

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАҢЛАР АКАДЕМИЯСИ
АКАДЕМИК О.С. СОДИҚОВ НОМИДАГИ
БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

Кўлёзма ҳуқуқида
УДК 547.944/945

ГАПШАРОВ АБДУЛАТИФ МАМАДАЛИЕВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН *CONVOLVULUS SUBHIRSUTUS RGL.*
ET. SCHMALH ВА *CONVOLVULUS PSEUDOCANTHABRICA SCHRENK.*
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ АЛКАЛОИДЛАРИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

кимё фанлари номзоди илмий даражасини
олиш учун тақдим этилган диссертация

АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2010

Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси академик
С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институтининг
алкалоидлар кимёси лабораториясида бажарилган

Илмий раҳбар: кимё фанлари доктори, профессор
Арипова Салима Фазиловна

Расмий оппонентлар: кимё фанлари доктори, профессор
Абдусаматов Абдулатип

кимё фанлари доктори, профессор
Зайнутдинов Умаржон Насрутдинович

Етакчи ташкилот: **Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация ҳимояси 2010 й «_____» _____ куни соат _____ да
ЎзР ФА академик О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти
кошидаги Д 015.21.01 Ихтисослашган Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади.
100143, Тошкент, Мирзо Улуғбек кўчаси, 83 уй, телефон: (99871) 262-35-40

Диссертация иши билан ЎзР ФА акад. О.С. Содиқов номидаги
Биоорганик кимё институти кутубхонасида танишиш мумкин.

Автореферат 2010 й. «_____» _____ да тарқатилди

Ихтисослашган Кенгаш
илмий котиби,
кимё фанлари номзоди

М.Б. Гафуров

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Ҳозирги кунда дори – дармон воситаларини ишлаб чиқаришда катта ютуқларга эришилганлигига қарамасдан, ўсимликлардан олинган дориларга қизиқиш ва талаб йўқолгани йўқ. Бунинг асосий сабаби таркибида биологик фаол моддалар сақловчи ўсимликларнинг табиатда кенг тарқалганлигидадир.

Мустақилликка эришганимиздан сўнг маҳаллий ўсимликларни ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Булар асосида юқори самарали, арзон, импорт ўрнини босадиган, доривор препаратларни олиш мумкин. Ўзбекистон худуди ўсимлик оламига бой ва улардан оқилона фойдаланиш имкониятлари кенгдир. Физиологик фаол моддалар ўртасида алкалоидлар катта аҳамиятга эга, чунки улар турли структуравий тузилиш ва юқори физиологик фаолликка эга. ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг алкалоидлар кимёси лабораториясида 66 йилдан буён таркибида алкалоидлар мавжуд бўлган ўсимликлар атрофлича ўрганиб келинмоқда. Тропан қатори алкалоидларини ўрганишга қизиқиш юқорилиги, уларнинг кўпчилиги самарали фармакологик таъсирга эга эканлигидан ҳозирги вақтгача тиббиётда қимматли дори препаратлари сифатида қўлланиб келиниши сабаблидир. Холинолитик ва спазмолитик хусусиятга эга атропин, гиосциамин ва скополамин алкалоидлари жарроҳлик, неврология ва кўз касалликларини даволашда кенг қўлланилади. Табобатда ҳозирги вақтгача *Convolvulus subhirsutus* ўсимлигининг барги ва уруғ кукуни теридаги битмайдиган йирингли яраларни даволашда ишлатилади. Мана шу сабабли, ушбу синф моддаларини ўрганиш ва улар орасидан юқори физиологик фаол моддаларни тиббиёт учун дори воситалари яратиш мақсадида излаб топиш долзарб вазифа ҳисобланади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Convolvulus* қаторидаги ўсимликлар илк бор академик Орехов А.П. ва унинг ҳамкасблари томонидан ўрганилган. Улар *C. pseudocanthabrica* дан 2 та - конвольвин ва конволамин алкалоидларини ажратиб олишган. Шундай қилиб, биринчи мартаба *Convolvulaceae* оиласига мансуб ўсимликларда тропан алкалоидлари борлиги исботланган. *C. subhirsutus* академик Юнусов С.Ю. ва унинг ҳамкасблари томонидан ўрганилиб, юқорида кўрсатилган 2 алкалоид ажратиб олинган.

Қозоғистонда ўсадиган *C. subhirsutus* ва *C. Krauseanus* ўсимликлари профессор Арипова С.Ф. ва унинг ҳамкасблари томонидан ўрганилган ва бир қатор янги алкалоидлар (субхирзин, конвольвидин, конволацин, конвозин ва бошқалар) ажратиб олинган. Республикамизда ўсадиган ушбу ўсимликлар умуман ўрганилмаган эди. Бу эса *Convolvulaceae* оиласига мансуб маҳаллий ўсимликларни ўрганишга, хусусан, алкалоидларни ажратиб олиб, уларни физик-кимёвий хусусиятларини ўрганиш ва янги моддаларнинг тузилишини исботлаб, уларнинг фармакологик фаоллигини ўрганишга олиб келди.

Диссертация ишининг ИТИ режалари билан боғлиқлиги. Бажарилган тажрибалар ИТИ фундаментал тадқиқотларининг таркибий қисми ҳисобланади. ЎМКИ алкалоидлар кимёси лабораториясида «Истикболли доривор воситалар потенциал манбалари бўлган ўсимликларнинг алкалоидлар кимёси» (ФА-ФЗ-Т-147), ҳамда ДИТД гранти «Консубин ва Катацин дори воситаларини яратиш ва тиббиётга тадбиқ этиш» (ФА-А-12-Т-104) номли лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Ўзбекистон флорасидаги *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларининг алкалоидларини ажратиб олиш усулларини яратиш, ажратиб олинган янги алкалоидларнинг тузилишини ва уларнинг биологик фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг вазифалари. Олдимизга қўйилган мақсадлар асосида қуйидаги вазифалар белгиланди:

- ўрганиладиган ўсимликларнинг ер устки қисми ва илдизини экстракция қилиш;
- янги моддаларни ажратиб олиш ва маълум бўлган моддаларни таққослаш;
- ажратиб олинган моддаларнинг кимёвий ва спектрал хусусиятларини ўрганиш;
- янги алкалоидларнинг тузилишини аниқлаш;
- миқдори кўп бўлган алкалоид - конвольвин асосида ҳар хил модификация қилиш;
- ўсимликлардан ажратиб олинган ва синтез қилинган моддаларнинг фармакологик фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқотнинг объекти турли вегетацион даврларда терилган *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларининг ер устки қисми ва илдизларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети эса тропан қаторидаги алкалоидлардир.

Тадқиқот усуллари. Ўрганилган алкалоидлар умумий услублар ёрдамида ажратиб олинган (алюминий оксид ва силикагелли колонкаларда хроматографияли бўлиш, эрувчанлигига қараб органик эритувчиларда эритиш, тузлар олиш). Янги алкалоидларнинг тузилиши физик-кимёвий усуллар (ИК, УБ, ЯМР- спектроскопия, масс - спектрометрия, РТТ - рентген тузилиш таҳлили), ҳамда кимёвий ўзгариш йўллари билан ўрганилган.

Ҳимояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар:

- Ўзбекистон флорасидаги *Convolvulus* оиласига мансуб 2 ўсимлик - *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica*ларнинг таркибидаги алкалоидлар йиғиндисини кимёвий усул билан ўрганиш натижалари (ажратиб олиш ва ажратиш схемаларини ишлаб чиқиш).
- асосий алкалоидларнинг тўпланиш динамикасини ўрганиш;
- маълум бўлган бирикмаларни ажратиб олиш ва идентификация қилиш;
- 4 та янги алкалоидларни ажратиб олиш ва уларнинг тузилишини исботлаш;
- ўсимликларнинг асосий алкалоиди - конвольвин асосида унинг ҳар хил ҳосилаларини олиш;

- алкалоидлар ва уларнинг ҳосилаларини фармакологик фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги. Ўзбекистонда ўсувчи *Convolvulus* туркумига мансуб икки ўсимлик: *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ларнинг алкалоид таркиби илк мартаба ўрганилди. Ўсимликлар органларида вегетация фазалари бўйича алкалоидлар ва асосий алкалоид - конвольвинни тўпланиш динамикаси ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида *C. subhirsutus* дан 12 та алкалоид ажратиб олинди, улардан 4 таси янги асосдир. Шунингдек шу ўсимликдан биринчи мартаба 5 та асос табиатга эга бўлмаган моддалар ажратиб олинди. *C. pseudocanthabrica* ўсимлигидан 7 та илгаридан маълум бўлган алкалоидлар ажратиб олинди, улардан 5 таси ушбу ўсимликдан биринчи мартаба олинди. Асосий алкалоид бўлган конвольвиннинг 11 та ҳосиласи синтез қилинди. Янги алкалоидларнинг тузилиши, кимёвий ўзгаришлар ва спектрал маълумотлари (ИК-, УБ-, ¹H ЯМР- спектроскопия, масс - спектрометрия, РТТ - рентген тузилиш таҳлили) батафсил ўрганилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотлар натижасида, ЎМКИ нинг фармакология ва токсикология бўлимида, тиб.ф.д., проф. Сыров В.Н., тиб.ф.н. Набиев А. ва тиб.ф.н. Мирзаев Ю.Р. томонидан асосий алкалоид конвольвин ва унинг ҳосилалари антигипоксик, иммуностимуляторлик ва яллиғланишга қарши хусусиятларга эга эканлиги аниқланди. Олинган натижалар келажақда юқори фаолликка эга гипоксия, иммуностимулятор ва яллиғланишга қарши янги дори воситаларини яратишга асос бўлиши мумкин.

Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, ЎЗР ССВ га қарашли микробиология, эпидемиология ва инфекция касалликлар институтида, тиб.ф.н. Нечмирёва Т.С. томонидан асосий алкалоидлар конвольвин ва конволаминларнинг грам - мусбат ва грам - манфий, шунингдек бир замбуруғ - *Candida albicans* штаммга қарши антимиқроб фаоллиги аниқланган. Бу маълумотлар микробларга қарши «Консубин» препаратни яратишга асос бўлди.

Тадқиқот натижаларининг тадбиқ этилиши. 4 та янги тропан алкалоидларнинг физик-кимёвий ва спектрал хусусиятлари «Springer» (New York, London) нашриётига тайёрланган «Natural compounds» маълумотнома йиғмаси (справочник) нинг «Алкалоиды, растения, структура, свойства» номли томига киритилган. 4 та алкалоид (конвольвин, конволамин, филлальбин, конволидин) тиббий–биологик тадқиқотлар учун биореактивлар сифатида Франциянинг «Latohan» фирмаси каталогига киритилган ва сотилмоқда.

ДИТД (ФА-А-12-Т-104) гранти асосида «Консубин» препарати субстанциясини олиш лаборатория регламенти ишлаб чиқилди. «Антимиқроб ва замбуруғга қарши фаолликка эга бўлган воситанинг олиниш усули» га патент олиш учун талабнома берилган (№ IAP 20080286. 12.02.2008).

Ишнинг синовдан ўтиши. Тадқиқот натижалари табиий бирикмалар кимёси бўйича «8th International Symposium on the Chemistry of Natural

Compounds» (Eskisehir, Turkey, 2009), «Abstract of Proceedings of 1-st International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients» (Urumchi, China, 2008), «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» (Тошкент, 2008), ва «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Тошкент, 2009) халқаро ва республика миқёсидаги конференцияларда маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация материаллари бўйича халқаро ва республика журналларида 4 та мақола, илмий конференция ва халқаро симпозиумларда 6 та маърузалар тезиси чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши компьютер матнда ёзилган 112 бетдан иборат бўлиб, кириш, 3 та боб, хулоса, 102 та фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан ташкил топган. Диссертацияда 11 та жадвал, 1 та схема ва 23 та расм келтирилган. Биринчи бобда *Merremia*, *Calystegia*, *Erythroxylum* туркумига мансуб ўсимликларнинг тропан алкалоидларини кимёси тўғрисида қисқача илмий адабиётлар шарҳи, шунингдек димер тропан асослари ҳамда уларнинг фармакологик фаолликлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Иккинчи бобда олинган шахсий изланишлар натижалари муҳокамаси, янги ва илгаридан маълум бўлган алкалоидлар тузилишини аниқлаш ва идентификация қилишга бағишланиб, ажратиб олинган моддаларни ва уларнинг ҳосилаларини фармакологик хусусиятларини ўрганишга қаратилган. Учинчи бобда тажриба маълумотлари келтирилган. Илова фармакологик тадқиқотлар далолатномалари ва «Консубин» препарати олишнинг лаборатория регламентини ўз ичига олган. Диссертация иши 2005-2009 йиллар давомида бажарилган.

ИШНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Ўзбекистонда ўсувчи *Convolvulaceae* оиласига мансуб *Convolvulus* туркуми ўсимликларининг алкалоидларини ўрганиш

Печак туркумига мансуб Марказий Осиёда тарқалган, нисбатан кам ёки умуман ўрганилмаган баъзи ўсимликларнинг дастлабки текшируви амалга оширилди. Тадқиқотлар натижасида турли вегетация давридаги ва турли хил жойларда ўсувчи ўсимликларнинг ҳар хил қисмлари ўрганилди. Кўпчилик тур ўсимликларида алкалоидлар миқдорининг (0.01 дан 0.62 % гача) камлиги ва сифат жиҳатдан ҳам алкалоидларни кам сақлаши кўрсатиб берилди. Улар учун асосларнинг фақат фоиз миқдори аниқланиб, алкалоидлар йиғиндисининг тавсифи берилди. *Convolvulus* нинг уч тури: *C. pseudocanthabrica*, *C. Krauseanus* ва *C. erinaceus* алкалоид сақловчи ўсимликлар эканлиги ва улар тропан, шунингдек пирролидин алкалоидларининг манбаи бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги аниқланди.

Тадқиқотлар учун *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ни танлаб олинди, бундан ташқари Ўзбекистонда ўсувчи ушбу тур ўсимликлар алкалоидлар сақлаши умуман ўрганилмаган эди. Ушбу ҳолат уларни чуқур кимёвий тадқиқ этишга асосий сабаб бўлди.

***Convolvulus subhirsutus* ўсимлигининг ер устки қисми ва илдизларининг кимёвий таркибини ўрганиш**

Convolvulus subhirsutus (*Convolvulaceae*—печакдошлар оиласи) Марказий Осиё флорасида кенг тарқалган кўп йиллик ўтсимон ўсимлик. Ўзбекистоннинг Андижон, Фарғона, Самарқанд, Бухоро ва Сурхондарё вилоятларида учрайди.

Бу маълумотларга асосланган ҳолда алкалоидлар йиғиндиси сифат ва миқдор таркибининг ўсимликнинг ҳар бир аъзоси, вегетация даври ва тупроқ-иқлим шароитларига боғлиқлиги қонуниятини эътиборга олиб, Тошкент вилояти Тепар қишлоғи атрофидан терилган *C. subhirsutus* ер устки қисми ва илдизларини, Қозоғистонда ўсувчи намунаси билан қиёслаб ўрганилди. Тадқиқотлар натижалари 1 - жадвалда келтирилган.

1 - жадвал

***C. subhirsutus* ўсимлигининг алкалоидлар йиғиндиси миқдори**

№	Ўсиш жойи	Ўсимлик аъзоси	Вегетация даври	Алк. йиғ., %
1	Тошкент вилояти, Тепар қишлоғи атрофи	Ер устки қисми	Гуллаш даври	0.4
2	Тошкент вилояти, Тепар қишлоғи атрофи	Илдиз қисми	Гуллаш даври	2.4
3	Тошкент вилояти, Тепар қишлоғи атрофи	Ер устки қисми	Уруғ пишиши даври	0.5
4	Тошкент вилояти, Тепар қишлоғи атрофи	Илдиз қисми	Уруғ пишиши даври	4.08
5	Қашқадарё вилояти, Ғузор тумани	Ер устки қисми	Ғунчалаш даври	0.23

Ўзбекистонда ўсувчи *Convolvulus subhirsutus* ўсимлиги алкалоидлар йиғиндиси миқдорий жиҳатдан Қозоғистонда тарқалганидан қолишмаслиги намоён бўлди. Нисбатан териш қулай бўлган Тошкент вилояти Тепар қишлоғи атрофида тарқалган *C. subhirsutus* ўсимлиги батафсил ўрганилди.

Мазкур ўсимликнинг турли вегетация даври: гуллаш ва ҳосил туғиш давридаги ер устки ва илдиз қисмидаги алкалоидлар йиғиндиси ўрганилди.

Олинган алкалоидлар йиғиндиси фенол ва нофенол қисмларга ажратилди. Нофенол қисм асосан иккита алкалоид – конвольвин ва конволамин, фенолли қисм эса – филлальбин ва конволидиндан ташкил топган.

2 - жадвалдан ер устки қисмдаги нофенол табиатга эга асосий алкалоидларларнинг миқдори ўсимликнинг ривожланиши билан камайиб бориши, илдизларда эса аксинча ортиб бориши, яъни алкалоидлар йиғиндиси миқдорининг ўзгариши, алкалоидларни ўсимликларда тўпланиш динамикаси қонуниятларига мувофиқ амалга ошиши намоён бўлади. Ер устки қисмдаги нофенол асослар миқдорининг камайиши фенол табиатли алкалоидлар миқдорининг ортиши билан қопланади.

2 - жадвал

***C. subhirsutus* ўсимлигининг ривожланишига қараб
нофенол ва фенолли қисм алкалоидларининг миқдорини аниқлаш
(алкалоидлар йиғиндисига нисбатан, %)**

№	Ўсимлик аъзоси	Вегетация даври	Нофенол қисм, % (конвольвин ва конволамин)	Фенолли қисм, % (филлальбин ва конволидин)
1	Ер устки қисми	Гуллаш даври	57.5	21.3
2	Илдизи	Гуллаш даври	40.9	21.4
3	Ер устки қисми	Уруғ пишиши	39.5	22
4	Илдизи	Уруғ пишиши	42.1	22.5

Амалга оширилган тадқиқотлар натижасида *C. subhirsutus* ер устки ва илдиз қисмидан алкалоидлар йиғиндисини ажратишнинг турли хил услубларини қўллаб, 3-жадвалда келтирилган бир қатор тропан асослари ажратиб олинди. Фенол қисмини бўлиш жараёнида суюқланиш ҳарорати 209-210⁰С ва 214-215⁰С бўлган иккита алкалоид ажратиб олиниб, улар филлальбин ва конволидин эканлиги аниқланди. Нофенол қисмнинг асослар йиғиндисини рН 6.8 бўлган цитрат-фосфат буфер эритмаси билан ажратилиб, техник конвольвиндан иборат йиғинди олинди. рН 5.6 ли буфер эритма билан ишлов бериш натижасида олинган фракциядан конволамин ва конвольвин аралашмаси ажратилди. Асосий алкалоидлар – конвольвин ва конволамин тўлиқ ажратилгандан сўнг, нофенол қисмдаги алкалоидлар йиғиндисини алюминий оксидли колонкада хроматография қилиш натижасида конволицин, конволин, конвольвидин ва иккита янги асос- конпропин ва конволинин ажратиб олинди.

