили билан педицин (19) 2-((2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)окси)-сирка кислотанинг метил эфири тузилишига эга хинолин-2-оннинг янги ҳосиласи эканлиги тасдиқланди (1-расм).

Янги педилинин алкалоидини тузилиши

Педилинин (26), оқ рангли кристалл модда. Суюқланиш ҳарорати 199-201°C (ацетон), C₁₇H₂₃NO₄, ESI-MS m/z 305.0 [M-1]. 26 нинг УБ-спектри λ_{max} (EtOH, нм): 250 елка, 259, 287, 313 елка, 325, 340. ИҚ-спектри (ν, см⁻¹): 3330 см⁻¹ (ОН), 1649 см⁻¹ (СО), 1580, 1505 см⁻¹ ютилиш чизиқларини кўрсатади.

Педилининнинг ¹H ЯМР спектрида 7.70 м.у. соҳада бир протонли дублет (J=9.16 Гц) Н-5 протонига, 6.90 м.у. соҳада бир протонли дублет (J=9.09 Гц) Н-6 протонига, 4.03 м.у. соҳада уч протонли синглет 4-ОСН₃ га, 3.06 м.у. соҳада икки протонли мултиплет С-11 га тегишлидир. Шунингдек, спектрда 2.10 м.у. соҳада икки протонли сигналлар С-13 ва 1.81 м.у. соҳада икки протонли сигналлар С-14 га ва 1.20 м.у. соҳада уч протонли мултиплет 12-СН₃ гуруҳга, 1.30 м.у. ва 1.24 м.у. соҳаларда уч протонли синглетлар 16-СН₃ ҳамда 17-СН₃ ларга тегишлидир. NH гуруҳга тегишли бўлган сигнал 10.30 м.у. соҳада кенг синглет кўринишда ҳосил бўлади.



Шундай қилиб, педилинин спектр маълумотларига кўра тахминан юқоридаги **26** тузилишга эга янги хинолин-2-он ҳосиласи бўлиб, ўсимликдан биринчи марта ажратиб олинди.

Скиммианин асосида синтез қилинган янги ҳосилалар

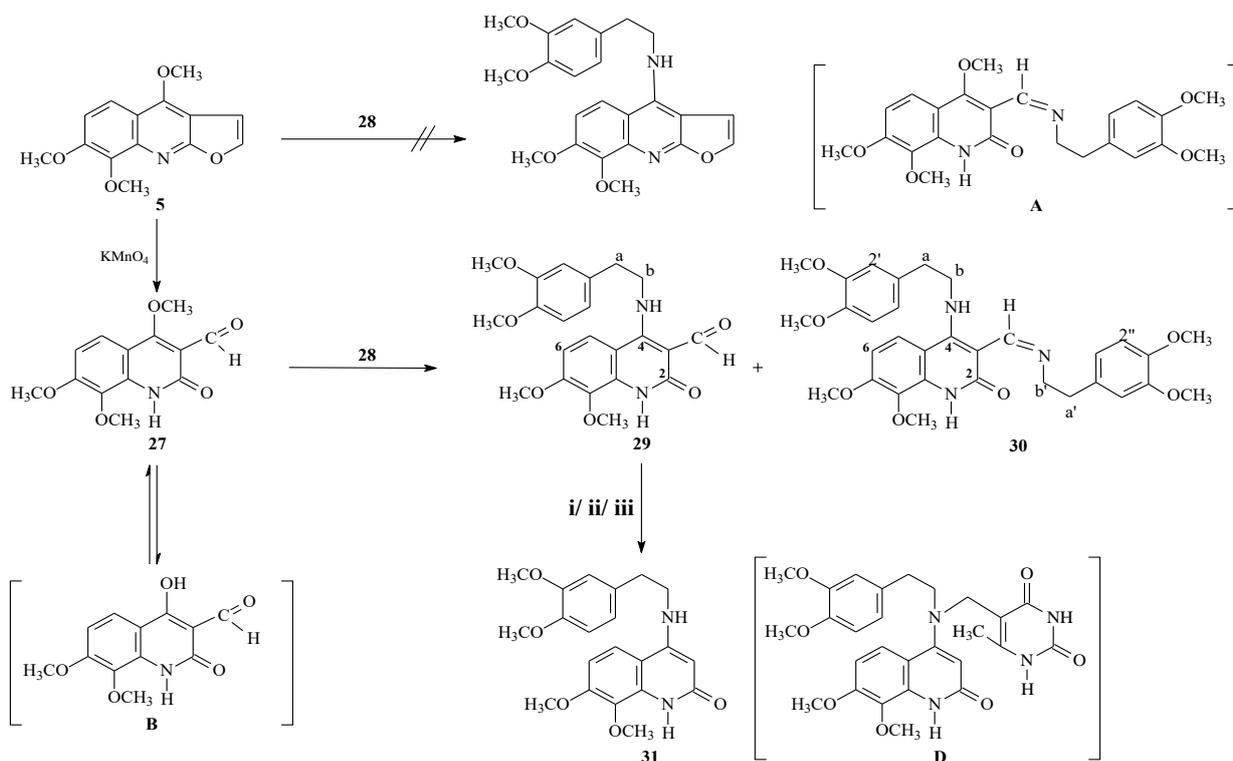
Кўп табиий ва синтетик доривор препаратларнинг асосида хинолин скелети ётади. Скиммианиннинг мавжудлиги ва уни кимёвий ўзгартириш имконияти – хинолин қисми бўлган мураккаб кўп функцияли гетероциклик бирикмаларни олишнинг энг қисқа усулидир. Алмашилан хинолин молекуласига азот сақловчи фармакофор гуруҳларни қўшимча киритишнинг энг оддий усули – асосий бирикма 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-оннинг (**27**) синтези бўлиб, у кейинги гетероциклизация реакциялари олиб бориш учун истиқболли асос бўлиши мумкин. Скиммианин (**5**) ни KMnO_4 нинг ацетондаги эритмасида оксидланганда 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он, яъни скиммианаль (**27**) олинди.

Эквимолляр миқдордаги альдегид **27** ва 3,4-диметоксифенилэтиламин (**28**) Дин-Старк насадкаси ёрдамида бензолда қайнатилганда конденсация мос равишда 85.6 ва 6.7 % унум билан **29** ва **30** маҳсулотларнинг аралашмаси ҳосил бўлишига олиб келди, биз мақсад қилган маҳсулот **A** эса ҳосил бўлмади. Амин **28** нинг икки эквивалентидан фойдаланиш маҳсулот **30** унумини 46.6% гача ва **29** маҳсулотнинг унумини 38.2% гача камайтиришига олиб келди. Олинган натижалар каскад реакцияси кетиш эҳтимолини кўрсатади - бу ипсо-алмашилиш ва Шифф **30** асосининг ҳосил бўлишидир. **27** ва **28** дан эквимолляр миқдорда фойдаланилганда реакция Шифф **30** асоси ва бирикма **27** нинг С-4 даги метокси гуруҳининг бирламчи амин **28** билан нуклеофил алмашилиш маҳсулот **29** га олиб келиши билан тугайди.

Кейин бирламчи амин **28** нинг **29** ни карбонил гуруҳи бўйича элиминирланишидан сув чиқиши билан кетадиган нуклеофил алмашилиш азометин фрагменти сақлаган амин (**30**) ҳосил бўлишига олиб келади. Ушбу талқиндаги реакция аралашмасининг мақсадли енамин 3-(3,4-диметоксифенилэтилимин)-4,7,8-триметоксихинолин-2-он (**A**) ҳосил бўлмаслигини кўрсатади.

Нуклеофил ипсо-алмашилиш йўли билан **29** маҳсулотни олиш эҳтимоли кўпроқ. Аммо, бу жараён икки босқичли кетиши натижасида **29** ҳосил бўлиш эҳтимолини истисно этмайди, бунда биринчи босқичда метил гуруҳининг С-4 да деметилланиши 4-гидрокси-нормаҳсулот **B** ҳосил бўлиши билан содир бўлади, кейинчалик амин **28** билан таъсирлашади, яъни аналог бўйича глутакон альдегиди бирламчи ароматик амин билан ўзаро таъсирлашади.

Шундай қилиб, формил гуруҳининг мавжудлиги ипсо-алмашилишга таъсир қилади. **29**-Бирикманинг гомовератриламин фрагментини изохинолин ҳалқасига классик Манних усули (спиртли эритмада, формалин, бир неча томчи HCl) билан бириктирилганда турли хил ҳосилалар олинган. Маълум бўлишича, иккиламчи амин **29** етарлича фаолликка эга эмас ва реакция жараёнида иккиламчи амина гуруҳнинг формальдегид билан конденсацияси бормайди, аммо электрофил ипсо-алмашилиш натижасида маҳсулот **31** ҳосил бўлади.



i) 6-метилурацил, CH_2O , HCl , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 78°C , 5 соат (74.0%).

iii) HCl , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 78°C , 5 соат (78.4%).

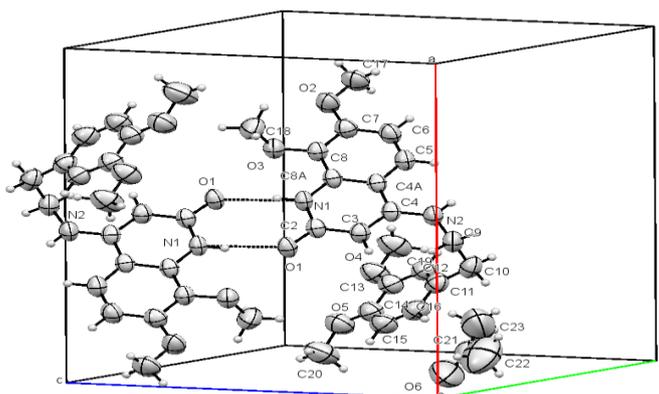
ii) CH_2O , HCl , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 78°C , 5 соат (75.1%).