Сувли-ишқорий эритмадан алкалоидларни хлороформ билан ажратиб олингандан сўнг, кутбли табиатга эга, сувда эрийдиган, аммо органик эритувчилар билан ажратиб олиб бўлмайдиган асос сақлаши аниқланди.

Эритмани куруқ ҳолатгача куритилди, қолдиқ алюминий оксидли колонкада хроматография қилинди. Хлороформ-метанолли элюатлардан янги аморф асос – филлальбиннинг N-оксиди ажратиб олинди. Навбатдаги хлороформ-метанолли элюатлардан олинган алкалоидлар йиғиндисини бўлиш натижасида аморф асос ажратиб олинди ва у нортропин эканлиги аниқланди.

C. subhirsutus ўсимлигининг спиртли экстрактдан алкалоидлар ажратиб олинганидан сўнг, муҳит рН 7 гача нейтраллаб, сув билан 1:1 нисбатда суюлтирилди ва навбатма-навбат экстракцион бензин, хлороформ, этилацетат, н-бутанол билан ишланди. Олинган фракциялар силикагелли колонкада хроматография қилинди. Натижада бензинли фракциядан суюқланиш ҳарорати 135-136⁰С бўлган кристаллар ажратиб олинди ва β-ситостерин эканлиги аниқланди. Қолдиқни (фракциянинг чўкма ажратиб олингандан кейинги фильтрати) ацетон билан қайта ишлаб суюқланиш ҳарорати 81-82⁰С бўлган, ацетамиднинг ҳақиқий намунаси суюқланиш ҳарорати билан депрессия бермайдиган кристалл ажратиб олинди. Қолдиқларни ацетон-метанол эритувчилари аралашмаси билан қайта ишлаб вератр кислотаси ажратиб олинди.

Хлороформли фракция ҳам ацетон билан қайта ишланди, уни қуюлтириш натижасида суюқланиш ҳарорати 201-202⁰С бўлган кристаллар чўкмага тушди. УБ- спектрида 297 ва 345 нм 6-,7-диоксикумаринлар учун характерли бўлган максимум ютилиш чизиклари кузатилди. Модданинг ИҚ-спектрида фаол водороднинг -ОН (3115 см⁻¹), -СН (3045 см⁻¹), ароматик халқанинг (1605, 1562, 1506 см⁻¹), туташган карбонил гуруҳининг (1702 см⁻¹) ютилиш соҳалари мавжуд. ПМР-спектрда ароматик протонларнинг С-3 ва С-4 протонлари сигналлари иккита дублет кўринишида (J=9.6 Гц) 6.15 ва 7.79 м.у. да кузатилди. 7.05 м.у. да С-5 протони синглет тузилишида, 6.71 м.у. да С-8 протони синглет кўринишида намоён бўлди. 3.85 м.у. да кучлироқ майдонда ароматик метоксил гуруҳининг уч протонли синглети кузатилди. Н-4 нинг компонент сигнали ҳамда Н-8 сигнал учун кенгайиш кузатилиб, бу кенгайиш улар ўртасидаги ўзаро узоқ спин-спин таъсирлашув натижасида келиб чиққан. J Н-4 ва J Н-8 1 Гц. Кумариннинг молекуляр оғирлиги хроматомасс-спектрда 192 массали чўкки кўриниши ёрдамида тасдиқланган.

Спектрал маълумотлар ва аввалдан маълум кумарин билан солиштириб ўрганиш натижасида ажратиб олинган бирикма скополетин эканлиги аниқланди, ва у *Convolvulus* туркумига мансуб ўсимликлардан биринчи мартаба ажратиб олинди.

Этилацетатли фракцияни силикагелли колонкада хроматография қилиш натижасида суюқланиш ҳарорати 140-141⁰С бўлган модда ажратиб олинди. Хроматомасс-спектр ёрдамида унинг 208 атом бирлигига тенг бўлган молекуляр массага эгаллиги аниқланди. УБ-спектрида 218, 245, 330 нм да ароматик системалар учун характерли бўлган максимум ютилиш чизиклари кузатилди. ИҚ-спектрида 1682, 1588, 870, 814 см⁻¹ да 1,3,4-уч алмашинган халқанинг ютилиш чизиклари кўринди. ПМР-спектрида кучли майдонда 1.22

м.у. да ($J=7.2$ Гц) этил гурухининг метил сигналидан уч протонли триплети мавжуд. 4,13 м.у. да O-CH₂ кваттет кўринишида (2H, $J=7.2$ Гц), 6.16 м.у. да β -протоннинг (=CH-Ag) сигнали бир протонли дублет шаклида кузатилди. Улар орасида пирокатехин системасининг ароматик халқа протонларининг сигналлари кузатилди: 6.71 м.у. да (1H, д, $J=8.4$, H-5¹), 6.85 м.у. да (1H, ддд, $J=1.6$, H-2¹), 6.97 м.у. да (1H, д, $J=1.6$, H-6¹). Спектрал тавсифлар ушбу бирикма биринчи маротаба ўсимликдан ажратиб олинаётган ва спектрал таърифланган кофеин кислотасининг этил эфири эканлигини тасдиқлайди. Маълумки, кофеин кислота ва унинг эфирлари кумарин ва флаваноидлар биосинтезининг оралик маҳсулотлари ҳисобланади.

Хроматомасс – спектроскопия услуги ёрдамида ўсимликнинг спиртли экстракти таркибида молекуляр массаси 190 ва 141 га тенг бўлган, кумарин этоксиумбеллиферон ва аминоспирт тропинга мансуб бўлган чўққилар аниқланди. Ажратилган моддалар *Convolvulus* туркумига мансуб ўсимликларда мавжудлиги биринчи маротаба аниқланди.

3-жадвал

C. subhirsutus ўсимлигидан ажратиб олинган моддалар

№	Модданинг номи	Брутто формуласи	Суюқ. ҳар., °C
1	Конвольвин	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	114-115
2	Конволамин	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	114-115
3	Конвольвидин	C ₃₄ H ₄₂ N ₂ O ₈	189-190
4	Конволицин	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅	144-145
5	Филлальбин	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	209-210
6	Конволидин	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	214-215
7	Конволин	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	184-185
8	Нортропин	C ₇ H ₁₃ NO	аморф
9	Филлальбиннинг N-оксиди	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	аморф
10	Конпропин	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	аморф
11	Конволинин	C ₁₈ H ₂₅ NO ₅	128-129
12	Скополетин	C ₁₀ H ₈ O ₃	201-202
13	Кофеин кислотасининг этил эфири	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	140-141
14	β -Ситостерин	C ₂₉ H ₄₈ O	136-137
15	Вератр кислотаси	C ₉ H ₁₀ O ₃	181-182
16	Ацетамид	CH ₃ CONH ₂	81-82
17	Этоксиумбеллиферон	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	аморф
18	Тропин	C ₈ H ₁₅ NO	63-64

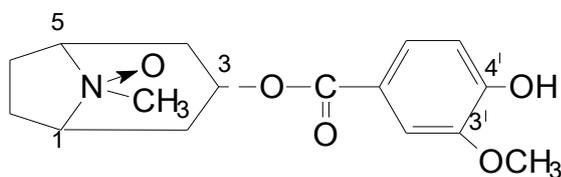
Кўрсатилган моддалар Ўзбекистонда ўсадиган *Convolvulus* туркумига кирувчи ўсимликларда биринчи марта аниқланди.

Органик эритувчилар билан ишлангандан сўнг қолган сувли қисмида қоғозли хроматография усули орқали углеводларнинг асл намуналари билан солиштириш натижасида манноза, глюкоза ва галактоза борлиги аниқланди.

Янги алкалоидларнинг тузилиши Филлальбин N-оксидининг тузилиши (1)

Таркиби $C_{16}H_{21}NO_5$ бўлган алкалоид - аморф асос, қуруқ - сувли қолдиқни алюминий оксидли колонкада хроматография қилиш натижасида олинди. Бирикма ИҚ-спектрида фаол водороднинг ($3552-3451\text{cm}^{-1}$), мураккаб эфир қолдиғи карбонил гуруҳининг (1703cm^{-1}), ароматик халқанинг валент ($1640, 1601, 874, 759\text{cm}^{-1}$), шунингдек CH_3 -, CH_2 -, CH -гуруҳлари деформацион тебранишларининг ($2962, 2838, 1439, 1323\text{cm}^{-1}$) ютилиш чизиқлари намоён бўлди. Асоснинг ПМР - спектрида N- CH_3 -гуруҳининг сигналлари уч протонли синглет кўринишида 3.24 м.у. да, ароматик метоксил гуруҳининг сигнали эса уч протонли синглет кўринишида 3.84 м.у. да намоён бўлди. 1.75 - 2.25 м.у. оралиғида, 8 протон бирлигига тенг бўлган интенсивликда, эҳтимол тропан халқасининг C-2, C-4, C-6 ва C-7 даги тўртта метилен протонларининг кенг чўққиси (бугор) мавжуд. 5.14 м.у. да триплет кўринишида C-3(C-3 β H) даги бир протонли сигнали намоён бўлиб, бу C3 гидроксиди бўйича этерификацияланган тропан алкалоидларининг диагностик белгиси ҳисобланади. 6.75 – 7.55 м.у. оралиғида 3 протон бирлигига тенг интенсивликда ароматик протонларнинг сигналлари кузатилди.