Худди шунга ўхшаш элиминирланиш **29** моддани HCl (pH 3) билан спиртда қиздириш жараёнида кузатилди. Амин **29** нинг формальдегид билан ўзаро таъсир этмаслигининг ва кейинчалик циклланиш жараёни кетишининг энг асосий сабаби – бу кучли водород боғланиш борлиги (3146 см^{-1} да ютилиш чизиқлари) ҳисобига молекулалараро хелат бирикманинг ҳосил бўлиши билан изоҳланади.

Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини ИҚ-, ^1H ЯМР ва масс-спектрал усуллар ёрдамида ўрганилди. **29** ва **30** бирикма ҳосилаларининг ИҚ-спектрида (ν , см^{-1}): $1600\text{--}1638\text{ см}^{-1}$ (CO), $3422\text{--}3396\text{ см}^{-1}$ (NH) соҳаларда характерли бўлган интенсив тебраниш кузатилади.

27 нинг ^1H ЯМР спектрида 6.89 м.у. (1H, д, $J=9.1$, H-5), 7.72 м.у. (1H, д, $J=9.1$, H-6) соҳаларида ароматик протонларнинг сигналлари мавжуд. 10.30 м.у. соҳада бир протонли синглет, унинг кимёвий силжиши 9-CHO га хосдир, ушбу сигналда бўлинишнинг йўқлиги C-2 ва C-4 да алмашилиш мавжудлигини кўрсатади. Метокси гуруҳларининг протонлари 3.89 м.у. (6H, с, 7, 8-OCH₃), 3.95 м.у. (3H, с, 4-OCH₃) да сигналлар беради.

29 модданинг ПМР спектри 8.48 м.у. да амина гуруҳларнинг битта протонли синглет (NH-1) ва 11.79 м.у. соҳасида триплет (NH-4) сигналлари борлиги, шунингдек 10.18 м.у. соҳасида альдегид протони (9-CHO) сигналлари мавжудлиги билан характерланади. Охириги **31** бирикманинг спектрида альдегид протонига тегишли сигнал йўқ. Аммо 5.52 м.у. соҳасида кимёвий силжиши H-3 га хос бўлган бир протонли синглет пайдо бўлади. **30** модданинг ^1H ЯМР спектрида NH-4 ни протон сигналлари (12.34 м.у., т, $J = 3.3$ Гц) **29** модда спектридагига нисбатан кучсиз соҳага силжийди.



2-Расм. 31-Модданинг кристалдаги тузилиши

31 бирикма (4-(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметоксихинолин-2-он) нинг тузилишини ишончли тарзда исботлаш учун РТТ амалга оширилди (2-расм). **31** ацетон молекуласи билан 1:1 нисбатда сольват ҳолида кристалланади. Тузилиши ўхшаш хинолин-2-он қатори бирикмалар таркибидаги фаол С4-NH-гуруҳ одатда эритувчининг сольват молекуласи билан боғланади. Бинобарин, **31** кристаллида сольват ҳосил қилувчи ацетон молекуласи Ван-дер-ваальс кучларининг ўзаро таъсирлари масофасида жойлашган.

Реакция маҳсулотларининг суюқланиш ҳароратларини таққослайдиган бўлсак (4-жадвал), модда молекуласида оддий эфир боғларининг кўпайиши билан суюқланиш ҳароратларининг қуйидаги қаторда (**27-29-30**) пасайиб бориши кузатилди. **29** ва **30** моддалар тузилишидаги асосий фарқ, **29** да альдегид гуруҳининг мавжудлиги ҳисобига ички молекуляр водород боғланиш бўлишидир. Шу сабабли **29** нинг суюқланиш ҳарорати **30** га нисбатан юқори бўлади. **31** моддага ўтганда эса суюқланиш ҳарорати ортганлигини кўриш мумкин, сабаби модданинг молекулалараро водород боғланиш ҳосил қилганлигидир. Буни РТТда ҳам кўриш мумкин (2-расм).

4-Жадвал. Модификация маҳсулотларининг физикавий хоссалари

№	Номи	Брутто формуласи	Суюқ. ҳар.	R _f (*1-сис)	Реакция унуми %	Агрегат ҳолати
27	3-Формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он	C ₁₃ H ₁₄ NO ₅	238-242°	0.79	30.5	Сарик кукун
29	3-Формил-4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₆	220-222°	0.65	85.6	Оқ кристалл
30	3-(3,4-Диметоксифенил-этилимино)-4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он	C ₃₂ H ₃₈ N ₃ O ₇	204-206°	0.25	6.7	Оқ кристалл
31	4-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅	232-234°	0.54	78.4	Оқ кристалл

*1. толуол-этилацетат-сирка кислота 5:4:1;

5-Жадвал. 3-Формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он (27) ни углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши ва DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ, м.у., J/Гц)

С атом	DEPT	δ _C	δ _H (J/Гц)
1	2	3	4
2	C	170.5	
3	C	110.7	
4	C	155.9	
5	CH	121.9	6.89 д, (J=9.1)

5-Жадвал (давоми)

С атом	DEPT	δ_c	δ_H (J/Гц)
1	2	3	4
6	CH	108.6	7.72 д, (J=9.1)
7	C	134.2	
8	C	119.5	
9-CHO	C	189.9	10.30, с
10	C	108.7	
8a	C	111.4	
4a	C	94.1	
4-OCH ₃	CH ₃	60.9	4.01, с
7-OCH ₃	CH ₃	63.2	
8-OCH ₃	CH ₃	64.6	
			3.89, с
			3.95, с

6-Жадвал. 3-Формил-4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он (29) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши ва DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ , м.у., J/Гц)

С атом	DEPT	δ_c	δ_H (J/Гц)	С атом	DEPT	δ_c	δ_H (J/Гц)
2	C	163.7		1'	C	130.3	6.78 тўсилган
3	C	108.4		2'	C	111.6	
4	C	134.0		3'	C	149.3	
5	CH	124.7	66.6 д, (J=9.4)	4'	C	148.3	6.78 тўсилган
6	CH	106.3	7.74 д, (J=9.4)	5'	C	112.4	
7	C	154.8	10.18, с	6'	C	121.1	6.78 тўсилган
8	C	159.6		7	C	56.3	3.80, с
9-CHO	C	191.5		3'-OCH ₃	CH ₃	56.1	
10	C	101.3		4'-OCH ₃	CH ₃	56.2	3.83, с
8a	C	136.4	α	CH ₂	50.3	2.99 т, (J=7.0)	
3'	C	56.3	β	CH ₂	36.6	3.97 дд, (J=4.8, 7.0, 11.8)	
4'	C	61.1	3.85, с	NH-1	-	-	8.48, с
7-OCH ₃	CH ₃	62.0					
8-OCH ₃	CH ₃	63.8					

7-Жадвал. 3-(3,4-Диметоксифенилэтилимино)-4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он (30) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши ва DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ , м.у., J/Гц)

С атом	DEPT	δ_c	δ_H (J/Гц)	С атом	DEPT	δ_c	δ_H (J/Гц)
2	C	163.2		2'	CH	111.5	6.79 д, (J=2.0)
3	C	109.7		2''	CH	111.4	6.69 тўсилган
4	C	133.8		3'	C	149.2	
5	CH	123.3	6.63 д, (J=9.3)	3''	C	148.9	6.76 д, (J=8.1)
6	CH	106.0	7.70 д, (J=9.3)	4'	C	148.0	
7	C	153.2	4.00, с	4''	C	147.5	6.69 тўсилган
8	C	98.1		5'	CH	112.4	
9	C	134.6		5''	CH	112.2	6.67 дд (J=1.8, 8.1)
10	C	106.3		6'	CH	120.9	6.69 тўсилган
4-OCH ₃	CH ₃	62.4	3.79, с	6''	CH	120.8	6.69 тўсилган
4'-OCH ₃	CH ₃	56.2	3.85, с	7-OCH ₃	CH ₃	61.0	3.80, с
4''-OCH ₃	CH ₃	56.3	3.81, с	8-OCH ₃	CH ₃	98.1	3.80, с
3-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.72, с	α	CH ₂	56.0	2.76, м
3'-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.87, с	α'	CH ₂	50.1	2.76, м
3''-OCH ₃	CH ₃	56.2	8.92, с	β	CH ₂	38.2	3.90, м
3-C=N	CH	161.5	8.47, с	β'	CH ₂	36.7	3.90, м
1'	C	133.0		NH-1	-	-	-
1''	C	131.2		NH	-	-	-
							12.34 т, (J=3.3)

8-Жадвал. 4-(3,4-Диметокси-фенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он (31) нинг углерод ва водород атомларининг кимёвий силжиши ва DEPT тажриба маълумотлари (400 МГц, CDCl₃, δ, м.у., J/Гц)

С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)
2	C	164.1	
3	CH	90.6	5.52 д, (J=1.3)
4	C	133.3	
5	CH	120.8	6.68 д, (J=9.1)
6	CH	106.7	6.97 д, (J=9.1)
7	C	151.6	
8	C	152.9	
9	C	134.2	
10	C	108.9	
1'	C	130.9	
2'	CH	111.6	6.65 д, (J=1.9)
3'	C	149.3	
4'	C	148.0	
5'	CH	111.9	6.77 д, (J=8.2)
6'	CH	115.9	6.71 дд, (J=2.0, 8.2)
7-OCH ₃	CH ₃	56.3	3.80, с
8-OCH ₃	CH ₃	61.1	3.76, с
3'-OCH ₃	CH ₃	56.0	3.85, с
4'-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.86, с
α	CH ₂	44.2	2.89 т, (J=6.8)
β	CH ₂	34.1	3.43 кв, (J=6.6)
NH-1	-	-	8.51, с
NH	-	-	4.83 т, (J=5.6)

***Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимликларидан ажратиб олинган хинолин алкалоидларининг биологик фаоллиги**

Адабиёт маълумотлари ва PASS дастури натижаларидан келиб чиққан ҳолда *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигининг спиртли экстракти ва улардан ажратиб олинган хинолин-2-он тузилишдаги алкалоидларнинг *in vitro* усулида микробларга қарши фаоллиги баъзи грам-мусбат - *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ва грам-манфий *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* бактерия штаммларида, шунингдек *Candida albicans*, *Escherichia coli* бактерия штаммларида, ҳамда *Candida albicans* замбуруғида текшириб кўрилди. Натижада *Haplophyllum acutifolium* ўсимлиги экстракти ва ундан ажратиб олинган бирикмаларга нисбатан асосан грам-мусбат бактерия штаммлари сезгирлик намоён этиб, ўсимликдан олинган спиртли экстракт ва ақузин *B. subtilis*, *S. aureus* штаммларига нисбатан энг фаол бактерияларга қарши таъсир кўрсатди.

Haplophyllum acutifolium ўсимлигидан ажратиб олинган моддаларнинг цитотоксик фаоллиги 2 турдаги саратон хужайралари: HeLa - бачадон бўйни эпителиал карциномаси ва Нер-2 - ҳиқилдоқ аденокарциномаси хужайра линияларида, шунингдек, соғлом - фибробласт хужайра культураларида текширилганда ақузин ва педицин бирикмалари 100 мМ концентрацияда ингибирловчи фаолликни намоён этади, яъни, назорат (цисплатин) билан солиштирилганда мос равишда, HeLa 49.2 ва 44.7%, Нер-2 эса 57.2 ва 23.2% хужайраларнинг ўсишини тўхтатади. Ушбу моддаларнинг фибробласт

хужайраларига нисбатан токсик таъсирига келадиган бўлсак, мазкур концентрация доирасида фақат педицин намунаси саратон хужайраларига нисбатан 19% дан камроқ фибробласт хужайраларининг нобуд бўлишига олиб келади.

Мана шу тадқиқотлар *Haplophyllum acutifolium* ўсимлиги антимикроб ва цитотоксик фаол бирикмалар сақлашини кўрсатиб, олинган натижалар кейинги тадқиқотлар давомида бактерия, замбуруғ ва саратон хужайраларига нисбатан фаоллиги юқори, организмнинг нормал хужайраларига нисбатан эса заҳарлиги кам бўлган моддаларни излаб топишга хизмат қилиши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Республикамизда ўсувчи *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicelletum* ўсимликларидан илк бор 26 та хинолин алкалоидларини ажратиб олишнинг мақбул усуллари ишлаб чиқилган ва уларнинг тузилиши замонавий физик-тадқиқот усуллари ёрдамида тавсия этилган.

2. *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicelletum* ўсимликларидан 4 та янги хинолин-2-он алкалоидлари – педицин, акутинин, акузин, педилинин ажратиб олинган, ҳамда уларнинг кимёвий ва фазовий тузилиши физик тадқиқот (УБ-, ИҚ-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия ва РТТ) усуллари асосида исботланган.

3. Биринчи марта 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-оннинг гомовератриламин билан реакцияси турли шароитларда олиб борилган, реакция йўналишларига ҳамда унумига таъсир этувчи омиллар аниқланган ва нуклеофил *inco*-алмашилиш маҳсулоти ёки азометин фрагментли гибрид аминокбирикма синтез қилишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган.

4. Биринчи мартаба скиммианин алкалоиди асосида 3 та янги хинолин ҳосилаларини мақсадли синтез усуллари ишлаб чиқилган ва реакциялар йўналишига таъсир этувчи омиллар аниқланган.

5. *Haplophyllum acutifolium* ўсимлигининг спиртли экстракти ва янги педицин, акутинин, акузин алкалоидларининг кам заҳарли ҳамда цитотоксик ва бактерияларга қарши фаолликларни намоён этиши аниқланган.

6. Ишлаб чиқилган экстракция, хроматография, синтез ва модификация усуллари, реакция механизмлари, халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган 3 та янги алкалоиднинг РТТ натижалари назарий ҳамда амалий органик ва биоорганик кимёда қўллаш учун тавсия этилган.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ЭШОНОВ МУБАШШИРХОН АБДУРАШИДОВИЧ

**АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ *НАРЛОПХУЛЛУМ*
АСУТИФОЛИУМ И *НАРЛОПХУЛЛУМ ПЕДИСЕЛЛАТУМ***

(02.00.10 – Биоорганическая химия)

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.4.PhD/K263

Работа выполнена в Институте химии растительных веществ АН РУз

Автореферат диссертации на трех языках (русском, узбекском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель

Расулова Халида Абдулхаевна
кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

Гафуров Махмуджон Бакиевич
доктор химических наук, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
доктор химических наук

Ведущая организация:

Ташкентский фармацевтический институт

Защита состоится «_____» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc 02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ АН РУз (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48) e-mail: plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан: «_____» _____ 2022 года

(реестр протокола рассылки _____ от «_____» _____ 2022 года

Ш.Ш. Сагдуллаев

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.т.н., профессор

Н.К. Хидирова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, к.х.н.

Э.Х. Ботиров

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире проводится множество исследований по выделению из растений высоко физиологически активных веществ, определению их физико-химических свойств и фармакологической активности, а также их применению на практике. С древних времен растения, содержащие алкалоиды, занимали особое место в медицине. Возрастающий спрос на натуральные фитопрепараты в современной медицине свидетельствует о том, что их негативное воздействие на организм незначительно. Поэтому важно определить физико-химические свойства физиологически активных хинолиновых алкалоидов в местных растениях и разработать на их основе для профилактики различных заболеваний лечебных и малотоксичных препаратов.

Во всем мире при лечении разных заболеваний используются препараты на основе алкалоидов хинолиновой структуры, выпускаемые под торговыми марками как мефлохин, плаквенил, гидроксихлорохин, немозол, пирантел, иммард, цилостазол, гатифлоксацин, ципрофлоксацин, лемофлоксацин, бозулиф, хлорохин, нуперкаинал, проктол, проктоседил. Это привело к росту интереса к хинолиновым алкалоидам, поиску растений, содержащих хинолиновые алкалоиды, и изучению их химического состава. Примером таких видов являются растения рода *Haplophyllum*. Растения рода *Haplophyllum* A. Juss (местное название - тошбақатол, рус. - цельнолистник), относящиеся к семейству *Rutaceae*, произрастают в Средней Азии, в частности, *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, которые богаты хинолиновыми алкалоидами с разнообразным строением, зависящим от места произрастания и обладающие различной фармакологической активностью, и, стоит отметить, что они недостаточно изучены.

В нашей стране принимаются комплексные меры по созданию импортозамещающих препаратов на основе местных лекарственных растений, по обеспечению населения качественными лекарствами. В частности, учеными Института химии растительных веществ внедрены следующие препараты на основе алкалоидов: «Аллапинин», «Галантамин», «Цитизин». В настоящее время на основе алкалоида хинолина ведутся научные исследования по разработке нового препарата «Скиммианин». В 4-направлении Стратегии развития Республики Узбекистан изложены важные задачи по «реализации мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, высококачественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями, недопущению необоснованного роста цен на лекарства»¹. В реализации поставленных задач имеет дальнейшее ускорение работ по поиску богатых источников биологически активных соединений,

¹ Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах».

установлению их химического состава, разработке лекарственных средств на их основе и созданию новых эффективных лекарственных препаратов из местного сырья.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе и Постановлениях Президента Республики Узбекистан №УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отрасли», от 12 августа 2020 года ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям химия и биология», от 13 февраля 2021 года ПП-4992 «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью», а также в других нормативных - правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология» и VII «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. В мире насчитывается более 70 видов *Haplophyllum* A. Juss, из которых 23 вида произрастают в Средней Азии и Казахстане, 7 - на Кавказе, по одному виду в Европе и Сибири, 16 видов - в Узбекистане. В настоящее время ряд ведущих специалистов зарубежных стран P. Parhoodeh, M. Rahmani, N. Mohd, H. Mohd, H.N. Hafez, S.A. Al-Hussain и др. проводят научные исследования в фитохимической области.

Фитохимические исследования по изучению растений рода *Haplophyllum* A. Juss, проводились в ИХРВ АН РУз под руководством академика С.Ю. Юнусова, Г.П. Сидякиным, И.А. Бессоновой и ее учениками: Д.М. Разаковой, Е.Ф. Несмеловой, В.И. Ахмеджановой, Х.А. Расуловой.

Некоторые виды представителей семейства *Rutaceae* широко распространены в нашей стране, и запасов их достаточно для переработки в промышленных масштабах. *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum* относятся к числу таких растений, которые широко распространены во флоре Узбекистана, однако недостаточно химически изучены, и, актуальность исследований по выделению из этих растений новых и эффективных биологически активных соединений стала основанием для выбора этой темы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высших учебных и научно-исследовательских заведений.

Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ в рамках фундаментального гранта № ФА-Т-7-005 «Фундаментальные основы для создания биологически активных веществ на основе исследований алкалоид содержащих растений Узбекистана» (2017-2020) и Узбекско-Российского

гранта MRU-FA-21/2017 прикладных проектов «Синтез и механизмы противоопухолевых природных соединений, содержащих фрагменты аллена и урацила» (2018-2019).

Цель диссертационной работы: Выделение хинолиновых алкалоидов в растениях *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, синтез новых производных хинолина на основе скиммианина, установление строения новых полученных алкалоидов физико-химическими методами и определение их биологической активности.

Задачи исследования:

проведение экстракции надземной части и корней растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*;

разделение суммы алкалоидов с помощью метода колоночной хроматографии и выделение индивидуальных алкалоидов;

сравнение веществ известной структуры с непосредственными образцами и установление строения новых алкалоидов физико-химическими методами;

проведение модификационных исследований на основе широко распространенного в растениях алкалоида скиммианина;

установление строения синтезированных веществ с помощью физико-химических методов;

выявление фармакологических свойств выделенных алкалоидов.

Объектами исследования являются растения *Haplophyllum acutifolium*, *Haplophyllum pedicellatum*, а также алкалоид скиммианин и его новые синтезированные производные.

Предметом исследования являются хинолиновые алкалоиды, производные скиммианина, выделенные из растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, их химическое строение, физико-химические свойства и биологическая активность.