Кўрсатиб ўтилган спектрал тавсифлар, ажратиб олинган алкалоид ароматик метоксиалмашган кислоталар билан C3 даги гидроксил бўйича этерификацияланган тропан гуруҳига мансуб асос эканлигини тасдиқлайди. Алкалоиднинг спектрал маълумотларини филлальбин билан таққослаш уларнинг тузилиш жиҳатдан яқин эканлигини кўрсатди. Лекин, бирикманинг ПМР-спектридаги N- CH_3 -гуруҳининг сигналлари филлальбин алкалоиди спектри билан солиштирилганда кучсиз майдонга 1 м.у. га силжиганлиги намоён бўлди, мазкур ҳолат азот атомида мана шундай кучли силжишни юзага келтирувчи электроманфий гуруҳ мавжудлигидан дарак беради. Асосни суюлтирилган хлорид кислотада руҳ билан қайтариш филлальбиннинг ҳосил бўлишига олиб келди. Бу эса ушбу алкалоид филлальбиннинг N-оксиди эканлигини тасдиқлади.



1

Конпропиннинг тузилиши (2)

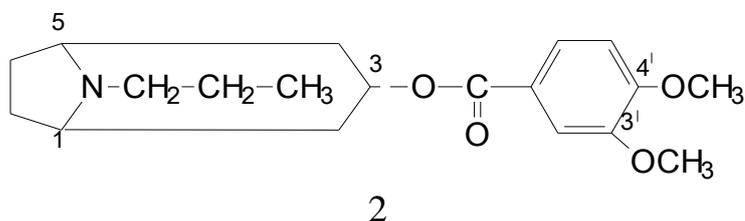
$C_{19}H_{27}NO_4$ таркибга эга алкалоид *C. subhirsutus* алкалоидлар йиғиндиси фенолсиз қисмдан колонкали хроматография натижасида олинди. Алкалоиднинг ИҚ-спектрида мураккаб эфир карбонил гуруҳининг (1708 см^{-1}), 3,4-алмашинган ароматик халқа ($1610, 1580, 870, 810\text{ см}^{-1}$), CH_3 -, CH_2 -, CH - гуруҳларининг валент ва деформацион тебранишларига ($2980, 2920, 1425, 1280\text{ см}^{-1}$) мансуб ютилиш чизиклари мавжуд. Алкалоиднинг ПМР-спектри 3.92 ва 3.90 м.у. да иккита уч протонли синглет кўринишида иккита ароматик метоксил гуруҳи протонларининг сигналлари намоён бўлди. Кучли майдонда 0.90 м.у. бирламчи метил гуруҳининг уч протонли триплет ($J=6.8\text{ Гц}$) кўринишидаги сигнали мавжуд. 2.65 – 2.20 м.у. оралиғида азот атоми билан боғланган икки протон интесивликдаги CH_2 -гуруҳининг мультиплети мавжудлиги кузатилди. 3.50-3.25 м.у. да тропан ядроси С-1 ва С-5 даги иккита метин протонларининг икки протонли сигнали мавжуд. 2.20 – 1.35 м.у. оралиғида тропан халқаси С-2, С-4, С-6, С-7 ҳолатларидаги тўрт CH_2 -гуруҳининг бирламчи метил гуруҳи билан боғланган CH_2 -гуруҳининг ўн протонли мультиплети мавжуд. 5.25 м.у. да С-3 (С-3 β Н) протонининг триплет кўринишидаги бир протонли сигнали аниқланиб, ушбу С-3 даги гидроксил бўйича этерификацияланган тропан алкалоидларга диагностик белги ҳисобланади. 7.70 – 6.75 м.у. да ароматик халқанинг *мета*- ва *пара*-алмашинган ҳолатларига характерли бўлган уч протоннинг сигналлари мавжуд. Алоҳида ажралган α -протон дублет кўринишида ($J=2.0\text{ Гц}$) билан 7.51 м.у. да намоён бўлди. Ароматик халқанинг бошқа α -протони дублет дублет (*мета*-константа $J=2.0\text{ Гц}$ ва *пара*-константа $J=8.5\text{ Гц}$), 7.60 м.у. да ва ниҳоят, β -протон 6,86 м.у. да дублет ($J=8.5\text{ Гц}$) кўринишида мавжуд.

Иккинчи бирикманинг масс – спектрида молекуляр ионнинг m/z 333 (20 %) га тенг *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларидан ажратилган тропан алкалоидларига хос бўлган, шунингдек m/z 304 (25 %), 182, 168, 165, 148, 124, 111, 97, 96, 95, 77 га тенг фрагментар ионларнинг чўққилари мавжудлиги аниқланди. Спектрда m/z 182, 181, 165, 154 ионларга тегишли чўққиларнинг мавжудлиги тропан асослари гуруҳига мансуб тропан халқанинг С-3 даги гидроксيلي бўйича этерификацияланган алкалоид, тўйинган аминспирт – нортропин ва 3,4-диметоксибензой кислотанинг мураккаб эфири эканлигини кўрсатади. Буни алкалоиднинг юқорида келтирилган ПМР-спектри маълумотлари ҳам тасдиқлайди. ИҚ- (фаол водород ютилиш чизикларининг мавжуд эмаслиги), ПМР-, масс-спектр, шунингдек алкалоид молекуляр массаси (M^+ 333), ацил колдиғи (182 м.б.), алмашинмаган азот сакловчи тропан ядроси маълумотларини эътиборга олиб, асос азот атомида алмашиниши, ўринбосар эса C_3H_7 радикали эканлигини тахмин этиш мумкин, у изопропил ёки *n*-пропил гуруҳи бўлиши мумкин. Модданинг масс-спектрометрик фрагментацияси кейингисининг фойдасига хизмат қилади. Спектрнинг асосий интенсив чўққиларидан бири

бўлган m/z 304 ионининг чўққиси этил гуруҳининг (M-29)⁺ ажралиб чиқишига мос келади. Азот атомида изопропил алмашилиш ҳолати юз берганида масс-спектрада изопропил гуруҳи метилининг мос ҳолда ажралиб чиқиши натижасида юзага келадиган m/z 318 иони интенсив чўққиси намоён бўлишини кутиш керак эди, лекин бу амалда кузатилмайди. Пропил радикалининг молекуляр иондан ажралиб чиқиши кузатилмайди (аммо шундай имконият ҳам бўлсада), лекин унинг ажралиб чиқиши 3,4-диметоксибензой кислота M⁺ иондан (181 м.б.) даставвал m/z 152 ионли аминоспирт қисмининг ажралиши натижасида содир бўлади.

Конпропиннинг масс-спектрида кичик интенсивликдаги m/z 152 ионининг чўққиси тропан қолдиғидаги C-3 –O- боғининг узилишига мувофиқ келади. Ушбу иондан C₃H₆, C₃H₇, C₃H₈ бўлакчаларининг ажралиши янада интенсив m/z 108, 109, 110, 111 ионларнинг ҳосил бўлишига олиб келади. m/z 181, 165 бўлган 3,4-диметоксибензой кислота қолдиғи ионлари чўққисининг интенсивлиги етарлича юқоридир. Ушбу, *n*-пропил гуруҳининг фазовий таъсири йўқлиги ва учламчи азот атомида мусбат заряднинг жойлашув эҳтимоллигининг камайиши билан белгиланади.

Мана шулар асосида, спектрал маълумотлар ва тропан қатори алкалоидлари билан солиштириб ўрганиш натижасида конпропин учун қуйидаги - 3 α -3¹,4¹-диметоксибензоил-N-*n*-пропил-нортропан тузилиши таклиф этилди.



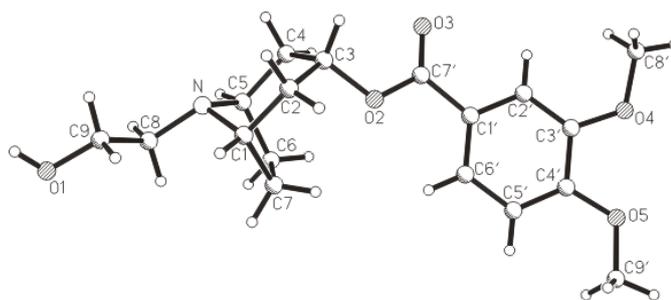
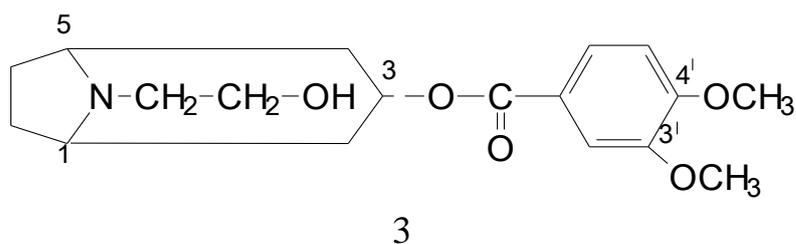
Конволининнинг тузилиши (3)

Алкалоид C₁₈H₂₅NO₅ таркибга эга бўлиб, *C. subhirsutus* алкалоидлар йиғиндиси фенолсиз қисмини колонкали хроматография натижасида ажратиб олинди. Алкалоид хроматографик силжиши ва спектрал маълумотларга кўра илгаридан маълум алкалоидлардан фарқ қилди ва конволинин деб номланди.