Методы исследования. При выполнении исследований использовались методы органической (синтез, модификация) и биоорганической химии (экстракция), хроматографии (колоночной (КХ) и тонкослойной (ТСХ)), физических исследований (УФ-, ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопия (HSQC, HMBC)), рентгеноструктурный анализ (РСА) и биологические методы исследования. Программа PASS использовалась для первоначальной оценки биологической активности.

Научная новизна состоит в следующем:

впервые из растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, произрастающих в Узбекистане, выделены 4 новых алкалоида хинолин-2-она: педицин, акутинин, акузин, педилин, химическое и пространственное строение которых были доказаны с использованием современных физических методов исследований;

впервые из растения *Haplophyllum acutifolium* 11 и из растения *Haplophyllum pedicellatum* 2 выделены алкалоиды хинолинового ряда;

реакция обладающего многомерной реакционной способностью 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-она с гомовератриламином зависит от соотношения реагентов и идет в двух направлениях - нуклеофильного *инсо*-обмена 4-метоксигруппы или на обоих реакционных центрах (4-метокси, 3-формил) выявлено образование гибридного аминосоединения, содержащего фрагмент азометина;

впервые методом РСА установлено пространственное строение алкалоидов 4-(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметоксихинолин-2-она, педицина и N-метил-2-фенилхинолин-4-она;

продукт нуклеофильного *инсо*-замещения со свободной альдегидной группой в кислой среде не вступает в реакцию аминометилирования (реакция Манниха), при этом обнаружен неожиданный процесс деформирования молекулы и предложен механизм этой реакции.

Практические результаты исследований заключаются в следующем:

разработаны и внедрены оптимальные методы выделения индивидуальных 26 хинолиновых алкалоидов из растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*;

создан усовершенствованный способ получения гетероциклического альдегида - скиммианала (3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он) путем окисления алкалоида скиммианина под действием перманганата калия играющего важную роль синтона в органическом синтезе;

впервые разработаны 3 новых метода направленного синтеза производных хинолина на основе алкалоида скиммианина;

впервые проведена реакция гомовератриламина с 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-оном в различных условиях, выявлены основные факторы, влияющие на тип и выход продукта, предложены эффективные методы синтеза нуклеофильного продукта *инсо*-замещения или гибридного аминосоединения, фрагментированного азометином;

установлено, что спиртовой экстракт растения *Haplophyllum acutifolium* и новые алкалоиды педицин, акутинин, акузин проявляют цитотоксическую и антибактериальную активность и являются менее токсичными.

Достоверность результатов исследования. При подтверждении достоверности результатов для выделенных веществ использовались современные физико-химические методы анализа, такие как УФ-, ИК-, ¹H-, ¹³C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, хроматографические методы, непосредственное сравнение с подлинными образцами. Результаты исследований обсуждались на международных научных конференциях и опубликованы в углубленных рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые изучен состав алкалоидов растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, произрастающих в Республике Узбекистан, из них впервые выделены 4 новых природных хинолин-2-она и 13 известных алкалоидов,

классифицированы физико-химические свойства новых производных на основе скиммианина, а также предложен механизм протекания исследованных реакций, тем самым обогатив новыми данными о химическом составе растений;

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при изучении *in vitro* антимикробной активности спиртового экстракта *Haplophyllum acutifolium* и выделенных из него алкалоидов хинолин-2-оной структуры: педицин, акутин, акузин проявляли высокую антибактериальную активность в тестах по отношению к некоторым *грам*-положительным и *грам*-отрицательным грибкам. Цитотоксическая активность алкалоидов педицина, акутина, акузина по отношению к линиям 2 типов раковых клеток HeLa и HEp, а также тестов акузина и педицина в отношении здоровых клеток фибробластов, объясняется проявлением ингибирующей активности, то есть подавлением роста рака клеток.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при разделении хинолиновых алкалоидов из растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, для определения их химической структуры и биологической активности:

выделенные из растения *Haplophyllum acutifolium* алкалоиды педицин и N-метил-2-фенилхинолин-4-он использованы в фундаментальном проекте ВА-ФА-Ф-6-010 «Гетероатомы в природных соединениях: межмолекулярные взаимодействия, распознавание рецепторов, фармакофоры» (Справка Академии наук № 4/1255-469 от 16 февраля 2021 г Республика Узбекистан.). В результате ученые в этой области могут использовать данные о строении, природе веществ, межмолекулярных взаимодействиях и анализе, полученные с помощью рентгеноструктурного анализа;

установлены структуры N-метил-2-фенилхинолин-4-она (**1**), педицина (**19**) и 4-(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметоксихинолин-2-она (**6**) методом РСА, включенные в Международную Кембриджскую базу структурных данных (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>, CCDC: (**1**) 1983753, (**19**) 1983754, (**6**) 2027005. В результате новые данные, включенные в эту базу, позволили сравнить и определить пространственное строение производных хинолина.

данные опубликованных 4 научных статей о выделении известных и новых хинолиновых алкалоидов из растения *Haplophyllum acutifolium* в журнале “Chemistry of Natural Compounds” были использованы в учебном процессе кафедры «Биоорганической химии» 04.06.01. Ханты-Мансийского автономного округа России - Югра Бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сургутский государственный университет Химического факультета для подготовки диссертаций для аспирантов по химии, для обучения магистрантов, для написания дипломов и курсовых работ. В результате появилась возможность для получения магистрантами полной информации для написания диссертаций по направлению «Биоорганическая химия» (справка Сургутского государственного университета № 03-01/246 от 06.12.2021 г.);

экстракты и индивидуальные вещества, выделенные из растения *Haplophyllum acutifolium*, использованы при реализации фундаментального проекта по теме ВА-ФА-Ф-6-009 «Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активности природных соединений и их синтетических производных» (2017-2020 гг.) (Справка АН РУз от 29 октября 2021 г. № 4/1255-2988). Исследования показали, что спиртовой экстракт, выделенный из растения *Haplophyllum acutifolium*, проявляет антибактериальную активность в отношении грампозитивных штаммов бактерий (*Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*). В результате появилась возможность в перспективе использовать его в качестве основы для разработки малотоксичных препаратов в медицине.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе из них на 5 международных и 5 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 5, из них 4 статьи в зарубежных и 1 статья в республиканском журналах, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан к публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по химии.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения и трех глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, озаглавленной «Хинолиновые алкалоиды», представлен обзор литературы иностранной и отечественной литературы по выделению хинолиновых, особенно, хинолин-2-оновых алкалоидов из растений, их свойств, химической структуре и модификации, а также их биологической активности.

Во второй главе диссертации под названием «Алкалоиды *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*» обсуждены и представлены результаты исследований: экстракция растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicellatum*, выделение хинолиновых алкалоидов, структура которых проанализирована с помощью ИК-, УФ-, ¹H-, ¹³C ЯМР, масс-спектров и РСА.

Хинолиновые алкалоиды растения *Haplophyllum acutifolium*

В результате химического исследования состава этого растения и разделения на фракции были выделены известные алкалоиды: N-метил-2-фенилхинолин-4-он (1), γ -фагарин (хаплофин) (2), хаплопин (3), хаплофилидин (4), скиммианин (5), флиндерсин (6), хапламин (7), эвоксин (8), хаплатин (9), дубинидин (10), перфамин (11), гликоперин (12), диктамнин (13), изодиктамнин (14), платидесмин (15), хаплофолин (16), хапlobухарин (17) и новые основания - педицин, акутинин, акузин, а также стероид β -ситостерин. Выделенные известные алкалоиды были идентифицированы путем сравнения температуры плавления с использованием достоверных образцов, тонкослойной хроматографии и спектроскопических методов. В результате из растения *Haplophyllum acutifolium* впервые выделены следующие алкалоиды: N-метил-2-фенилхинолин-4-он (1), γ -фагарин (хаплофин) (2), хаплопин (3), хаплофилидин (4), флиндерсин (6), хаплатин (9), гликоперин (12), диктамнин (13), хаплофолин (16), хапlobухарин (17).

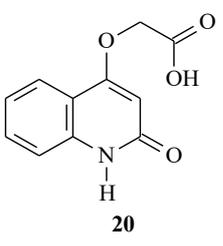
Структура нового алкалоида акутинина

Акутинин (20) – белые мелкие кристаллы, т.пл. 290-293°C (из ацетона), $C_{12}H_9NO_4$, ESI – MS m/z 218 [M-H]⁻. УФ-спектр 20 имеет близкое сходство с таковыми производными 2-хинолона, при добавлении щелочи происходит гипсохромное смещение: λ_{max} (EtOH, нм): 221, 229, 239 плечо, 266, 274, 315, 333. В ИК спектре 20 наблюдаются полосы поглощения: 3422 cm^{-1} (ОН), 3171 cm^{-1} (NH), 3081, 2924, 2857 cm^{-1} (Ar), 1700, 1642, 1611 cm^{-1} (C=O), характерные для валентных колебаний.

В слабом поле ПМР-спектра 20 проявились сигналы ароматических протонов бензольного кольца: два однопротонных дублет дублета при 7,83 м.д. ($J=8.1$ и 1.4 Гц) от протонов Н-5 и при 7,30 м.д. ($J=8.3$ и 1.1 Гц) от протонов Н-8, соответственно, и два однопротонных триплет дублетов при 7,19 и 7,53 м.д. (каждый $J=7.2$; 1.1 и $J=7.2$; 1.4 Гц) от протонов Н-6 и Н-7, соответственно. При 5.81 м.д. расположен однопротонный синглет от протона Н-3. В спектре также наблюдались двухпротонный синглет при 4.89 м.д. метиленовой группы, уширенный однопротонный синглет при 11.43 м.д. от NH группы, но отсутствовали сигналы протонов метоксильной группы. Эти данные позволили предложить для основания 20 структуру, которую подтвердил также анализ спектра ЯМР ^{13}C . Общий спектр ЯМР ^{13}C и DEPT показал присутствие сигналов 11-ти углеродных атомов, представленных в виде пяти четвертичных, пяти метиновых, одного метиленового углеродных атомов. Протонированные атомы углерода определяли методом HSQC, отнесение сигналов атомов углерода акутинина провели методом HMBC (таблица 1).

Таким образом, акутинин (20) – новое природное производное 2-хинолона, имеющее строение 2-((2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)окси)-уксусная кислота.

Таблица 1. Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT и HMBC молекулы акутинина (20) (DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц)

	С атом		DEPT	δ _c	δ _H (J/Гц)	(H→C) HMBC
	2	3	С	163.51		
 <p>20</p>	3	СН	98.07	5.81, с	10, 5, 2, 4	
	4	С	162.02			
	5	СН	122.83	7.83, дд, (J=8.1, 1.4)	7, 9, 4	
	6	СН	121.90	7.19, тд, (J=7.2, 1.1)	10, 9, 8, 5, 7	
	7	СН	131.56	7.53, тд, (J=7.2, 1.4)	10, 8, 5, 9	
	8	СН	115.68	7.30, дд, (J=8.1, 1.1)	10, 6, 7, 4	
	9	С	139.13			
	10	С	114.87			
	11	СН ₂	65.36	4.89, с	4, 12	
	12	С	169.50			
	NH	-	-		11.43, с	

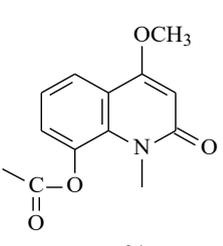
Структура нового алкалоида акузина

Акузин (21) - белое кристаллическое основание с т.пл. 151°C. C₁₃H₁₃NO₄, ESI – MS *m/z* 248.00. В ИК спектре 21 обнаружены валентные колебания полос поглощения при 1748 см⁻¹ (Ar-O-COCH₃) и при 1594 см⁻¹ (Ar).

В спектре ЯМР ¹H 21 присутствовало четыре сигнала ароматических протонов. При 5.98 м.д. однопротонный синглет, характерный для Н-3 хинолин-2-онов, однопротонный мультиплет при 7.83 м.д. для Н-5, однопротонные мультиплеты при 7.14 м.д. и 7.13 м.д., соответственно для Н-6 и Н-7. Далее в спектре имелись сигналы при 3.87 м.д. O-CH₃ группы, при 3.70 м.д. N-CH₃ группы и при 2.32 м.д. Н₃C-C=O группы.

Отнесение химических сдвигов сигналов углеродных атомов проводили на основе сигналов спектра DEPT акузина и сравнением с литературными данными таковых хинолиновых алкалоидов, в частности, педицином (19). Структура акузина была подтверждена анализом спектра ¹³C ЯМР. Общий спектр ЯМР ¹³C и DEPT показал присутствие сигналов 13 углеродных атомов, представленных в виде шести четвертичных, четырех метиновых, трех метильных углеродных атомов (таблица 2).

Таблица 2. Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT молекулы акузина (21) (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц)

	С атом		DEPT	δ _c	δ _H (J/Гц)
	2	3	С	164.66	
 <p>21</p>	3	СН	96.94	5.98, с	
	4	С	162.45		
	5	СН	126.99	7.83, м	
	6	СН	122.18	7.14, м	
	7	СН	121.75	7.13, м	
	8	С	137.62		
	8a	С	133.58		
	4a	С	119.50		
	9-C=O	С	169.52		
	4-O-CH ₃	СН ₃	56.19	3.87, с	
	N-CH ₃	СН ₃	33.42	3.70, с	
	C-CH ₃	СН ₃	21.51	2.32, с	

Таким образом, по данным спектрального анализа выделенный из этого растения новый алкалоид акузин является производным хинолин-2-она (21) и имеет структуру N-метил-8-ацетил-4-метоксихинолин-2-она.

Хинолиновые алкалоиды растения *Haplophyllum pedicellatum*

Из надземной части *H. pedicellatum* этилацетатной фракции выделены фуранохинолиновые алкалоиды - γ -фагарин (2), хаплопин (3), скиммианин (5), робустин (22), фолифин (24), модифицированное производное фуранохинолина перфамин (11), пиранохинолин-2-он алкалоид - хапламин (7), хаплотусин (23), фолипидин (25) и новый алкалоид педицин (19). Из растения *Haplophyllum acutifolium* также был выделен педицин (19).

Общее содержание алкалоидов в корнях растения *H. pedicellatum* составило 0,65%. Из хлороформной суммы выделены скиммианин (5), хапламин (7) и новый алкалоид педилинин (26). Выделенные известные алкалоиды были идентифицированы методом ТСХ и при сопоставлении температур плавления с непосредственными образцами.

Разделение бензиновой части растения *Haplophyllum pedicellatum*

В результате хроматомасс-спектрального анализа бензиновой части растения *Haplophyllum pedicellatum* определено, что в состав бензинового входят соединения с разной линейной и циклической структурой.

Структура нового алкалоида педицина

Педицин (19) - мелкие кристаллы с т. пл. 222-224°C, C₁₂H₁₁NO₄, ESI-MS m/z 231.8 [M-1]⁻. УФ-спектр (19) (EtOH, λ_{\max} , нм): 213, 266, 275, 316, 328. В ИК-спектре обнаружены полосы поглощения при 1651, 1611, 1506 см⁻¹, характерные для 2-хинолона и амидного карбонила при 1743 см⁻¹, что подтверждается сигналом соответствующего углеродного атома в спектре ¹³C ЯМР при 163.16 м.д.

Строение педицина было установлено на основании анализа данных ЯМР ¹H и ¹³C спектров, а также экспериментов DEPT и HETCOR по влиянию дальних и ближних атомов (таблица 3).

В спектре ПМР (19) есть сигналы четырех смежных ароматических протонов при 7.76 (дд, J=8.1, 1.5 Гц H-5) и 7.24 (дд, J=8.3, 1.1 Гц H-8), а также при 7.14 (ддд, J=8.1, 7.1, 1.1 Гц H-6) и 7.48 м.д. (ддд, J=8.3, 7.1, 1.5 Гц H-7). При 5.80 м.д. расположен однопротонный синглет, химический сдвиг которого характерен для H-3 2-хинолонов, а отсутствие расщепления сигнала указывает на наличие замещения у C-4. В спектре имелись также двухпротонный синглет при 4.96 м.д. от метиленовой группы, трехпротонный синглет при 3.68 м.д. от метоксильной группы. Наблюдался также однопротонный уширенный сигнал при 11.40 м.д. от NH группы, положение которого менялось в зависимости от температуры.

Эти данные позволяют предложить для основания структуру 19, что было подтверждено с помощью анализа спектра ЯМР ¹³C. Данные ЯМР ¹³C и DEPT приведены в таблице 3. В спектре ЯМР ¹³C 19 четвертичные атомы углерода пиридинового цикла C-2, C-4, C-9 и C-10 проявлялись, соответственно, при 163.16, 161.48, 138.71, 114.36 м.д. Химический сдвиг сигнала атома C-4 (161,48 м.д.) позволяет предположить, что атом C-4 связан с кислородным атомом. Положения метильных и карбонильных групп подтвердили по результатам экспериментов HETCOR по дальним связям

атомов (таблица 3). В спектре сигнал OCH_3 группы при 3.68 м.д. давал *кросс*-пик с сигналом четвертичного углеродного атома (C-12) при 168.22 м.д. Это свидетельствовало о том, что OCH_3 группа находится в боковой цепочке. В спектре HETCOR также отмечались *кросс*-пики H-11/C-4, C-12; H-3/C-4, C-10. Эти данные подтвердили, что боковая цепочка расположена при C-4. Кроме того, обнаружены следующие *кросс*-пики ароматических протонов гомоциклического кольца: H-8/C-6; H-5/C-4, C-7.

Таблица 3. Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT и HETCOR педицина (19) (DMSO-d_6 , δ , м.д.)

Атом С	DEPT	δ_c	δ_H	HETCOR (атомы С)
2	C	163.16		
3	CH	97.81	5.80, с	10, 4
4	C	161.48		
5	CH	122.36	7.76, дд, (J=8.1, 1.5)	7, 4
6	CH	121.61	7.14, ддд, (J=8.1, 7.1, 1.1)	
7	CH	131.25	7.48, ддд, (J=8.3, 7.1, 1.5)	
8	CH	115.33	7.24, дд, (J=8.3, 1.1)	6
9	C	138.71		
10	C	114.36		
11	CH ₂	64.89	4.96, с	4, 12
12	C	168.22		
OCH_3	CH ₃	52.14	3.68, с	12
NH	-	-	11.40	

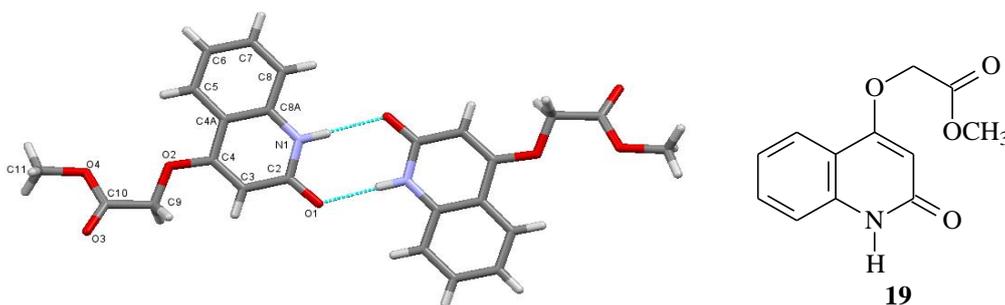


Рис. 1. Пространственная структура педицина (19)

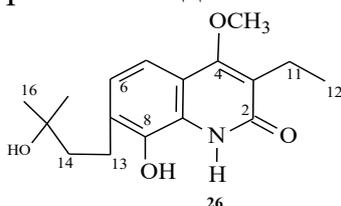
Рентгеноструктурный анализ подтвердил, что педицин (19) имеет структуру 2-((2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) окси)-метилового эфира уксусной кислоты и является новым производным хинолин-2-она (рис 1).