Асоснинг ИҚ-спектрида фаол водород (3290 см⁻¹), мураккаб эфир қолдиғининг карбонил гуруҳи (1749 см⁻¹), 3,4-диалмашинган бензол ҳалқасининг (1601, 1516, 878, 821 см⁻¹), CH₃-, CH₂-, CH - гуруҳларининг валент ва деформацион тебранишлари (2922, 2854, 1463, 1419, 1284, 1274 см⁻¹), оддий эфир боғи -NC-O- (1074, 1021 см⁻¹) га тааллуқли ютилиш чизиқлари мавжуд. Алкалоид ПМР-спектрининг 3.87 ва 3.89 м.у. да иккита уч протонли синглет кўринишидаги икки ароматик метоксил гуруҳи протонларининг сигналлари кузатилди. 1.85-2.85 м.у. оралиғида тропан ҳалқаси C-2, C-4, C-6, C-7 ҳолатлардаги тўртта CH₂ - гуруҳига тегишли саккиз протон бирлигига тенг бўлган интенсивликдаги мультиплет намоён

бўлади. 3.77 м.у. да азот атоми билан туташган CH_2 -гурухининг протонларига тааллуқли икки протонли мультиплет аниқланди. 3.59 м.у. да тропан қаторига мансуб барча алкалоидларга хос, икки протон бирлигига тенг, тропан халқаси С-1 ва С-5 даги иккита метин гуруҳи протонларига тегишли мультиплет мавжуд. 5.23 м.у. да С-3 гидроксиди бўйича этерификацияланган тропан асосларига диагностик ҳисобланувчи $\text{H}_{\beta-3}$ га тегишли бир протонли триплет кузатилди. 7.60-6.80 м.у. оралиғида ароматик халқанинг *орто*- ва *пара*- алмашинган тузилишига хос бўлган учта протоннинг сигналлари намоён бўлди. Яккаланган α -протон дублет кўринишида ($J=2.0$ Гц) билан 7.50 м.у. да, ароматик халқанинг бошқа α -протони эса дублет дублет (*мета*-константа $J=2.0$ Гц ва *орто*-константа $J=8.5$ Гц) тузилишида 7.58 м.у. ва ниҳоят β -протон 6.84 м.у. да дублет ($J=8.5$ Гц) кўринишида мавжуд. 2.75 м.у. да кислородли гуруҳ билан боғланган икки протон бирлиги интенсивлигидаги мультиплет ҳолидаги CH_2 -гурухи протонларига тегишли сигнал мавжуд. Хроматомасс- спектроскопия усули билан алкалоиднинг молекуляр оғирлиги 335 га тенг эканлиги аниқланди.

Юқорида келтирилган спектрал тавсифлар, ИҚ-спектр маълумотлари (фаол водородга тегишли ютилиш чизиқларининг мавжудлиги), ПМР – спектр, шунингдек алкалоиднинг молекуляр массаси (M^+335), алмашинмаган азот сақловчи тропан ядросини эътиборга олиб, конволинин азот атомида ўринбосар сақлайди ва у $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ радикалидан иборат дейиш мумкин. ПМР - спектр маълумотларидан у азот атомидаги $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ гуруҳ бўлиши мумкинлиги келиб чиқади. Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар асосида конволининга мос келадиган энг яқин кимёвий тузилишини - 3 α -3¹,4¹-диметоксибензоил-N-гидроксиэтил-нортропан деб номлаш мумкин.



1-расм. Конволининнинг фазовий тузилиши

Конволиннинг тузилишини аниқ тасдиқлаш учун унинг монокристаллини рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ўтказилди. Конволинин алкалоиди Рbса центросимметрик фазовий гуруҳда кристалланади, шунга кўра, кристаллда молекуланинг иккала энантиомери ҳам бўлади. РТТ бўйича молекуланинг фазовий тузилиши 1-расмда келтирилган. РТТ да олинган маълумотлар натижаси таклиф этилган кимёвий тузилишни тасдиқлади ва С-3 марказининг билвосита конфигурациясини аниқлаш имконини берди. Ўринбосар – бензоил гуруҳ С-3 ҳолатда тропан ядросига нисбатан α -аксиал ориентацияни эгаллайди ва у тропан ядросининг текислик симметриясида эгриланади. $C4C3O2C1^1$ нинг торсион бурчаги $84,3^\circ$ га тенг. Ундаги текис фрагментлар - *n*- ва *m*- метоксил гуруҳли ароматик халқа ва мураккаб эфир гуруҳ бир-бирига нисбатан озгина бурилган, $C3^1C2^1C1^1O3$ нинг торсион бурчаги эса $12,9^\circ$ га тенг. С-3 ҳолатидаги ориентация ва ўринбосарнинг жойлашуви кузатилаётган *o*-бензоилтропин гидрохлорид таҳлилига мос тушади.

Етти аъзоли халқа ванна конформациясини ҳосил қилади. Беш аъзоли гетероҳалқа $N\alpha$ -конверт формасига эга. Кислород гуруҳини тутувчи олти аъзоли халқа текис бўлиб, $\pm 0,008E$ оралиғида намоён бўлади.

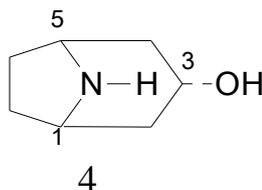
Молекуладаги боғ узунлиги ва валент бурчаклар одатдагидек, фақат С-8-С-9 1.421(8) E бундан мустасно. Кристаллда О-Н...N типдаги водород боғлар учраб, бу боғлар $2_1(x, 0.25, 0)$ симметрия элементи томонидан ҳосил бўлган дастлабки молекула ва N атоми 01-Н ўртасида вужудга келади. Водород боғларнинг параметрлари қуйидагича: N...O да оралиқ масофа 2.867 га, Н...N да 0.82 E га ва О-Н...N да бурчак 142° га тенг. Шу Н-боғлар туфайли кристаллда “а” кристаллографик ўқи бўйлаб чексиз «лента» ҳосил бўлади.

Нортропин (4)

Молекуляр массаси 127, $C_7H_{13}NO$ таркибли алкалоид куритилган сувли-ишқор эритмасидан алкалоидларни хлороформ билан ажратиб олингандан сўнг, алюминий оксидли колонкада хроматографик бўлиш натижасида, хлороформ–метанол фракциялардан олинди.

Алкалоиднинг ИҚ-спектрида фаол водороднинг ($3358-3350\text{ см}^{-1}$), CH_2 -, CH -гуруҳларининг ($2885, 1410\text{ см}^{-1}$) валент ва деформацион тебранишларидаги ютилиш чизиқлари мавжуд. Алкалоид ПМР-спектрининг 1.0-2.0 м.у. оралиғида интенсивлиги 8 протон бирлигида, ноаниқ мультиплетлар кўринишида метилен протонларининг сигналлари мавжуд. 3.94 ва 4.21 м.у. да тропан қаторига мансуб барча алкалоидларга хос, икки протон бирлигига тенг, тропан халқаси С-1 ва С-5 даги иккита метин гуруҳи протонларига тегишли мультиплет бор. 4.54 м.у. да, С-3 гидроксиди бўйича этерификацияланган тропан асосларига диагностик ҳисобланувчи $H\beta 3$ га тегишли бир протонли триплет кузатилди. Спектрал тавсифлар

конвольвиннинг гидролизи натижасида биз олган нортропин аминоспиртига мос келди.



Ажратиб олинган алкалоидни конвольвиннинг гидролизи маҳсулоти билан бевосита (ИК-, ПМР-спектрлар, ЮҚХ, суюқланиш ҳароратини аралаштириб текшириш) таққослаш уларнинг бир хил эканлигини кўрсатди. *Convolvulus* туркумига оид ўсимликлардан нортропин биринчи мартаба биз томондан ажратиб олинди.

***Convolvulus pseudocanthabrica* Schrenk** ер устки ва илдиз қисми алкалоидларини ўрганиш

C. pseudocanthabrica ўсимлигининг алкалоидлари илгари Орехов А.П. ва Коновалова Р.А. томонидан қисман ўрганилган эди. Биз ушбу ўсимлик алкалоидларини ўрганишни давом эттириб, Ўзбекистоннинг Сурхондарё вилоятидан (Бойсун) терилган *C. pseudocanthabrica* ўсимлиги алкалоидларини ўргандик. Олинган маълумотлар 4- жадвалда келтирилган.