Структура нового алкалоида педилина

Педилин (26) - белое кристаллическое вещество с температурой плавления 199-201⁰С (из ацетона), $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, ESI-MS m/z 305.0 [M-1]. В УФ-спектре 26 (λ_{max} , EtOH, нм): 250 плечо, 259, 287, 313 плечо, 325, 340. В ИК-спектре 26 обнаружены следующие полосы поглощения (ν , cm^{-1}): 3330 cm^{-1} (ОН), 1649 cm^{-1} (СО), 1580, 1505 cm^{-1} .

В ¹H ЯМР спектре 26 наблюдается присутствие однопротонного дублета при 7.70 м.д. (J=9.16 Гц) для H-5, однопротонного дублета при 6.90 м.д. (J=9.09 Гц) для H-6, трёхпротонного синглета при 4.03 м.д. для 4- OCH_3 и двухпротонного мультиплета при 3.06 м.д. для C-11, соответственно. Также в спектре в области 2.10 м.д. и 1.81 м.д. имеются двухпротонные сигналы атомов C-13 и C-14, и при 1.20 м.д. проявляются трехпротонный мультиплет метила C-12, при 1.30 м.д. и 1.24 м.д. - трехпротонные синглеты метильных

групп 16-CH₃ и 17-CH₃, соответственно. Сигнал от NH группы проявляется в виде уширенного синглета при 10.30 м.д.



Таким образом, согласно спектральным данным впервые выделенное из растения вещество педилинин с вышеуказанной вероятной структурой **26** является новым производным хинолин-2-она.

Синтезированные новые производные на основе скиммианина

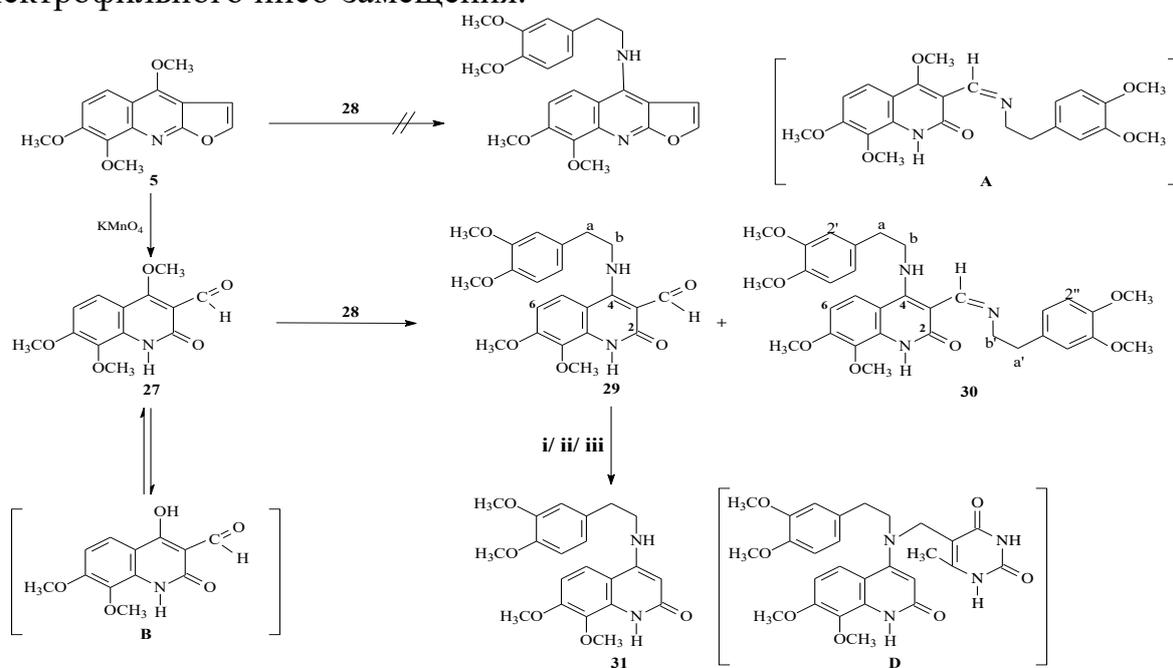
Основой многих природных и синтетических препаратов является молекулярный скелет хинолина. Доступность скиммианина и возможность его трансформирования – это кратчайший путь к получению сложных полифункциональных гетероциклических соединений, с фрагментом хинолина. Наиболее простым методом дополнительного введения азотсодержащих фармакофорных групп в молекулу замещенного хинолина является синтез ключевого соединения 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-она (**27**), которое представлялось перспективным для проведения дальнейших реакций гетероциклизации. При окислении скиммианина (**5**) в ацетоновом растворе KMnO₄ был получен 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он, или скиммианаль (**27**).

Конденсация эквимольных количеств синтона **27** и 3,4-диметоксифенилэтиламина (**28**) при кипячении в бензоле с насадкой Дина-Старка протекала неоднозначно и привела к смеси двух продуктов **29** и **30** с выходами соответственно 85,6 и 6,7%, тогда как целевой продукт **A** не был обнаружен. Использование двух эквивалентов амина **28** позволило повысить выход **30** до 46,6% и уменьшить выход **29** до 38,2%. Полученные результаты свидетельствуют о возможности протекания каскадной реакции – это ипсо-замещение и последующее образование основания Шиффа **30**. При применении эквимольных количеств **27** и **28** реакция практически заканчивалась нуклеофильным ипсо-замещением метоксильной группы при C-4 соединения **27** первичным амином **28**, и приводила к продукту **29**.

Дальнейшее нуклеофильное присоединение первичного амина **28** по карбонильной группе **29** с последующим элиминированием воды дало аминимин **30**. Такая трактовка схемы превращений основывается на отсутствии в реакционной смеси целевого енамина 3-(3,4-диметоксифенилэтилимин)-4,7,8-триметоксихинолин-2-она (**A**).

Получение **29** нуклеофильным ипсо-замещением наиболее вероятно, однако не исключает возможности образования **29** по двухступенчатому процессу, в котором на первой стадии происходит деметилирование метильной группы при C-4 с возникновением 4-гидрокси-норпродукта **B**, который далее реагирует с амином **28**, по аналогии с взаимодействием глутаконового альдегида с первичными ароматическими аминами.

Таким образом, присутствие формильной группы влияет на ипсо-замещение. При присоединении гомовератриламиного фрагмента соединения **29** к изохинолиновому циклу классическим методом Манниха (в спиртовом растворе формалина с несколькими каплями HCl) были получены различные соединения. Оказалось, что амин **29** недостаточно реакционноспособен и, в ходе реакции не происходит конденсации вторичной аминогруппы с формальдегидом, а образуется продукт **31** электрофильного ипсо-замещения.



i) 6-метилурацил, CH₂O, HCl, C₂H₅OH, 78°C, 5 час (74.0%).

ii) CH₂O, HCl, C₂H₅OH, 78°C, 5 час (75.1%).

iii) HCl, C₂H₅OH, 78°C, 5 час (78.4%).

Аналогичный процесс элиминирования наблюдался и при кипячении **29** в спирте с HCl (pH 3). Наиболее вероятной причиной отсутствия взаимодействия амина **29** с формальдегидом и последующей циклизации стало образование внутримолекулярного хелатного соединения за счет сильной водородной связи (полоса поглощения при 3146 см⁻¹).

Строение синтезированных соединений изучено методами ИК-, ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектре производных **29**, **30** наблюдались полосы поглощения в области 1600–1638 см⁻¹ (CO), а также интенсивные полосы в области 3422–3396 см⁻¹, характерные для NH групп.

В спектре ¹H ЯМР **27** есть сигналы ароматических протонов при δ 6.89 (1H, д, J = 9.1, H-5), 7.72 м.д. (1H, д, J = 9.1, H-6). При 10.30 м.д. расположен однопротонный синглет, химический сдвиг которого характерен для 3-CHO, а отсутствие расщепления данного сигнала указывает на наличие замещения у C-2 и C-4. Протоны метоксильных групп резонировали при δ 3.89 (6H, с, 7, 8-OCH₃) и 3.95 м.д. (3H, с, 4-OCH₃).

Спектр ПМР **29** характеризовался присутствием сигналов аминогрупп в виде однопротонных синглета при δ 8.48 м.д. (NH-1) и триплета при 11.79 м.д. (NH-4), а также альдегидного протона при δ 10.18 (3-CHO). В спектре последнего соединения **31** отсутствует сигнал, соответствующий

альдегидному протону. Однако, при 5,52 м.д. появляется однопротонный синглет с характерным для Н-3 химическим сдвигом. В спектре ^1H ЯМР вещества **30** сигнал протона NH-4 (12.34 м.д., т, $J=3.3$ Гц) претерпел сдвиг в более слабое поле по сравнению с таковым **29**.

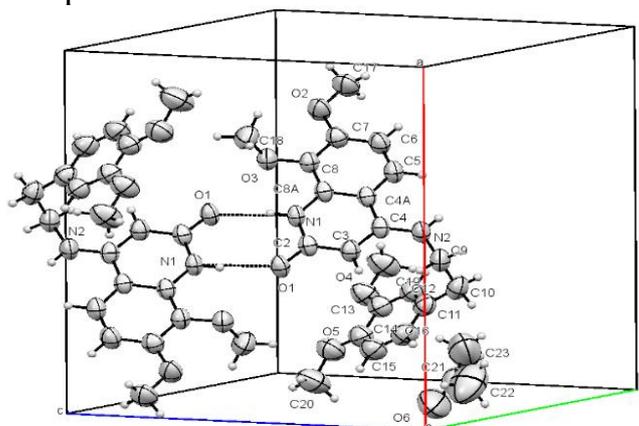


Рис. 2. Пространственное строение вещество **31**

С целью достоверного установления строения производного **31** (4-(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметоксихинолин-2-он) был проведен метод РСА. Продукт **31** кристаллизовался в виде сольвата с молекулой ацетона в соотношении 1:1. В родственных хинолин-2-онах активная С4-NH-группа обычно связана с сольватной молекулой растворителя. Однако, в кристалле соединения **31** сольватная молекула ацетона расположена на расстояниях Ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Сравнивая температуры плавления продуктов реакции, было замечено (табл. 4), что с увеличением простых эфирных связей в молекуле вещества температуры плавления уменьшались в следующем порядке (**27-29-30**). Основное отличие в строении веществ **29** и **30** состоит в том, что **29** имеет внутреннюю молекулярную водородную связь за счет наличия альдегидной группы. Следовательно, температура плавления **29** будет выше, чем у **30**. В случае вещества **31** температура плавления увеличивается, из-за образования межмолекулярных водородных связей. Это также можно увидеть по результатам РСА (рис. 2).