4-жадвал

***Convolvulus pseudocanthabrica* ўсимлигининг алкалоидлари**

№	Тарқалиш жойи	Ўсимлик аъзоси	Веgetация фазаси	Алкалоидлар йиғиндиси, %	Ажратилган алкалоидлар
1	Ўзбекистон, Сурхандарё вилояти, Бойсун тумани	Ер устки қисми	Гуллаш	0.7	Конвольвин Конволамин Конвольвидин Конволицин Филлальбин Конволидин Конволин
2	Ўзбекистон, Сурхандарё вилояти, Бойсун тумани	Илдиз қисми	Гуллаш	0.6	Конвольвин Конволамин Конвольвидин Конволицин Филлальбин Конволидин Конволин
3	Ҳонақа, Тожикистон, Ҳисор чўққиси	Ер устки қисми	Гуллаш	0.12	Конвольвин

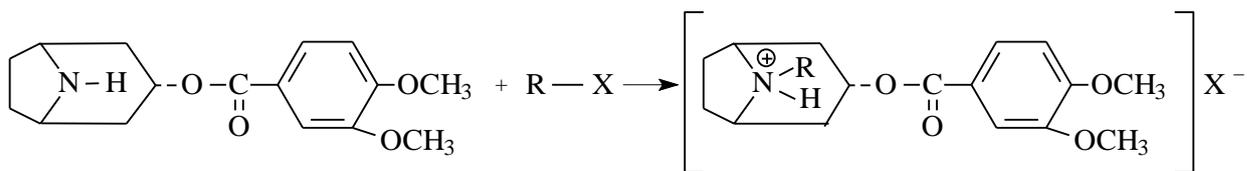
Миқдорий услубда алкалоидлар йиғиндисининг миқдори ер устки қисмда 0.7 %, илдизларда эса 0.6 % ни ташкил этиши аниқланди. Ўсимлик ер устки ва илдиз қисмини экстракция қилиш натижасида олинган алкалоидлар йиғиндисини экстракцион бензин билан ишланди, уни қуюлтириш натижасида алкалоидлар йиғиндисидида 40 % ни ташкил этувчи икки алкалоид-конвольвин ва конволаминнинг аралашмаси кристалл ҳолида чўкади. Конвольвин ва конволаминнинг қолдиғидан суюқланиш ҳарорати 189-190⁰С, илгари *C. subhirsutus* дан ажратиб олинган конвольвидин билан таҳлил қилинган модда ажратиб олинди. Бензинда эримаган йиғиндини фенол ва нофенол қисмларга ажратилди. Нофенол қисмидан конвольвиннинг қўшимча миқдорини, фенол қисмдан эса илгари *C. subhirsutus* дан ажратиб олинган 2 та алкалоид – суюқланиш ҳарорати 209-210⁰С ва 214-215⁰С бўлган филлальбин ва конволидин ажратиб олинди. Нофенол қисмнинг қолдиқларини қўшиб алюминий оксидли колонкада экстракцион бензин, бензин – хлороформ аралашмаси, хлороформ, хлороформ–метанол аралашмасида хроматография қилинди. Бензин–хлороформли ажратмаларнинг биринчи фракциясидан суюқланиш ҳарорати 184 -185⁰С бўлган асос ажратиб олинди, R_f ва суюқланиш ҳарорати аралаш пробаси орқали маълум алкалоид – конволин билан таҳлил қилинди. Бензин-хлороформли аралашманинг кейинги фракцияларидан суюқланиш ҳарорати 144-145⁰С ли конволицин билан таҳлил қилинган алкалоид олинди.

Шундай қилиб, Ўзбекистонда ўсувчи *C. pseudocanthabrica* ўсимлигидан 7 та алкалоид ажратиб олинди: улардан конвольвин, конволамин илгари ажратиб олинган, 5 асос – конвольвидин, конволин, конволицин, филлальбин, конволидин *Convolvulus* ўсимлигининг мазкур туридан биринчи марта ажратиб олинди. Шунингдек, Тожикистон, Ҳонақа тумани Ҳисор чўққиси ён бағридан гуллаш даврида терилган намунани ҳам тадқиқ этилди. Ўсимлик ер устки қисмида алкалоидлар йиғиндисини 0.12 % ни ташкил этиши аниқланди. Ажратиб олинган асослар йиғиндисидан суюқланиш ҳарорати 237⁰С бўлган модда ажратиб олиниб, унинг конвольвиннинг хлоргидрати эканлиги аниқланди.

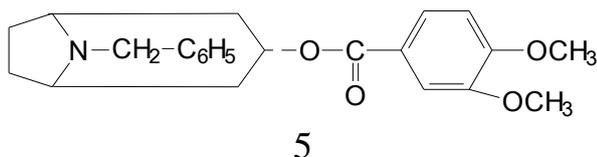
Конвольвин алкалоиди асосида ҳар хил ҳосилалар олиш

Конвольвин алкалоиди *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларида миқдorigа кўра асосий алкалоид ҳисобланади. Вегетация даврининг маълум босқичларида унинг миқдори куруқ хом ашё массасига нисбатан ер устки қисмда 0.7 %, илдизларда эса 1.5 % гача етади. Унинг етарлича манбаи борлиги сабабли, конвольвин асосида бир қатор ҳосилалар олиниб, фармакологик фаолликка эга моддаларни аниқлаш мақсадида уларнинг фармакологик хусусиятлари ўрганилди. Ушбу мақсадда конвольвин алкалоидининг алкил галогенидлар (метил йодид, гексил бромид, амил бромид, нонил бромид, бензил хлорид) билан реакцияси олиб борилди

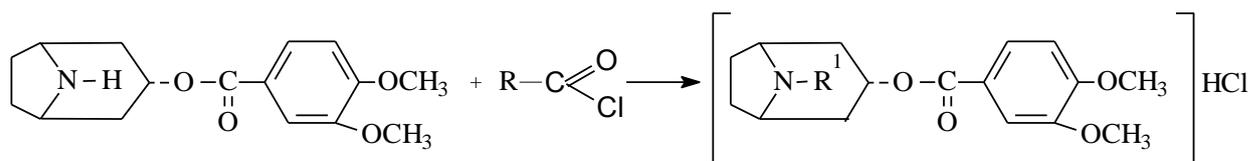
ва тегишли (конвольвинни йодметилати (1), бромамилати (2), бромгексилати (3), бромнонилати (4) ҳамда N-бензил конвольвин (5) олинди:



- 1) R=CH₃, X=I 2) R=C₅H₁₁, X=Br 3) R=C₆H₁₃, X=Br 4) R=C₉H₁₉, X=Br



Шунингдек, конвольвин алкалоидининг алифатик ва ароматик кислоталар хлорангидридлари билан реакциясидан (N-бензоил конвольвин (6), N-хлорацетил конвольвин (7), N-4¹-нитробензоил конвольвин (8), N-4¹-аминобензоил конвольвин (9), N-нафтоил конвольвин (10)) ҳамда конвольвин ва адипин кислотасидан тегишли бис-маҳсулот (11) синтез қилинди.



- | | |
|--|--|
| 6) R ¹ = -COC ₆ H ₅ | 9) R ¹ = -COC ₆ H ₄ NH ₂ |
| 7) R ¹ = -COCH ₂ Cl | 10) R ¹ = -COC ₁₀ H ₇ |
| 8) R ¹ = -COC ₆ H ₄ NO ₂ | 11) R ¹ = -CO(CH ₂) ₄ CO-NC ₁₆ H ₂₀ O ₄ |

Ўтказилган тажрибалар натижасида конвольвин алкалоидининг 11 та ҳосиласи синтез қилинди ва уларнинг фармакологик хоссалари ўрганилди.

***C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* алкалоидлари ва конвольвин ҳосилаларининг фармакологик фаоллигини тадқиқ этиш**

C. subhirsutus ва *C. pseudocanthabrica* алкалоидлари ва конвольвин ҳосилаларининг фармакологик фаоллигини тадқиқ этиш ЎЗР ФА ЎМКИ фармакология ва токсикология бўлимида профессор Сыров В.Н., тиб.ф.н. Набиев А. ва тиб.ф.н. Мирзаев Ю.Р. бошчилигида, шунингдек ЎЗР ССВ қошидаги Микробиология, эпидемиология ва инфекция касалликлар ИТИ «Микробиология ва бактерияларни типлаштириш» лабораториясида тиб.ф.н. доцент Нечмирёва Т.С. раҳбарлигида амалга оширилди.

Convolvulus ўсимликлари алкалоидларининг тирик организмлардаги тўқимада кислород метаболизмига таъсири ва транспортировкаси бўйича

тажриба олиб борилди. Маълумки, гипоксия – юрак, қон-томир тизими, қон, жигар, ошқозон, буйрак ва бошқа тизимларида кузатилади. Организмда кислороднинг етишмаслиги - тажриба гипокцияси сичқонларда NaNO_2 инъекцияси таъсирида чақирилади. Қондаги кислороднинг транспорт функцияси ўпка капиллярларида гемоглобин билан кислороднинг боғланишини таъминлаш, уни бутун орган ҳамда тўқималарга етказиш ва гемоглобин билан боғланишидан ажратиш каби жараёнлар мажмуасини намоён қилади. Организмнинг кислород билан таъминланишини ҳисобга олган ҳолда, *C. subhirsutus* алкалоидлари йиғиндиси ва конвольвин алкалоидининг ҳосилаларини NaNO_2 таъсирида ҳосил қилинган гипокция усулида ўрганилди. Барча ўрганилган алкалоидлар организмга 5 мг/ кг меёрида, 3 марта такрорланишда, 24-14-1 соатларда NaNO_2 нинг интоксикациясини камайтириши ўрганилди. Сичқонларнинг ҳаётчанлик давомийлигини секундларда ҳисобланди. Тажриба натижаларининг кўрсатишича, конвольвин алкалоиди ҳосилаларидан энг фаоллари бис-конвольвин (60.8%), конволицин (54.8%), N-хлор ацетил конвольвин (50.5%), N-бензил конвольвин (38.6%) лардир.

Шундай қилиб, конвольвин алкалоидининг ҳосилалари ўсимликдан ажратиб олинган алкалоидлар йиғиндисига нисбатан юқори антигипоксик хусусиятга эга эканлиги аниқланди.

Маълумки, қатор инфекцион ва соматик касалликлар организмнинг турли ташқи омиллар, шунингдек медикаментларга нисбатан резистентлигини камайтиради. Бундан келиб чиқиб, тадқиқотларимизда *Convolvulus* ўсимлигидан ажратиб олинган алкалоидлар, шунингдек улар асосида олинган ҳосилаларнинг таъсири ўрганилди. Иммуниетни медикаментоз пасайтириш оқ сичқонларга гидрокортизоннинг бир марта инъекцияси орқали амалга оширилди. Маълумки, гидрокортизон иммун тизимининг тимик-лиенал ўзгаришларига сабаб бўлади. Қатор тажрибалардан сўнг иммунсупрессор гормонал препарат – гидрокортизон (ГК) билан инъекция қилингандан 10 кун ўтгандан кейин айрисимон безнинг массаси 28.6% га камайганлиги аниқланди. Талоқ, буйрак ва буйрак усти безларида ҳам ўзгаришлар кузатилди. Айрисимон безга энг кўп ўзгариш киритган бирикма бис-конвольвин бўлиб чиқди, унинг массасини камайишини олдини олиши 24% ни ташкил этди. Фаоллигига кўра N-хлор ацетил конвольвин иккинчи ўринни эгаллади. Бу бирикмадаги самарадорлик 8.6% га тўғри келади.

Бундан, *Convolvulus* ўсимлигидан ажратиб олинган бирикмалар иммунитетнинг медикаментоз пасайишида иммуностимулятор фаолликга эга деган хулосага келиш мумкин. Бу хулосани тўлиқ исботлаш учун уччала модданинг яллиғланиш жараёнига таъсири ўрганилди.

Препаратларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги формалин таъсирида чақирилган яллиғланишнинг анъанавий усулида аниқланди. Формалин таъсиридаги асептик яллиғланиш циклооксигеназининг ингибиторланиши

билан характерланади. Мазкур тажрибаларда формалин билан инъекцияланган панжаларнинг ҳажми соғломларига қараганда 67.3% га юқори бўлди. N-хлор ацетил конвольвин, бис-конвольвин ва конвольвин юборилган ҳайвонларда яллиғланиш реакциялари мос равишда 42.3, 31.0 ва 25.0% га камайди. Аниқланган бу қонуният иммунитетнинг тимико-лиенал системаси ҳисобига амалга ошади. Формалин модели асосида конвольвин энг фаол бўлган бўлса, ундан кейин N-хлор ацетил конвольвин ва бис-конвольвин фаол бўлди.

Юқоридагилардан конвольвин ва унинг ҳосилалари юқори антигипоксик, иммуностимуляторлик ва яллиғланишга қарши фаолликка эга деб хулоса қилиш мумкин.

Конволамин ва конвольвин алкалоидларининг микробларга қарши фаоллигини тадқиқ этиш

ЎзР ССВ Эпидемиология, микробиология ва инфекция касалликлар ИТИ да инсон инфекцияси микроорганизмларининг миллий коллекция фондидан 7 та штаммларда ўрганилди:

- 1) 3 та грам-манфий бактериялар культураси (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*);
- 2) 3 та грам-мусбат бактериялар культураси (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis var. zymogenes*);
- 3) 1 *Candida albicans* туридаги замбуруғ штамми.

Олинган натижалар бўйича конволамин ва конвольвин алкалоидлари аралашмаси грам-манфий, грам-мусбат бактериялар, шунингдек *Candida* туридаги замбуруғга танлаб таъсир этиши аниқланди. Иккала алкалоид учун (МИК) минимал ингибирловчи концентрация аниқланди. Грамм-мусбат стафилококк учун - 5%, стрептококк учун – 10 %, грамм-манфий *E.coli* ва *Ps. aeruginosa* бактериялари учун - 5%. МИК *C. albicans* учун конволаминда - 5% ва конвольвинда - 2.5% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, тажриба учун олинган ҳамма микроорганизмлар алкалоидларнинг 20%, 10% ва 5% ли концентрацияларига сезувчан, стрептококк эса фақат 10% концентрацияга, *Candida* туридаги замбуруғга эса - 2.5% конвольвин ва - 5% конволамин концентрацияси сезувчанлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистонда ўсадиган *Convolvulaceae* оиласига мансуб *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларининг алкалоидлар йиғиндиси биринчи мартаба ўрганилди. Шу тариқа, алкалоидлар йиғиндисини ажратиш олиш ва бўлиш схемасини ишлаб чиқиш, илгари маълум бўлган ва янги

алкалоидларнинг тузилишини исботлаш ва модификация қилиш амалга оширилди.

2. Кимёвий изланишлар натижасида *C. subhirsutus* дан 12 та алкалоид ажратиб олинди, улардан 8 таси аввалдан маълум ва 4 таси янги. *Convolvulaceae* оиласидан биринчи мартаба 5 та асос табиатга эга бўлмаган моддалар олинди. *C. pseudocanthabrica* дан 7 та маълум алкалоидлар ажратилиб, улардан 5 таси ушбу ўсимликдан биринчи мартаба олинган.

3. Физик–кимёвий ва спектрал маълумотларга асосланиб, конпропин янги алкалоид учун - $3\alpha-(3^1,4^1\text{-диметоксибензоил})\text{-N-}n\text{-пропил-нортропан}$ структураси аниқланди.

Янги алкалоид - $3\alpha-(3^1\text{-метокси, }4^1\text{-гидроксибензоил})\text{-тропан-N-оксиди}$, филлальбин алкалоидининг N-оксиди эканлиги исботланди.

Янги алкалоид - конволинининг физик-кимёвий спектр маълумотлари (ИК-, ^1H ЯМР, масс-, РТТ) ни ўрганиб, $3\alpha-(3^1,4^1\text{-диметоксибензоил})\text{-N-гидроксиэтил-нортропан}$ тузилишига эгаллиги аниқланди.

Кўплаб тропан алкалоидларининг аминоспирт қисми бўлган янги алкалоид – нортропин, ўсимликдан биринчи марта ажратиб олинди.

4. Ўсимликдаги асосий алкалоид - конвольвиннинг 11 та янги ҳосилалари синтез қилинди.

5. Ажратиб олинган алкалоидлар ва конвольвин ҳосилаларининг фармакологик хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, улар келажакда антигипоксик, иммуностимуляторлик ва яллиғланишга қарши янги доривор моддалар олиш учун асос бўлиб хизмат қила олиши мумкин.

6. Ўрганилган ўсимликларнинг асосий алкалоидлари - конвольвин ва конволаминнинг микроблар ва замбуруғларга қарши фаоллиги аниқланди ва бу антимикроб «Консубин» препаратини яратишга асос бўлиб хизмат қилди. «Консубин» препарати субстанциясини олиш учун лаборатория регламенти ишлаб чиқилди. «Антимикроб ва замбуруғга қарши фаолликка эга бўлган воситани олиш усули» га патент олиш учун талабнома берилди (Қайд этиш рақами. №IAP 20080286. 12.02.08.). 4 та алкалоид (конвольвин, конволамин, филлальбин ва конволидин) тиббий–биологик тадқиқотлар учун биореактивлар сифатида Франциянинг «Latoxan» фирмаси каталогига киритилди.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ ҚУЙИДАГИ ИШЛАРДА ЁРИТИЛГАН:

1. Гаппаров А.М., Раззаков Н.А., Арипова С.Ф. Алкалоиды *Convolvulus subhirsutus* флоры Узбекистана. // Химия природ. соедин. - Ташкент, 2007. - № 3. – С. 242-243.

2. Гаппаров А.М., Раззаков Н.А., Арипова С.Ф. Изучение алкалоидоносности растений рода *Convolvulus*, произрастающих на

территории Центральной Азии. // Узбек. биолог. журн. - Ташкент, 2007. - № 3. – С. 83-86.

3. Aripova S.F., Gapparov A.M., Khujaev V.U. Alkaloids of *Convolvulus* genus of Central Asia region. // «Abstract of Proceedings of 1-st International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients». - Urumchi, (China), 2008. – P. 5.

4. Набиев А.Н., Арипова С.Ф., Гаппаров А.М. Антигипоксическое действие алкалоидов и их производных, полученных из растения вьюнок. // «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». Тез. докл. конф. – Ташкент, 2008. – С. 439.

5. Гаппаров А.М., Арипова С.Ф., Раззаков Н.А., Хужаев В.У. Конпропин - новый алкалоид надземной части *Convolvulus subhirsutus* флоры Узбекистана. // Химия природ. соедин. - Ташкент, 2008. - № 6. - С. 601-602.

6. Гаппаров А.М., Арипова С.Ф., Хужаев В.У. Алкалоиды *Convolvulus pseudocanthabrica* флоры Узбекистана. // «Актуальные проблемы химии природных соединений». Тез. докл. конф. – Ташкент, 2009. – С. 86.

7. Набиев А.Н., Гаппаров А.М., Арипова С.Ф., Шакиров Р.Ш., Расулова Х.А., Джахангиров Ф.Н. Роль антигипоксических эффектов алкалоидов в проявлении других фармакологических свойств // «Актуальные проблемы химии природных соединений». Тез. докл. конф. – Ташкент, 2009. – С. 125.

8. Гаппаров А.М., Арипова С.Ф., Вдовин А.Д., Хужаев В.У. Фитохимическое исследование растения *Convolvulus subhirsutus*, произрастающего в Узбекистане. // Химия природ. соедин. - Ташкент, 2009. - № 4. – С. 507-508.

9. Гаппаров А.М., Арипова С.Ф., Вдовин А.Д., Хужаев В.У. Фитохимическое исследование растения *Convolvulus subhirsutus*, произрастающего в Узбекистане. // «Актуальные проблемы химии природных соединений». Тез. докл. конф. – Ташкент, 2009. – С.167.

10. Gapparov A.M., Aripova S.F., Meliquziev F.A., Khujaev V.U. Convolinine - a new alkaloid from the *Convolvulus subhirsutus*. // Abstract of the «8th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds». – Eskishehir. (Turkey), 2009. – P. O-5.

11. Арипова С.Ф., Сагдуллаев Ш.Ш., Сагдуллаев Б.Т., Гаппаров А.М., Нечмирёва Т.С., Султанов С.А. Патент: «Способ получения средства, обладающего антимикробной, противогрибковой активностью» Рег. № IAP 20080286. 12.02.2008.

РЕЗЮМЕ

Диссертации Гаппарова Абдулатифа Мамадалиевича на тему: «Алкалоиды растений *Convolvulus subhirsutus* Rgl. et. Schmalh и *Convolvulus pseudocanthabrica* Schrenk, произрастающих в Узбекистане» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - Биоорганическая химия.

Ключевые слова: Алкалоиды тропанового ряда, *Convolvulus subhirsutus*, *Convolvulus pseudocanthabrica*, ИК-, ¹Н ЯМР-, масс-, РСА, колоночная хроматография, противомикробная, противовоспалительная, антигипоксическая активность.

Объект исследования: Растения *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*.

Цель работы: Выделение алкалоидов из растений *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*. Изучение их структуры и выявление биологической активности.

Метод исследования: Экстракция, колоночная хроматография, щелочной гидролиз, физические методы исследования (ИК-, УФ-, ¹Н ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА).

Полученные результаты и их новизна: Впервые изучены алкалоиды *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*, произрастающие в Узбекистане. В результате исследований из *C. subhirsutus* выделено 12 алкалоидов, среди которых 4 - новые основания. Наряду с этим из данного растения впервые нами выделено 5 веществ неосновного характера. Из *C. pseudocanthabrica* - 7 алкалоидов, 5 из них впервые выделены из данного вида. Строение 4^x новых алкалоидов установлено на основании химических превращений и спектральных данных (ИК-, УФ-, масс-, ¹Н ЯМР-, РСА). Изучена биологическая активность выделенных алкалоидов и их синтетических аналогов.

Практическая значимость: В результате исследований выявлено что алкалоиды конвольвин и конволамин обладают выраженной антимикробной и противогрибковой активностью, что послужило основой для создания препарата «Консубин» (в рамках гранта ГНТП). Разработан лабораторный регламент получения – субстанции препарата «Консубин».

Степень внедрения и экономическая эффективность: Четыре алкалоида вошли в каталог французской фирмы «Latoxan». Подана заявка на патент: «Способ получения средства, обладающего антимикробной и противогрибковой активностью» (Рег. № IAP 20080286 от 12.02.2008г.).

Область применения: Препарат «Консубин» будет рекомендован для применения в медицине как противомикробное и противогрибковое лекарственное средство для наружного применения в дерматологии.

Кимё фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Гаппаров Абдулатиф Мамадалиевичнинг 02.00.10 – Биоорганик кимё ихтисослиги бўйича «Ўзбекистонда ўсадиган *Convolvulus subhirsutus* Rgl. et. Schmalh ва *Convolvulus pseudocanthabrica* Schrenk. ўсимликларининг алкалоидлари» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Калитли сўзлар: Тропан қатори алкалоидлари, *Convolvulus subhirsutus*, *Convolvulus pseudocanthabrica*, УБ-, ИҚ-, ¹Н ЯМР, масс-, РТТ, колонкали хроматография, микроб ва яллиғланишга қарши, антигипоксик фаоллик.

Тадқиқот объектлари: *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликлари.

Ишнинг мақсади: *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларидан алкалоидларни ажратиш, уларнинг тузилишини аниқлаш ва биологик фаоллигини текшириш.

Тадқиқот методи: Экстракция, колонкали хроматография, ишқорий гидролиз, физикавий тадқиқот усуллари (ИҚ-, УБ-, ¹Н ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, РТТ).

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Ўзбекистон флорасига мансуб *C. subhirsutus* ва *C. pseudocanthabrica* ўсимликларининг алкалоидлари биринчи мартаба ўрганилди. Тадқиқотлар натижасида *C. subhirsutus* дан 12 та алкалоид ажратиб олинди, улардан 4 таси янги асосдир. Шунингдек шу ўсимликдан биринчи мартаба 5 та асос табиатга эга бўлмаган моддалар ажратиб олинди. *C. pseudocanthabrica* дан 7 та алкалоид ажратилди ва шулардан 5 таси ўсимликдан биринчи мартаба олинди. 4 та янги алкалоиднинг тузилиши, кимёвий ўзгаришлар ва спектрал маълумотлар (ИҚ-, УБ-, ¹Н ЯМР, масс-, РТТ) асосида аниқланди. Ажратиб олинган алкалоидлар ва уларнинг синтетик аналогларини биологик фаоллиги ўрганилди.

Амалий аҳамияти: Тадқиқотлар натижасида конвольвин ва конволамин алкалоидлари микроблар ва замбуруғга қарши фаолликка эга бўлиши аниқланди, бу «Консубин» препаратини яратилишига (ДИТД гранти доирасида) асос бўлди. «Консубин» препарати субстанциясини олиш лаборатория регламенти ишлаб чиқилди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: 4 та алкалоид биореактив сифатида Франциянинг «Latohan» фирмаси каталогига киритилди. «Антимикроб ва замбуруғга қарши фаолликка эга бўлган воситанинг олиш усули» га патент олиш учун талабнома берилди (Қайд этиш рақами. № IAP 20080286. 12.02.2008.).

Қўлланиш соҳаси: «Консубин» препаратини тиббиётда (дерматология) антимикроб ва замбуруғга қарши дори восита сифатида қўллаш учун тавсия қилинади.

RESUME

Thesis of Gapparov Abdulatif Mamadalievich on the scientific degree of completion of the doctor of philosophy on chemical sciences, speciality 02.00.10-Bioorganic chemistry on the subject: «Alkaloids of plants *Convolvulus subhirsutus* Rgl. et. Schmalh and *Convolvulus pseudocanthabrica* Schrenk growing in Uzbekistan».

Key words: tropane alkaloids, *Convolvulus subhirsutus*, *Convolvulus pseudocanthabrica*, IR-, mass-, ¹H NMR-, X-ray, column chromatography, antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant activity.

Object of research: *C. subhirsutus* and *C. pseudocanthabrica* plants.

The purpose of work: Isolation of alkaloids from plants *C. subhirsutus* and *C. pseudocanthabrica*. Study of their structure and revealing their biological activity.

Methods of research: Extraction, column chromatography, alkaline hydrolysis, physical methods of research (IR-, ¹H NMR – spectroscopy, mass - spectrometry).

The obtained results and their novelty: Alkaloids of *C. subhirsutus* and *C. pseudocanthabrica*, growing in Uzbekistan, were investigated for the first time. From *C. subhirsutus* 12 alkaloids (among them 4 new) and 5 substances of non-basic character were isolated. From *C. pseudocanthabrica* 7 alkaloids were isolated, 5 of them for the first time from this plant. The structures of 4 new alkaloids are established on the basis of chemical transformations and spectral data (IR-, UV-, ¹H NMR-spectroscopy, mass-spectrometry, X-ray diffraction).

Biological activity of isolated alkaloids and their synthetic analogues was investigated.

The practical importance: As a result of researches it was revealed that Convolvine and Convolamine alkaloids exhibit expressed antimicrobial activity that has formed a basis for creation of preparation «Consubine» (within the framework of SSTP grant). The laboratory rules for obtaining of preparation «Consubine» drug substance were developed.

Degree of introduction and economic efficiency: Four alkaloids were included in the catalogue of French firm «Latoxan». The patent application: «Method for obtaining a preparation which possesses antimicrobial and antifungal activity» (Reg. № IAP 20080286. 12.02.2008).

Scope of use: Preparation «Consubine» is recommended for application in medicine (dermatology) as antimicrobial and antifungal medical product.