Таблица 4. Физические свойства полученных производных

№	Название	Брутто формула	Темп.пл., °С	R_f (*1-сис)	Выход продукта %	Агрегатное состояние
27	3-Формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-он	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$	238-242°	0.79	30.5	Желтый порошок
29	3-Формил-4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$	220-222°	0.65	85.6	Белый кристалл
30	3-(3,4-Диметоксифенил-этилимино)-4-(3,4-ди-метоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7$	204-206°	0.25	6.7	Белый кристалл
31	4-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-он	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$	232-234°	0.54	78.4	Белый кристалл

*1. толуол-этилацетат-сирка кислота 5:4:1;

Таблица 5. Химические сдвиги молекулы углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT и HETCOR 3-формил-4,7,8-три метоксихинолин-2-она (27) (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д. J/Гц)

С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)
2	C	170.5	
3	C	110.7	
4	C	155.9	
5	CH	121.9	6.89, д, (J=9.1)
6	CH	108.6	7.72, д, (J=9.1)
7	C	134.2	
8	C	119.5	
9-CHO	C	189.9	10.30, с
10	C	108.7	
8a	C	111.4	
4a	C	94.1	
4-OCH ₃	CH ₃	60.9	4.01, с
7-OCH ₃	CH ₃	63.2	3.89, с
8-OCH ₃	CH ₃	64.6	3.95, с

Таблица 6. Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT 3-формил-4-(-3,4-диметоксифенилэтил-амино)-7,8-диметоксихинолин-2-она (29) (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д. J/Гц)

С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)	С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)
2	C	163.7		1'	C	130.3	
3	C	108.4		2'	C	111.6	6.78 тўсилган
4	C	134.0		3'	C	149.3	
5	CH	124.7	66.6 д, (J=9.4)	4'	C	148.3	
6	CH	106.3	7.74 д, (J=9.4)	5'	C	112.4	6.78 тўсилган
7	C	154.8		6'	C	121.1	6.78 тўсилган
8	C	159.6		7	C	56.3	
9-CHO	C	191.5	10.18, с	3'-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.80, с
10	C	101.3		4'-	CH ₃	56.2	3.83, с
8a	C	136.4		OCH ₃	CH ₂	50.3	2.99 т, (J=7.0)
3'	C	56.3		α	CH ₂	36.6	3.97 ддд, (J=4.8, 7.0, 11.8)
4'	C	61.1		β	-	-	8.48, с
7-OCH ₃	CH ₃	62.0	3.85, с	NH-1	-	-	
8-OCH ₃	CH ₃	63.8	3.89, с				

Таблица 7. Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT 3-(3,4-диметоксифенил-этилимино)-4-(-3,4-диметоксифенилэтиламино)-7,8-диметокси-хинолин-2-она (30) (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д. J/Гц)

С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)	С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)
1	2	3	4	5	6	7	8
2	C	163.2		2'	CH	111.5	6.79 д, (J=2.0)
3	C	109.7		2''	CH	111.4	6.69 тўсилган
4	C	133.8		3'	C	149.2	
5	CH	123.3	6.63 д, (J=9.3)	3''	C	148.9	
6	CH	106.0	7.70 д, (J=9.3)	4'	C	148.0	
7	C	153.2		4''	C	147.5	
8	C	98.1		5'	CH	112.4	6.76 д, (J=8.1)
9	C	134.6		5''	CH	112.2	6.69 тўсилган
10	C	106.3		6'	CH	120.9	6.67 дд (J=1.8, 8.1)
4-OCH ₃	CH ₃	62.4	4.00, с	6''	CH	120.8	6.69 тўсилган
4'-OCH ₃	CH ₃	56.2	3.79, с	7-OCH ₃	CH ₃	61.0	3.80, с
4''-OCH ₃	CH ₃	56.3	3.85, с	8-OCH ₃	CH ₃	98.1	3.80, с

Таблица-7 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8
3-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.81, с	α	CH ₂	56.0	2.76, м
3'-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.72, с	α'	CH ₂	50.1	2.76, м
3''-OCH ₃	CH ₃	56.2	3.87, с	β	CH ₂	38.2	3.90, м
3-C=N	CH	161.5	8.92, с	β'	CH ₂	36.7	3.90, м
1'	C	133.0		NH-1	-	-	8.47, с
1''	C	131.2		NH	-	-	12.34 т, (J=3.3)

Таблица 8. Химические сдвиги углеродных и водородных атомов, данные экспериментов DEPT 4-(-3,4-диметокси-фенилэтиламино)-7,8-диметоксихинолин-2-она (31) (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д. J/Гц)

С атом	DEPT	δ _с	δ _н (J/Гц)
2	C	164.1	
3	CH	90.6	5.52, д, (J=1.3)
4	C	133.3	
5	CH	120.8	6.68, д, (J=9.1)
6	CH	106.7	6.97, д, (J=9.1)
7	C	151.6	
8	C	152.9	
9	C	134.2	
10	C	108.9	
1'	C	130.9	
2'	CH	111.6	6.65, д, (J=1.9)
3'	C	149.3	
4'	C	148.0	
5'	CH	111.9	6.77, д, (J=8.2)
6'	CH	115.9	6.71, дд, (J=2.0, 8.2)
7-OCH ₃	CH ₃	56.3	3.80, с
8-OCH ₃	CH ₃	61.1	3.76, с
3'-OCH ₃	CH ₃	56.0	3.85, с
4'-OCH ₃	CH ₃	56.1	3.86, с
α	CH ₂	44.2	2.89, т, (J=6.8)
β	CH ₂	34.1	3.43, кв, (J=6.6)
NH-1	-	-	8.51, с
NH	-	-	4.83, т, (J=5.6)

Биологическая активность хинолиновых алкалоидов, выделенных из растений *Naplophyllum acutifolium* и *Naplophyllum pedicellatum*

На основании литературных данных и программы PASS проверена антимикробная активность *in vitro* спиртового экстракта растения *Naplophyllum acutifolium* и выделенных из них алкалоидов структуры хинолин-2-она по отношению *грам*-положительных - *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *грам*-отрицательных штаммов бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, а также штаммов бактерий *Escherichia coli* и грибов *Candida albicans*. В результате экстракт *Naplophyllum acutifolium* и выделенные из него соединения, в основном, чувствительны к *грам*-положительным штаммам бактерий, а спиртовые экстракты и, в частности, акузин более активно проявляют антибактериальные свойства к штаммам *B. subtilis* и *S. aureus*.

Была протестирована *in vitro* цитотоксическая активность веществ,

выделенных из растения *Haplophyllum acutifolium* для 2 х типов раковых клеток: клеточные линии HeLa – эпителиальной карциномы шейки матки и Нер-2 - кортикальной аденокарциномы, а для культуры клеток здоровых фибробластов. Соединения акузин и педицин проявляют ингибирующую активность в концентрации 100 мМ, при сравнении с контролем (цисплатин), то есть HeLa 49.2 и 44.7%, соответственно. На клетках Нер-2 ими подавляется рост клеток на 57.2 и 23.2%, соответственно. Что касается токсического действия этих веществ на клетки фибробластов, то только в этой концентрации образец педицина приводит к гибели менее 19% клеток фибробластов по сравнению с раковыми клетками.

Исследования показали, что растение *Haplophyllum acutifolium* содержит антимикробные и цитотоксические активные соединения, и в перспективе будут служить основой в последующих исследованиях для поиска веществ, обладающих антибактериальной, антигрибковой и цитотоксической активностью и являющихся менее токсичными относительно нормальных клеток организма.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработаны альтернативные методы выделения 26 хинолиновых алкалоидов из растений, произрастающих в нашей стране: *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicelletum*, и определена их структура с использованием современных физических методов исследования.

2. Из растений *Haplophyllum acutifolium* и *Haplophyllum pedicelletum* выделены 4 новых хинолин-2-он алкалоида - педицин, акутинин, акузин, педилин, для которых установлены их химическое и пространственное строения на основании данных УФ-, ИК-, ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии и РСА.

3. Впервые проведена реакция 3-формил-4,7,8-триметоксихинолин-2-она с гомовератриламинами в различных условиях, выявлены основные факторы, влияющие на тип и выход продукта, и разработаны эффективные методы синтеза продукта нуклеофильного *in situ*-замещения или гибридного аминосоединения с азометиновым фрагментом.

4. Впервые разработаны методы направленного синтеза 3 новых производных хинолина на основе алкалоида скиммианина и выявлены факторы, влияющие на направление реакций.

5. Выявлено, что спиртовой экстракт растения *Haplophyllum acutifolium* и новые алкалоиды педицин, акутинин, акузин менее токсичны и обладают цитотоксической и антибактериальной активностью.

6. Разработанные методы экстракции, хроматографии, синтеза и модификации, механизмы реакций, результаты РСА 3 новых алкалоидов, включенных в Международный Кембриджский банк структурных данных, рекомендованы для использования в теоретической и практической органической и биоорганической химии.

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

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ESHONOV MUBASHSHIRHON ABDURASHIDOVICH

**ALKALOIDS OF PLANTS *HAPLOPHYLLUM ACUTIFOLIUM* AND
*HAPLOPHYLLUM PEDICELLATUM***

02.00.10 – Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2022

The theme of dissertation doctoral of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under numbers of B2020.4.PhD/K265

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

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

Supervisor: **Rasulova Khalida Abdulkhayevna**
Doctor of Chemistry Sciences

Official opponents: **Gafurov Mahmudjon Bakiyevich**
Doctor of Chemical Sciences, Professor
Nishanbayev Sabir Zaripbayevich
Doctor of Chemical Sciences

Leading organization: **Tashkent Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on «___» «_____» 2022 year «___» at the meeting of the Scientific council DSc.02.30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru

Dissertation is registered at the Information Resource Centre at the Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number _____). (Address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: (+99871)262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48)

Abstract of dissertation is distributed on «___» _____ 2022.

(Protocol at the register No ___ dated _____ 2022).

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of Scientific Council on award of
Scientific degrees, D.T.Sc., professor

N.K. Khidirova
Secretary scientific of Scientific Council on award of
Scientific degrees, C.Ch.Sc.

E.X. Botirov
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research work isolation of quinoline alkaloids in plants *Haplophyllum acutifolium* and *Haplophyllum pedicellatum*, synthesis of new quinoline derivatives based on skimmianine, determination of the structure of new obtained alkaloids by physicochemical methods and determination of their biological activity.

The objects of the study were the plants *Haplophyllum acutifolium*, *Haplophyllum pedicellatum*, as well as the alkaloid skimmianine and its synthesized new derivatives.

The scientific novelty of the dissertation research.

for the first time, 4 new quinolin-2-one alkaloids were isolated from the plants *Haplophyllum acutifolium* and *Haplophyllum pedicellatum* growing in Uzbekistan: pedicin, akutinin, akusin, pedilin, the chemical and spatial structure of which were proved using modern physical research methods;

for the first time, 11 quinoline alkaloids were isolated from the plant *Haplophyllum acutifolium* and 2 quinoline alkaloids from the plant *Haplophyllum pedicellatum*;

the reaction of 3-formyl-4,7,8-trimethoxyquinolin-2-one with multidimensional reactivity with homoveratrylamine depends on the ratio of reagents and proceeds in two directions - nucleophilic ipso-exchange of the 4-methoxy group or on both reaction centers (4-methoxy, 3-formyl) revealed the formation of a hybrid amino compound which containing a fragment of azomethine;

the spatial structure of the alkaloids 4-(3,4-dimethoxyphenylethylamine)-7,8-dimethoxyquinolin-2-one, pedicine, and N-methyl-2-phenylquinolin-4-one were established for the first time by X-ray diffraction analysis;

the product of nucleophilic ipso-substitution with a free aldehyde group in an acid medium does not enter into the aminomethylation reaction (Mannich reaction), while an unexpected process of molecular deformation was discovered and a mechanism for this reaction was proposed.

Implementation of research results. Based on scientific results obtained by separating quinoline alkaloids from *Haplophyllum acutifolium* and *Haplophyllum pedicellatum* plants to identify their chemical structure and biological activity:

Pedicine and N-methyl-2-phenylquinolin-4-one alkaloids isolated from the plant *Haplophyllum acutifolium* were used in the fundamental project VA-FA-F-6-010 "Heteroatoms in natural compounds: intermolecular interactions, receptor recognition, pharmacophores" (Certificate of the Academy of Sciences No. 4 / 1255-469 of February 16, 2021 Republic of Uzbekistan.). As a result, scientists in this field can use data on the structure, nature of substances, intermolecular interactions and analysis obtained using X-ray diffraction analysis;

the structures of N-methyl-2-phenylquinolin-4-one (1), pedicine (19) and 4-(3,4-dimethoxyphenylethylamine)-7,8-dimethoxyquinolin-2-one (6) were established by X-ray diffraction analysis, included in the International The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>, CCDC:

(1) 1983753, (19) 1983754, (6) 2027005. As a result, new data included in this base, made it possible to compare and determine the spatial structure of quinoline derivatives;

datas of 4 published scientific articles on the isolation of known and new quinoline alkaloids from the plant *Haplophyllum acutifolium* in the journal "Chemistry of Natural Compounds" were used in the educational process of the Department of "Bioorganic Chemistry" 04.06.01. Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug of Russia - Yugra Budgetary educational institution of higher education Surgut State University of the Faculty of Chemistry for the preparation of dissertations for graduate students in chemistry, for training undergraduates, for writing diplomas and term papers. As a result, it became possible for undergraduates to receive complete information for writing dissertations in the direction of "Bioorganic Chemistry" (reference book of Surgut State University No. 03-01 / 246 dated 06.12.2021);

extracts and individual substances isolated from the plant *Haplophyllum acutifolium* were used in the implementation of the fundamental project on the topic VA-FA-F-6-009 "Study of the cytotoxic, antibacterial, antifungal and antioxidant activity of natural compounds and their synthetic derivatives" (2017-2020) (Certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated October 29, 2021 No. 4/1255-2988). Studies have shown that an alcoholic extract isolated from the plant *Haplophyllum acutifolium* exhibits antibacterial activity against gram-positive strains of bacteria (*Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*). As a result, it became possible in the future to use it as a basis for the development of low-toxic drugs in medicine.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction and three chapters, conclusions, referances and an appendix. The volume of the thesis is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Rasulova K.A., Bobakulov Kh.M., Eshonov M. A., Abdullaev N. D. Pedicine, a New Alkaloid from *Haplophyllum pedicellatum* //Chemistry of Natural Compounds. – 2019. – Т. 55. – №. 4. – С. 709-711 (02.00.00, №1).
2. Eshonov M. A., Rasulova K. A. Acutinine–A New Quinolin-2-One Alkaloid from *Haplophyllum acutifolium* //Chemistry of Natural Compounds. – 2020. – Vol. 56. – P. 509-510 (02.00.00, №1).
3. Eshonov M.A., Rasulova Kh.A., Turgunov K.K., Tashkhodzhaev B. New Quinoline Alkaloid Acusine and Crystal Structures of N-Methyl-2-Phenylquinolin-4-One and Pedicine from *Haplophyllum acutifolium* //Chemistry of Natural Compounds. – 2020. – Vol. 56. – №. 6. – P. 1102-1105 (02.00.00, №1).
4. Eshonov M.A. Vinogradova V. I., Rasulova Kh. A., Turgunov K. K., Tashkhodzhaev B. Ipso-Substitution in Derivatives of the Quinoline Alkaloid Skimmianine //Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – Vol. 3. – P. 507-511 (02.00.00, №1).
5. Эшонов М.А. Расулова Х.А., Сасмаков С.А., Хасанов Ш.Ш., Хамидова У.Б., Терентьева Е.О., Азимова Ш.С. *Haplophyllum acutifolium* ўсимлиги алкалоидлари ва уларнинг биологик фаоллиги //Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари. – 2021. – Т. 3. – Б. 50-55 (02.00.00, №8).

II бўлим (II часть, II part)

6. Rasulova Kh.A., Eshonov M.A. Pediline, a new alkaloid from *Haplophyllum pedicellatum* //Научно-практическая конференция международным участием “актуальные проблемы химии природных соединений”. Ташкент. – 2017. – С. 205.
7. Расулова Х.А., Эшонов М.А., Кодирова Д.Р. *Haplophyllum* тури алкалоидларининг олиниш усуллари //Актуальные проблемы физики и химии полимерных композитов а также технология конструктивных материалов. Международная конференция. Наманган. – 2017. – С. 220.
8. Эшонов М.А., Расулова Х.А., Виноградова В.И. Реакция манниха 3-формил-4(3,4-диметоксифенилэтиламин)-7,8-диметок-сихинолин-2-он с 6-метилурацилом //Fan va ta'limni rivojlantirishda yoshlarning o'rni O'z R FA 75 yillik yubileyiga bag'ishlangan Respublika miqyosidagi ilmiy va ilmiy-texnik konferentsiya materiallari 23-noyabr Toshkent – 2018. – В. 78.
9. Эшонов М.А., Расулова Х.А. *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicellatum* ўсимлиги алкалоидлари //Fan va ta'limni rivojlantirishda yoshlarning o'rni O'zRFA 75 yillik yubileyiga bag'ishlangan Respublika miqyosidagi ilmiy va ilmiy-texnik konferentsiya materiallari 23-noyabr Toshkent – 2018. – В. 54.
10. Эшонов М.А., Расулова Х.А., Виноградова В.И. Синтез производных на

- основе скиммианина и гомовератрилами́на //Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений III Всероссийской молодежной конференции 14-17 ноября Уфа. – 2018. – С. 95 – 96.
11. Эшо́нов М.А., Расулова Х.А. Алкалоиды *Haplophyllum acutifolium* //Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений III Всероссийской молодежной конференции 14 - 17 ноября Уфа. – 2018. – С 94.
 12. Эшо́нов М.А., Расулова Х.А. Растение *Haplophyllum acutifolium* - источник хинолиновых алкалоидов //I Международный конгресс тюркского мира по естественным наукам и медицине Кыргызстан-Турция. Ош. Кыргызстан – 2019 – С. 262-263.
 13. Эшо́нов М.А., Расулова Х.А. Акузин-новый хинолин- 2-оновый алкалоид из растения *Haplophyllum acutifolium* //Республиканская молодежная конференция. “Актуальные проблемы химии природных соединений”. Ташкент – 2019. – С. 14.
 14. Эшо́нов М.А., Расулова Х.А. *Haplophyllum acutifolium* ўсимлиги хинолин алкалоидлари. //Биоорганик кимё фани муаммолари IX республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари”. Наманган. – 2019. – Б. 177-178.
 15. Эшо́нов М.А., Расулова Х.А. *Haplophyllum acutifolium* ва *Haplophyllum pedicelatum* ўсимлиги алкалоидлари //O'zbekistonda dorivor va ziravor o'simliklar muxofazasi, yetishtirish, qayta ishlash va sohaning eksport salohiyatini oshirishdagi dolzarb masalalar. 3 dekabr. Toshkent. – 2020 y. – В. 232.

Диссертация автореферати «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 13.04.2022
Бичими: 60x84 $1/16$ «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 2,8. Адади 100. Буюртма: № 84
Тел: (99) 3832 99 79; (97) 815 44 54
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй.