

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.С. САДЫКОВА**

*На правах рукописи
УДК 547.944/945*

ГАПШАРОВ АБДУЛАТИФ МАМАДАЛИЕВИЧ

**АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ *CONVOLVULUS SUBHIRSUTUS RGL. ET.
SCHMALH* И *CONVOLVULUS PSEUDOCANTHABRICA SCHRENK.*,
ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В УЗБЕКИСТАНЕ**

02.00.10 - Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

ТАШКЕНТ-2010

Работа выполнена в лаборатории химии алкалоидов Института химии
растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Арипова Салима Фазиловна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Абдусаматов Абдулатип

доктор химических наук, профессор
Зайнутдинов Умаржон Насрутдинович

Ведущая организация: **Ташкентский фармацевтический институт**

Защита состоится « _____ » _____ 2010 г. в _____ на
заседании Специализированного Совета Д.015.21.01 при Институте
биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз (100143,
Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83, телефон (99871) 2623540

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2010 г.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета,
кандидат химических наук**

М.Б. Гафуров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы: Несмотря на большие достижения в области создания лекарственных препаратов, интерес и спрос к препаратам, полученным на основе растений, не ослабевает. Причиной этого является широкое распространение растений в природе, богатых ценными биологически активными веществами.

Достижением независимости республики Узбекистан большое внимание уделяется изучению местных растений, на основе которых можно получить высокоэффективные, дешевые, заменяющие импортные лекарственные препараты.

Территория Узбекистана богата растительным миром и есть возможность умело воспользоваться им. Среди физиологически активных веществ алкалоиды имеют особо важное значение в связи с многообразием их структурных типов с высокой физиологической активностью. В Институте химии растительных веществ АН РУз в лаборатории химии алкалоидов на протяжении более 66 лет ведутся исследования алкалоидоносных растений. Интерес к исследованию алкалоидов тропанового ряда вызван тем, что многие основания данного типа обладают ценными фармакологическими свойствами и до настоящего времени применяются в медицине в качестве ценных лекарственных препаратов. Алкалоиды атропин, гиосциамин, скополамин, обладающие холинолитическими и спазмолитическими свойствами используются в хирургии, неврологии и при лечении глазных заболеваний. В народной медицине Востока до настоящего времени порошок из измельчённых семян и листьев *Convolvulus subhirsutus* используется табибами для лечения незаживающих гноящихся язв и ран. Поэтому изучение этого класса соединений и поиск среди них веществ с высокой физиологической активностью с целью создания на их основе препаратов для медицины является актуальной задачей.

Степень изученности проблемы. Впервые растения рода *Convolvulus* были изучены Ореховым А.П. с сотрудниками. Ими из растения *C. pseudocanthabrica* выделено 2 алкалоида – конвольвин и конволамин, для которых установлено строение. Так, впервые было доказано присутствие тропановых алкалоидов в растениях семейства *Convolvulaceae*. Родственный вид *C. subhirsutus*, был изучен Юнусовым С.Ю. с сотрудниками и выделены 2 вышеназванных алкалоида.

Растения *C. subhirsutus* и *C. Krauseanus*, произрастающие в Казахстане, были изучены Ариповой С.Ф. с сотрудниками и выделен ряд новых алкалоидов (субхирзин, конвольвидин, конволацин, конвозин и др.). Однако произрастающие в нашей республике растения этого рода до наших работ не были исследованы. Это обусловило необходимость изучения отечественных растений сем. *Convolvulaceae*, выделить и определить физико-химические

характеристики алкалоидов, доказать структуры новых оснований, выявить фармакологическую активность перспективных соединений.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа является составной частью фундаментальных исследований по НИР, выполняемых в лаборатории химии алкалоидов ИХРВ АН РУз в рамках тем: «Химия алкалоидов растений - потенциальных источников перспективных лекарственных средств» (Рег. № ФА-ФЗ-Т-147), а также в рамках гранта ГНТП: «Разработка и внедрение в медицинскую практику антигипоксического препарата Катацин и противомикробного препарата Консубин» (Рег. № ФА-А-12-Т-104).

Цель исследования. Изучение алкалоидов растений *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica* флоры Узбекистана, разработка методов выделения индивидуальных соединений, установление строения новых алкалоидов и выявление их биологической активности.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- экстракция надземной части и корней изучаемых растений;
- выделение новых и идентификация известных веществ;
- изучение химических и спектральных свойств выделенных соединений;
- доказательство строения новых алкалоидов;
- модификации на основе доступных алкалоидов;
- изучение фармакологической активности выделенных из растений и синтезированных веществ.

Объект и предмет исследования. Объектами исследований являлись надземная часть и корни растений *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*, собранные в различные периоды вегетации. Предметом исследований работы послужили алкалоиды тропанового ряда.

Методы исследования. Алкалоиды исследованных соединений выделялись общепринятыми методами (хроматографическое разделение на колонках с Al_2O_3 , силикагелем, по растворимости в различных органических растворителях, получением солей). Строение новых алкалоидов устанавливалось на основании физико-химических данных (ИК-, УФ-, 1H ЯМР- спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА), а также путём химических превращений.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Результаты химического изучения алкалоидного состава 2^x видов *Convolvulus*: *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica* флоры Узбекистана: (разработка схем выделения и разделения);
- изучение динамики накопления целевых алкалоидов;
- выделение и идентификация известных соединений;
- выделение и доказательство строения 4-х новых алкалоидов;
- модификации и синтез производных на основе главного алкалоида растений – конвольвина;

- изучение фармакологической активности алкалоидов и их производных.

Научная новизна. Впервые исследован алкалоидный состав двух видов растений рода *Convolvulus*: *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*, произрастающих в Узбекистане. Изучена динамика накопления суммы алкалоидов и целевого алкалоида конвольвина по фазам вегетации и органам растения. В результате исследований из *C. subhirsutus* выделено 12 алкалоидов, среди которых 4-новые основания и 5 веществ неосновного характера; из *C. pseudocanthabrica* выделено 7 алкалоидов известной структуры, 4 из которых - впервые из данного вида. На основе главного алкалоида – конвольвина, получено 11 его производных. Строение новых алкалоидов установлено на основании химических превращений и спектральных данных (ИК-, УФ-, ¹H ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА).

Научная и практическая значимость результатов исследования. В результате исследований, проведенных в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз под руководством д.м.н., профессора Сырова В.Н., к.м.н. Набиева А. и к.м.н. Мирзаева Ю.Р., главный алкалоид растения – конвольвин и его синтетические производные обладают выраженной антигипоксической, противовоспалительной, иммуностимулирующей активностью и в перспективе могут служить основой для разработки и создания новых высокоэффективных противовоспалительных, иммуностимулирующих и антигипоксических лекарственных средств.

Особо следует подчеркнуть, что в Институте микробиологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз под руководством к.м.н. Нечмиревой Т.С. у главных по содержанию в растении алкалоидов конвольвина и конволамина выявлена выраженная антимикробная активность против грам-положительных и грам-отрицательных штаммов патогенных и условнопатогенных микроорганизмов и 1 вида грибка (*Candida albicans*). Эти данные послужили основой для разработки противомикробного и противогрибкового препарата «Консубин».

Реализация результатов. Физико–химические и спектральные характеристики новых тропановых алкалоидов включены в том «Алкалоиды, растения, структура, свойства» многотомного справочника «Natural compounds», подготовленного для передачи издательству «Springer» (New York, London). Четыре алкалоида (конвольвин, конволамин, филлальбин, конволидин) вошли в каталог французской фирмы «Latochan» и реализуются в качестве биореактивов для медико – биологических испытаний.

Разработан лабораторный регламент получения субстанции препарата «Консубин» в рамках гранта ГНТП (Рег. № ФА-А-12-Т-104). Подана заявка на патент РУз на «Способ получения средства, обладающего антимикробной и противогрибковой активностью» Рег. № IAP 20080286.

Апробация работы: Результаты работы доложены на Международных конференциях по химии природных соединений: «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), а также на республиканской конференции «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации (Ташкент, 2008), «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009).

Опубликованность результатов: По материалам диссертации опубликовано 4 статей в международных и республиканских журналах, тезисы 6 докладов научных конференций и международных симпозиумов.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы, включающего 102 наименований и приложения. В диссертации приведено 11 таблиц, 1 схема и 23 рисунка. Первая глава содержит краткий обзор литературы по химии тропановых алкалоидов рода *Merremia*, *Calystegia*, *Erythroxylum*, а также по димерным тропановым основаниям и их фармакологической активности. Вторая глава посвящена результатам собственных исследований по выделению, установлению строения новых и идентификации известных алкалоидов, а также сведениям о фармакологических свойствах выделенных веществ и их производных. В третьей главе приведены экспериментальные данные. Приложение включает в себя акты фармакологических испытаний, лабораторный регламент получения субстанции препарата «Консубин». Работа выполнена за период 2005-2009 г.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование алкалоидов растений рода *Convolvulus* сем *Convolvulaceae*, произрастающих в Узбекистане

Нами было проведено изучение алкалоидоносности не изученных ранее видов растений рода вьюнок, произрастающих на территории Центральной Азии. Исследованию были подвергнуты различные органы растений в разные периоды вегетации и с разных мест произрастания. Результаты этих работ показали, что большинство видов отличается невысоким содержанием алкалоидов (от 0.01 до 0.62%), для них определено лишь % - содержание оснований и дана характеристика алкалоидной суммы. Однако установлено, что три вида *Convolvulus*: *C. pseudocanthabrica*, *C. Krauseanus* и *C. erinaceus* являются типичными алкалоидоносами и могут служить источником тропановых и пирролидиновых алкалоидов. Основываясь на эти данные, мы выбрали для дальнейшего изучения *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica* тем более, что эти виды растений, произрастающие в Узбекистане, не изучены на алкалоидоносность. Это и явилось причиной их углубленного химического исследования.

Изучение химического состава надземной части и корней *Convolvulus subhirsutus*

Convolvulus subhirsutus (сем. *Convolvulaceae* - вьюнковые) - вьюн жестковолосистый, многолетнее травянистое растение, широко распространённое во флоре Центральной Азии. В Узбекистане встречается в Андижанской, Ферганской, Самаркандской, Бухарской и Сурхандарьинской областях.

Принимая во внимание выявленную закономерность о качественном и количественном изменении состава суммы алкалоидов в зависимости от почвенно– климатических условий, периода вегетации и органа растения, мы исследовали надземную часть и корни *C. subhirsutus*, собранные в Ташкентском вилояте в окрестностях села Тепар в сравнении с растением, произрастающим в Казахстане. Данные наших исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1

Алкалоидоносность *Convolvulus subhirsutus*

№	Место произрастания	Орган растения	Период вегетации	Сумма алкалоидов, %
1	Село Тепар, Ташкентская обл.	Надземная часть	Цветение	0.5
2	Село Тепар, Ташкентская обл.	Корни	Цветение	2.4
3	Село Тепар, Ташкентская обл.	Надземная часть	Период созревания семян	0.4
4	Село Тепар, Ташкентская обл.	Корни	Период созревания семян	4.08
5	Гузарский район, Кашкадарьинская область	Надземная часть	Бутонизация	0.23

В количественном отношении сумма алкалоидов в *Convolvulus subhirsutus*, произрастающего в Узбекистане, не уступает растению, собранному в Казахстане. Нами досконально исследовано растение *C. subhirsutus* с наиболее доступного места произрастания – окрестностей села Тепар Ташкентской области. Изучено содержание суммы алкалоидов в надземной части и корнях данного растения в разные периоды вегетации: период цветения и плодоношения. Полученные суммы алкалоидов делили на фенольную и нефенольную фракции (табл.2). Нефенольная часть состоит в основном из смеси 2^x алкалоидов – конвольвина и конволамина, а фенольная – из филлальбина и конволидина.

Как видно из таблицы 2, содержание в надземной части главных алкалоидов нефенольного характера по мере развития растения уменьшается, а в корнях увеличивается, т.е. изменение содержания алкалоидов подчиняется ранее выявленной закономерности о динамике накопления алкалоидов в растениях. Уменьшение содержания нефенольных оснований в надземной части компенсируется увеличением содержания фенольных алкалоидов.

Таблица 2

Определение содержания фенольных и нефенольных частей суммы алкалоидов растения *C. subhirsutus* по периодам вегетации (% относительно смеси оснований)

№	Орган растения	Период вегетации	Нефенольная часть, % (конвольвин и конволамин)	Фенольная часть, % (филлальбин и конволидин)
1	Надземная часть	Цветение	57.5	21.3
2	Корни	Цветение	40.9	21.4
3	Надземная часть	Плодоношение	39.5	22.0
4	Корни	Плодоношение	42.1	22.5

В результате проведенных исследований из надземной части и корней *C. subhirsutus* с использованием различных методов разделения суммы алкалоидов выделен ряд тропановых оснований, которые приведены в таблице 3. При разделении фенольной части выделили два алкалоида с т.пл. 209-210⁰С и 214-215⁰С, оказавшиеся филлальбином и конволидином. Сумму оснований нефенольной части разделяли цитратно-фосфатным буферным раствором с рН 6.8 и получили фракцию, состоящую из технического конвольвина. Из фракции, полученной обработкой буферным раствором с рН 5.6, выделили конволамин с примесью конвольвина. При хроматографировании суммы алкалоидов нефенольной части после удаления главных алкалоидов – конвольвина и конволамина на колонке с окисью алюминия выделены конволицин, конволин, конвольвидин и два новых основания конпропин и конволинин.

Водно-щелочной раствор после извлечения алкалоидов хлороформом содержал основания полярного характера, хорошо растворимые в воде, но не извлекаемые органическим растворителем. Последний высушивали досуха, а остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия. Из хлороформ-метанольных элюатов выделили новое аморфное основание – N-оксид филлальбина. Продолжая разделение суммы алкалоидов из последующих хлороформ – метанольных элюатов изолировали аморфное основание, оказавшееся нортропином.

Спиртовый экстракт растения *C. subhirsutus* после выделения алкалоидов нейтрализовывали до pH 7, разбавляли водой в соотношении 1:1 и последовательно обрабатывали экстракционным бензином, хлороформом, этилацетатом, н-бутанолом. Полученные фракции хроматографировали на колонке с силикагелем. В результате из бензиновой фракции выделили кристаллы с т.пл. 135-136⁰С, идентифицированные с β -ситостерином. Из маточника обработкой ацетоном отделили кристаллы с т.пл. 81-82⁰С, не дающие депрессии т.пл. с истинным образцом ацетамида. При обработке маточников смесью растворителей ацетон-метанол изолировали вератровую кислоту. Хлороформную фракцию также обрабатывали ацетоном, из которого при сгущении выпали кристаллы с т.пл. 201-202⁰С. В УФ - спектре наблюдаются максимумы поглощения при 297 и 345 нм, характерные для 6,7-диоксикумаринов. В ИК-спектре соединения присутствуют полосы поглощения активного водорода -ОН (3115 см⁻¹), -СН (3045 см⁻¹), ароматического кольца (1605, 1562, 1506 см⁻¹), сопряжённого карбонила (1702 см⁻¹). В ПМР-спектре кумарина наблюдаются сигналы ароматических протонов при 6.15 и 7.79 м.д. в виде двух дублетов (J=9.6 Гц) от протонов при С-3 и С-4. В области 7.05 м.д. имеется сигнал в виде синглета от протона при С-5, при 6.71 м.д. – сигнал в виде синглета от протона при С-8. В более сильном поле при 3.85 м.д. обнаружен трехпротонный синглет от ароматической метоксильной группы. Для компонент сигнала Н-4, а также сигнала Н-8 наблюдается уширение, вызванное дальним спин-спиновым взаимодействием между ними. J Н-4 и J Н-8 менее 1 Гц. Молекулярный вес кумарина подтверждён пиком с массой 192 в хроматомасс-спектре вещества.

На основании спектральных данных и сравнительного изучения с таковыми известного кумарина установлено, что выделенное соединение является скополетином, впервые изолированным из растения рода *Convolvulus*.

При хроматографировании этилацетатной фракции на колонке с силикагелем получили вещество с т.пл. 140-141⁰С. Методом хроматомасс-спектроскопии для него установлена молекулярная масса, равная 208 а.е. В УФ-спектре соединения наблюдаются максимумы при 218, 245, 330 нм, характерные для сопряжённой ароматической системы. В ИК-спектре отмечаются полосы поглощения 1,3,4-тризамещенного бензольного кольца при 1682, 1588, 870, 814 см⁻¹. В ПМР - спектре соединения в сильном поле присутствует 3-х протонный триплет при 1.22 м.д. (J=7.2 Гц) от сигналов метила этильной группы. При 4.13 м.д. в виде квартета проявляется сигнал от протонов О-СН₂-группы (2Н, J=7.2 Гц), при 6.16 м.д. отмечается однопротонный дублет (J=16.2 Гц) – сигнал β -протона (=СН-Аг). Между ними имеются сигналы протонов пирокатехиновой системы ароматического цикла: при 6,71 м.д. (1Н, д, J=8.4, Н-5¹), при 6.85 м.д. (1Н, ддд, J=1.6, Н-2¹), при 6.97 м.д. (1Н, д, J=1.6, Н-6¹). Спектральные характеристики (ИК-, ПМР-, масс-) вещества свидетельствовали о том, что оно является этиловым эфиром

кофейной кислоты, впервые выделенным из растения и описанный спектрально нами. Известно, что кофейная кислота и её эфиры являются промежуточными продуктами биосинтеза кумаринов и флавоноидов.

Методом хроматомасс–спектрокопии в спиртовом экстракте растения обнаружены пики с молекулярной массой 190 и 141, которые соответствуют кумарину этоксиумбеллиферону и аминспирту тропину. Присутствие в растениях рода *Convolvulus* указанных веществ обнаружено впервые нами.

Таблица 3

Соединения, выделенные из растения *C. subhirsutus*

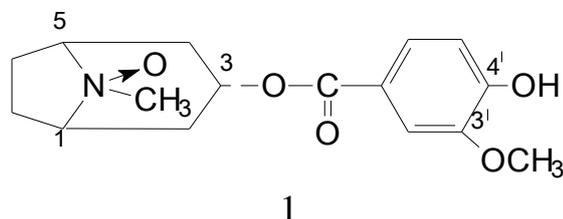
№	Название вещества	Брутто формула	Т. пл. °С
1	Конвольвин	$C_{16}H_{21}NO_4$	114-115
2	Конволамин	$C_{17}H_{23}NO_4$	114-115
3	Конвольвидин	$C_{34}H_{42}N_2O_8$	189-190
4	Конволицин	$C_{18}H_{23}NO_5$	144-145
5	Филлальбин	$C_{16}H_{21}NO_4$	209-210
6	Конволидин	$C_{15}H_{19}NO_4$	214-215
7	Конволин	$C_{16}H_{21}NO_5$	184-185
8	N-окись филлальбина	$C_{16}H_{21}NO_5$	аморф
9	Конпропин	$C_{19}H_{27}NO_4$	аморф
10	Конволинин	$C_{18}H_{25}NO_5$	128-129
11	Нортропин	$C_7H_{13}NO$	аморф.
12	Скополетин	$C_{10}H_8O_3$	201-202
13	Этиловый эфир кофейной кислоты	$C_{11}H_{12}O_4$	140-141
14	β -ситостерин	$C_{29}H_{48}O$	136-137
15	Вератровая кислота	$C_9H_{10}O_3$	181-182
16	Ацетамид	CH_3CONH_2	81-82
17	Этоксиумбеллиферон	$C_{11}H_{10}O_3$	аморф
18	Тропин	$C_8H_{15}NO$	63-64

В оставшейся после обработки органическими растворителями водной части методом бумажной хроматографии при сравнении с истинными образцами углеводов определено наличие маннозы, глюкозы и галактозы.

Строение новых тропановых алкалоидов Строение N-оксида филлальбина (1)

Алкалоид состава $C_{16}H_{21}NO_5$ – аморфное основание, полученное при хроматографическом разделении сухого водного остатка на колонке с окисью алюминия. В ИК-спектре 1 проявляются полосы поглощения активного водорода при $(3552-3451\text{см}^{-1})$, карбонильной группы сложноэфирного остатка (1703 см^{-1}) , ароматического кольца при $(1640, 1601, 874, 759\text{ см}^{-1})$, валентные и деформационные колебания CH_3 -, CH_2 -, CH -групп $(2962, 2838, 1439, 1323\text{ см}^{-1})$. В ПМР - спектре основания наблюдаются сигналы N- CH_3 -группы в виде трехпротонного синглета при 3.24 м.д., ароматической метоксильной группы в виде трёхпротонного синглета при 3.84 м.д. В интервале 1.75-2.25 м.д. присутствует широкий бугор от четырёх метиленовых протонов интенсивностью в 8 протонных единиц, вероятно, от сигналов протонов тропанового кольца в положениях C-2, C-4, C-6 и C-7. При 5.14 м.д. проявляется однопротонный сигнал в виде триплета от протона при C-3, который является диагностическим для тропановых алкалоидов, этерифицированных по гидроксилу при C-3. В интервале 6.75–7.55 м.д. отмечаются сигналы ароматических протонов интенсивностью в 3 протонные единицы.

Указанные спектральные характеристики свидетельствовали о том, что выделенный алкалоид относится к группе тропановых оснований, этерифицированных по гидроксилу при C-3 ароматической метоксизамещенной кислотой. Сравнение спектральных данных с таковыми алкалоида филлальбина показало их структурную близость. Однако сигнал N- CH_3 - группы в ПМР-спектре 1 смещен в слабое поле на 1 м.д. по сравнению с таковым филлальбина, что свидетельствует о наличии при атоме азота электроотрицательной группы, вызывающей столь сильный сдвиг. Восстановление основания 1 цинком в разбавленной соляной кислоте привело к получению филлальбина. Следовательно, алкалоид является N-оксидом филлальбина.



Строение конпропина (2)

Алкалоид имеет состав $C_{19}H_{27}NO_4$, выделен из нефенольной части суммы алкалоидов растения *C. subhirsutus* при хроматографическом разделении на колонке с окисью алюминия. В ИК-спектре алкалоида 2 проявляются полосы поглощения сопряженной сложноэфирной

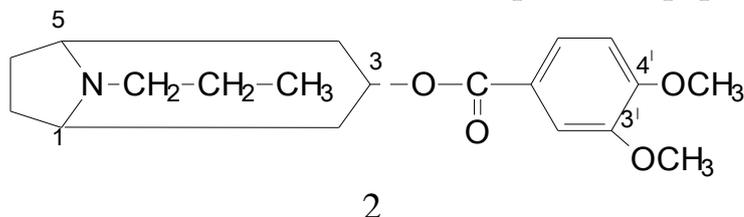
карбонильной группы (1708 см^{-1}), 3,4-дизамещенного ароматического кольца ($1610, 1580, 870, 810\text{ см}^{-1}$), валентные и деформационные колебания CH_3 -, CH_2 -, CH - групп ($2980, 2920, 1425, 1280\text{ см}^{-1}$). В ПМР - спектре основания наблюдаются сигналы протонов двух ароматических метоксильных групп в виде двух трехпротонных синглетов при 3.92 и 3.90 м.д. В сильном поле с центром при 0.90 м.д. присутствует трёхпротонный триплет ($J=6.8\text{ Гц}$) от сигналов первичной метильной группы. В интервале 2.65–2.20 м.д. отмечается наличие мультиплета интенсивностью в две протонные единицы от CH_2 -группы, связанной с атомом азота. При 3.50-3.25 м.д. имеется двухпротонный сигнал от двух метинных протонов при С-1 и С-5 тропанового ядра. В интервале 2.20 – 1.35 м.д. присутствует десяти протонный мультиплет от четырех CH_2 -групп тропанового кольца в положениях С-2, С-4, С-6, С-7 и, вероятно, здесь же проявляется сигнал от протонов от CH_2 – группы, связанной с первичной метильной группой. При 5.25 м.д. обнаруживается однопротонный сигнал в виде триплета от протона при С-3 ($\text{C}\beta\text{H}$), который является диагностическим для тропановых алкалоидов, этерифицированных по гидроксилу при С-3. При 7.70 – 6.75 м.д. присутствуют сигналы трех протонов ароматического кольца с характерной структурой для *мета*- и *пара*-замещения. Изолированный α -протон проявляется в виде дублета с $J=2.0\text{ Гц}$ при 7.51 м.д. Другой α -протон ароматического цикла проявляется дублетом дублетов (*мета*-константа $J=2.0\text{ Гц}$ и *пара*-константа $J=8.5\text{ Гц}$) при 7.60 м.д. и, наконец, β -протон резонирует при 6.86 м.д. в виде дублета ($J=8.5\text{ Гц}$).

В масс-спектре 2 обнаруживается пик молекулярного иона с $m/z\ 333$ (20 %), а также фрагментарные ионы с $m/z\ 304$ (25 %), 182, 168, 165, 148, 124, 111, 97, 96, 95, 77, характерные для тропановых алкалоидов, выделенных из растений *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*. Присутствие в спектре пиков ионов с $m/z\ 182, 181, 165, 154$ свидетельствует о том, что выделенный алкалоид, относящийся к группе тропановых оснований, этерифицированных по гидроксилу при С-3 тропанового цикла, представляет собой сложный эфир насыщенного аминспирта–нортропина и 3,4-диметоксибензойной (вератровой) кислоты. Это подтверждают и приведенные выше данные ПМР-спектра алкалоида. Принимая во внимание данные ИК- (отсутствие полос поглощения активного водорода), ПМР-, масс-спектра, а также молекулярные массы алкалоида (M^+333), ацильного остатка (182 м.е.), незамещенное азотсодержащее ядро тропана, можно предположить, что основание 2 имеет замещение при атоме азота, а заместителем является радикал C_3H_7 . Им может быть либо изопропильная, либо *n*-пропильная группа. В пользу последней говорит характер масс-спектрометрического распада. Так, пик иона с $m/z\ 304$, являющийся одним из интенсивных пиков спектра, соответствует отщеплению этильной группы ($\text{M}-29$)⁺. В случае изопропильного замещения у атома азота следовало бы ожидать наличия в масс-спектре интенсивного пика иона с $m/z\ 318$, соответствующего

отщеплению метила изопропильной группы, чего фактически не наблюдается. Отрыв пропильного радикала от молекулярного иона не наблюдается (хотя параллельно возможен и такой вариант), однако отщепление его происходит от иона аминоспиртовой части с m/z 152 после предварительного отрыва от M^+ иона вератроила (181 м.е.).

В масс-спектре конпропина пик иона с m/z 152 с малой интенсивностью соответствует процессу разрыва связи C-3–O- с зарядом на тропановом остатке. Удаление от этого иона осколков C_3H_6 , C_3H_7 , C_3H_8 приводит к более интенсивным ионам с m/z 108, 109, 110, 111. Интенсивность пиков ионов остатка вератровой кислоты с m/z 181, 165 довольно высока. Это обусловлено отсутствием пространственного влияния пропильной группы и понижением вероятности локализации положительного заряда на третичном атоме азота.

Таким образом, на основании спектральных данных и сравнительного изучения с алкалоидами тропанового ряда для конпропина предложено строение - 3α -(3¹,4¹-диметоксибензоил)-N-*n*-пропил-нортропана.



Строение конволинина (3)

Алкалоид имеет состав $C_{18}H_{25}NO_5$, выделен из нефенольной части суммы алкалоидов *C. subhirsutus* при хроматографическом разделении на колонке с окисью алюминия. Алкалоид по хроматографической подвижности и спектральным данным отличался от выделенных ранее алкалоидов известной структуры и был назван конволинином. В ИК-спектре основания присутствуют полосы поглощения активного водорода при (3290 см^{-1}), сложноэфирной карбонильной группы (1749 см^{-1}), 3,4-дизамещенного бензольного кольца ($1601, 1516, 878, 821\text{ см}^{-1}$), валентные и деформационные колебания CH_3 -, CH_2 -, CH - групп ($2922, 2854, 1463, 1419, 1284, 1274\text{ см}^{-1}$), простой эфирной связи -НС-О- ($1074, 1021\text{ см}^{-1}$). В спектре ПМР алкалоида наблюдаются сигналы протонов двух ароматических метоксильных групп в виде двух трехпротонных синглетов при 3.87 и 3.89 м.д. В интервале 1.85-2.85 м.д. отмечается наличие мультиплета интенсивностью в восемь протонных единиц от четырех CH_2 -групп тропанового кольца в положениях С-2, С-4, С-6, С-7. При 3.77 м.д. обнаруживается двухпротонный мультиплет, вероятно, от протонов CH_2 -группы, связанной с атомом азота. При 3.59 м.д. присутствует мультиплет, интенсивностью в две протонные единицы от двух метинных протонов при С-1 и С-5 тропанового кольца, характерный для всех алкалоидов ряда тропана. При 5.23 м.д. наблюдается

однопротонный сигнал в виде триплета от $H_{\beta-3}$, который является диагностическим для тропановых оснований, этерифицированных по гидроксилу при С-3. При 7.60-6.80 м.д. отмечаются сигналы трёх протонов ароматического кольца с характерной структурой для *мета*- и *пара*-замещения. Изолированный α -протон проявляется в виде дублета с $J=2.0$ Гц при 7.50 м.д., другой α -протон ароматического цикла проявляется дублетом дублетов (*мета*-константа $J=2.0$ Гц и *пара*-константа с $J=8.5$ Гц) при 7.58 м.д. и, наконец, β -протон резонирует при 6.84 м.д. в виде дублета ($J=8.5$ Гц). При 2.75 м.д. имеется сигнал интенсивностью в две протонные единицы в виде мультиплета от протонов CH_2 -группы, связанной с кислородной функцией. Методом хроматомасс-спектрологии определен молекулярный вес алкалоида, равный 335.

На основании приведенных выше спектральных характеристик, данных ИК-спектра (присутствие полос поглощения активного водорода), ПМР-спектра, а также учитывая молекулярную массу алкалоида (M^+335), незамещённое азотсодержащее ядро тропана, можно предположить, что конволинин имеет замещение при атоме азота, а заместителем является радикал $-C_2H_4OH$. Из данных ПМР-спектра вытекает, что им может быть $-CH_2-CH_2-OH$ группа при атоме азота. Таким образом, указанные выше данные позволяют предложить для конволинина наиболее вероятное строение как $3\alpha-(3^1,4^1\text{-диметоксибензоил})\text{-N-гидроксиэтил-нортропана}$.

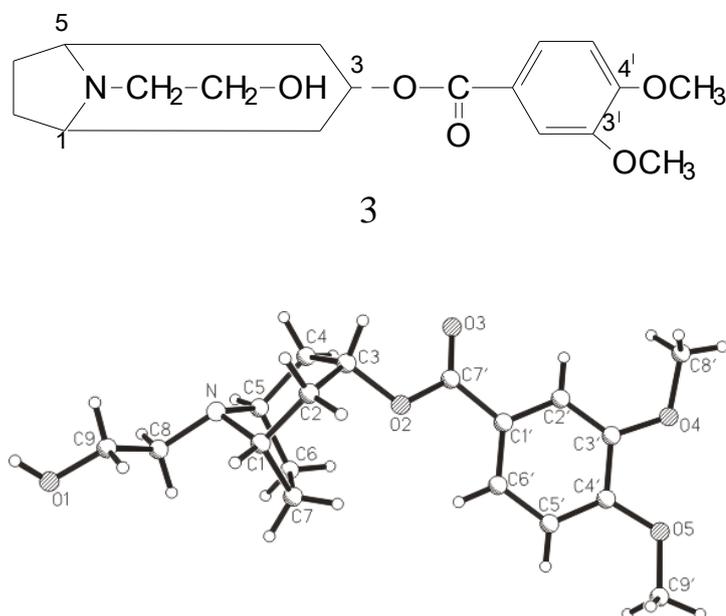


Рис.1. Пространственное строение конволинина

Для окончательного установления строения конволинина проведён рентгеноструктурный анализ (РСА) его монокристалла. Алкалоид

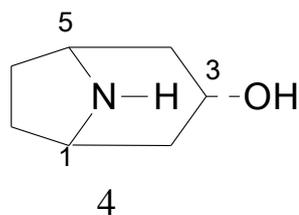
конволинин кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе $Pbca$, следовательно, в кристалле содержатся оба энантиомера молекулы. Пространственное строение молекулы **3** по данным РСА представлено на рис.1. Данные РСА подтвердили предложенную на основании спектральных данных структуру, и позволили установить относительную конфигурацию центра C-3. Заместитель – вератроилная группа в положении C-3 имеет α -аксиальную ориентацию относительно тропанового ядра, и она искажается от плоскости симметрии тропанового ядра; торсионный угол $C4C3O2C1^1$ равен 84.3° . В нем плоские фрагменты - ароматическое кольцо с *n*- и *m*-метоксильными группами и сложноэфирная группа слегка повернуты относительно друг друга; торсионный угол $C3^1C2^1C1^1O3$ равен 12.9° . В целом ориентация и расположение заместителя в положении C-3 схоже с наблюдаемым в *o*-бензоилтропин гидрохлориде.

Семичленный цикл принимает конформацию ванны. Пятичленный гетероцикл имеет форму $N\alpha$ -конверта. Шестичленное кольцо с кислородными функциями - плоское в пределах ± 0.008 Е. Расстояния и валентные углы в молекуле обычные, кроме расстояния C8-C9 $1.421(8)$ Е (из-за сильного теплового колебания атома C-9). В кристалле встречается O-H...N тип водородных связей, осуществляемый между O-1-H исходной молекулы и атомом N, преобразованной элементом симметрии $2_1(x, 0.25, 0)$. Параметры H-связей следующие: расстояния N...O равно 2.867 , N...N равно 0.82 Е и угол O-H...N равен 142° . Благодаря этим H-связям в кристалле образуется бесконечная «лента» вдоль кристаллографической оси *a*.

Нортропин (4)

Алкалоид состава $C_7H_{13}NO$ с молекулярной массой 127 выделен при хроматографическом разделении на колонке с окисью алюминия из хлороформ – метанольных фракций высушенного водно-щелочного раствора после извлечения алкалоидов хлороформом. В ИК-спектре алкалоида наблюдаются полосы поглощения активного водорода ($3358-3350$ cm^{-1}), валентные и деформационные колебания CH_2 -, CH -групп при ($2885, 1410$ cm^{-1}). В ПМР-спектре алкалоида присутствуют сигналы метиленовых протонов в интервале 1.0-2.0 м.д. в виде неразрешенных мультиплетов интенсивностью в 8 протонных единиц. При 3.94 и 4.21 м.д. присутствует мультиплет, интенсивностью в две протонные единицы от двух метинных протонов при C-1 и C-5 тропанового кольца, характерный для всех алкалоидов ряда тропана. При 4.54 м.д. наблюдается однопротонный сигнал в виде триплета от $H\beta$ -3, который является диагностическим для тропановых оснований, этерифицированных по гидроксилу при C-3.

Спектральные характеристики соответствовали аминспирту нортропину, полученному нами при гидролизе конвольвина.



Непосредственное сравнение (ИК-, ПМР- спектры, ТСХ, смешенная проба температуры плавления) выделенного алкалоида с продуктом гидролиза конвольвина показало их идентичность. Из растения рода *Convolvulus* нортропин выделен впервые нами.

Изучение алкалоидов надземной части и корней *Convolvulus pseudocanthabrica* Schrenk

Алкалоиды растения *C. pseudocanthabrica* ранее частично были исследованы А.Г. Ореховым и Р.А. Коноваловой. Мы продолжили исследование алкалоидов данного растения *C. pseudocanthabrica*, собранного в Сурхандарьинском вилояте Узбекистана (Бойсун). Полученные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Алкалоиды *Convolvulus pseudocanthabrica*

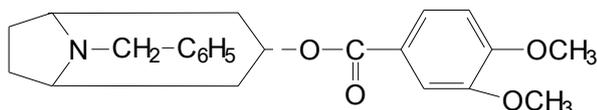
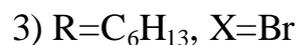
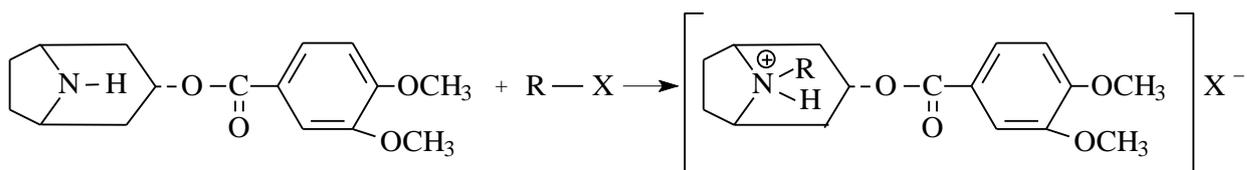
№	Место произрастания	Орган растения	Фаза вегетации	Суммы алкалоидов, %	Выделенные алкалоиды
1	Бойсун, Сурхандарьинский вилоят, Узбекистана	Надзем. часть	Цветение	0.7	Конвольвин Конволамин Конвольвидин Конволицин Филлальбин Конволидин Конволин
2	Бойсун, Сурхандарьинский вилоят, Узбекистана	Корни	Цветение	0.6	Конвольвин Конволамин Конвольвидин Конволицин Филлальбин Конволидин Конволин
3	Ханака, Гиссарийский хребет, Таджикистан	Надзем. часть	Цветение	0.12	Конвольвин

Количественным определением установлено содержание в надземной части 0.7 %, а в корнях 0.6 % суммы оснований. Сумму алкалоидов, полученную при экстракции надземной части и корней, обрабатывали бензином, из которого при сгущении выпадает кристаллическая смесь двух алкалоидов – конвольвина и конволамина, составляющая ~ 40 % суммы алкалоидов. Из маточников конвольвина и конволамина выделено основание с т.пл. 189-190⁰С, идентифицированное с ранее изолированным из растения *C. subhirsutus* конвольвидином. Не растворившуюся в бензине сумму делили на фенольную и нефенольную части. Из нефенольной части выделили дополнительное количество конвольвина, а из фенольной – 2 алкалоида: с т.пл. 209-210⁰С и с т.пл. 214-215⁰С, идентифицированные с филлальбином и конволидином, изолированным ранее из растения *C. subhirsutus*. Маточники нефенольной части объединили, хроматографировали на колонке с окисью алюминия и элюировали бензином, смесью бензин-хлороформ, хлороформом, смесью хлороформ-метанол. Из первых бензин-хлороформных фракций выкристаллизовывается основание с т.пл. 184-185⁰С, идентифицированное по значению R_f и т.пл. смешанной пробы с известным алкалоидом конволином. Из последующих бензин-хлороформных фракций получили кристаллы с т.пл. 144-145⁰С, идентифицированные с конволицином.

Таким образом, из растения *C. pseudocanthabrica*, произрастающего в Узбекистане, выделено 7 алкалоидов: из них конвольвин, конволамин получены ранее, 5 оснований – конвольвидин, конволин, конволицин, филлальбин, конволидин впервые изолированы из данного вида *Convolvulus*. Нами также были исследованы алкалоиды растения *C. pseudocanthabrica*, произрастающего в Таджикистане в ущелье р. Ханака Гиссарского хребта в стадии цветения. Определено содержание 0.12% суммы алкалоидов в надземной части. Из выделенной суммы оснований получен хлоргидрат с т.пл. 237⁰С, оказавшийся хлоргидратом конвольвина.

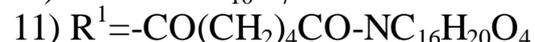
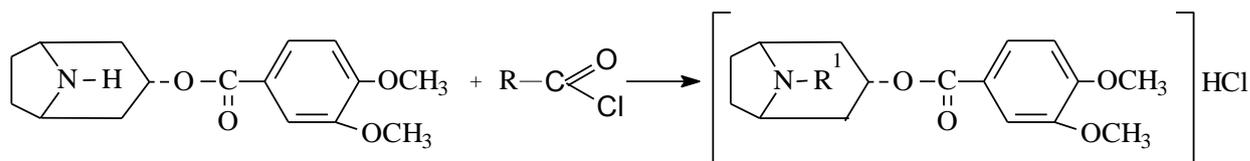
Получение производных на основе алкалоида конвольвина

Алкалоид конвольвин является главным по содержанию в растении *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*. В определённые периоды вегетации его количество достигает 0.7% в надземной части и 1.5 % - в корнях. Вследствие достаточной доступности на основе конвольвина получен ряд производных и изучены их фармакологические свойства с целью проведения выявления веществ с ценным фармакологическим действием. С этой целью реакция алкалоид конвольвина с алкил галогенидами (метил йодид, гексил бромид, амил бромид, нонил бромид, бензил хлорид) и получены соответствующие производные (йодметилат (1), бромамилат (2), бромгексилат (3), бромнонилат (4) N-бензил конвольвин (5).



5

Также проведены реакции алкалоида конвольвина с алифатическими и ароматическими хлорангидридами кислот и получены N-бензоил конвольвин (6), N-хлор ацетил конвольвин (7), N-4¹-нитробензоил конвольвин (8), N-4¹-аминобензоил конвольвин (9), N-нафтоил конвольвин (10) и бис - продукт конвольвина с адипиновой кислотой (11).



В результате проведённых исследований синтезировано 11 производных конвольвина и изучены их фармакологические свойства.

Исследование фармакологической активности алкалоидов *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica* и производных конвольвина

Изучение фармакологической активности алкалоидов *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica* и производных конвольвина проводили в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АНРУз под руководством д.м.н., профессора Сырова В.Н., к.м.н. Набиева А. и к.м.н. Мирзаев Ю.Р., а также в лаборатории «Микробиологии и типирования бактерий» НИИ микробиологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз под руководством к.м.н. доцента Нечмиревой Т.С.

Проведено исследование действия алкалоидов из растения *Convolvulus* на метаболизм кислорода в ткани и транспортировку кислорода в организме экспериментальных животных. Недостаток кислорода в организме – гипоксию, воспроизводили инъекцией мышам нитропрусида натрия или

нитрита натрия. Кислород транспортная функция крови представляет собой совокупность процессов, обеспечивающих связывание O_2 с гемоглобином в капиллярах легких, перенос его ко всем органам и тканям и высвобождение его из связи с гемоглобином. Учитывая данное звено в обеспечении организма кислородом, было изучено действие алкалоидов *Convolvulus* и некоторых их синтетических производных на модели гипоксии, вызываемой нитритом натрия. Результаты исследований показали, что из алкалоидов *Convolvulus* наиболее активным соединением, удлинняющим время жизни мышей, было бис-производное конвольвина (60.8%), конволицин (54.8%), N-хлор ацетил конвольвин (50.5%), N - бензил конвольвин (50.5%) и затем остальные алкалоиды.

Таким образом, выявлено, что производные алкалоида конвольвина проявляют более высокую антигипоксическую активность по сравнению с исходным алкалоидом.

Известно, что ряд инфекционных и соматических заболеваний сопровождается снижением резистентности организма к различным внешним факторам, в том числе и к медикаментам. Исходя из этого, изучено действие алкалоидов, выделенных из растения *Convolvulus*, а также производных, полученных синтезом на основе этих алкалоидов. Медикаментозное угнетение иммунитета вызывали однократной инъекцией гидрокортизона белым мышам, который вызывает резкие изменения тимико-лиенальной системы иммунитета к 10-му дню воздействия. В данной серии опытов после инъекции иммуносупрессора гормонального препарата – гидрокортизона (ГК) на 10-й день воздействия показано достоверное уменьшение массы вилочковой железы на 28,6%. Отмечены изменения и с стороны селезенки, почек и надпочечников. По действию на вилочковую железу наиболее активным был бис-производное конвольвина, которое предупреждало снижение массы на 24%. Вторым по активности был N-ацетил хлорид конвольвина. Эффект в этом случае составил 8.6% и затем следует конвольвин.

Следовательно, соединения из растения *Convolvulus* обладают иммуностимулирующей активностью при медикаментозном снижении иммунитета. Для полной характеристики этого вывода изучено действие этих трех активных соединений на течение воспаления.

Исследование противовоспалительной активности препаратов изучали на классической модели воспаления, вызванного формалином. Противовоспалительное действие сравниваемых препаратов проводили на модели формалинового отека у мышей. Асептическое воспаление, вызванное формалином, характеризует механизмы ингибирования циклооксигеназы. В данной серии объём массы лапки при инъекции формалина возрос на 67.3% по отношению к здоровой. У животных, получавших N-хлор ацетил конвольвин, бис-производное конвольвина и конвольвин, наблюдается уменьшение объёма воспалительной реакции на 42.3, 31.0 и 25.0%,

соответственно. Определенная закономерность выявляется и со стороны тимико-лиенальной системы иммунитета. На модели формалиновой модели наиболее активным был конвольвин, затем N-хлор ацетил конвольвин и бис-производное конвольвина. Прямая коррелятивная связь отмечается и со стороны селезенки. В этом случае первое место принадлежит конвольвину и затем N-хлор ацетил конвольвину и бис-производное конвольвина. Следовательно, в механизме противовоспалительного действия изучаемых соединений, наряду с локальной противоотечной активностью, значительное место отводится системной тимико–лиенальной системе иммунитета. Видимо, в активации тимико–лиенальной системы определенное место занимает активация тканевого дыхания, которая выявлена ранее.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что конвольвин и его производные обладают высокой антигипоксической, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью.

Исследование противомикробной активности алкалоидов конвольвина и конволамина

Исследования проводили в НИИЭМИЗ МЗ РУз на 7 штаммах микроорганизмов инфекций человека:

3 культуры грам-отрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*);

3 культуры грам-положительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis* var. *Zymogenes*);

1 штамм – грибы рода *Candida*.

В результате установлено, что конвольвин и конволамин оказывают избирательное действие на грам-отрицательные и грам-положительные бактерии и грибы рода *Candida*. Оба алкалоида дали МИК (минимальная ингибирующая концентрация) у грам-положительных стафилококков – 5%, а для стрептококков – 10%, МИК грам-отрицательных бактерий *E. coli* и *Ps. aeruginosa* составила 5% для обоих алкалоидов, а МИК для *C. albicans* – 2.5% р-р конвольвина и 5% конволамина.

Таким образом, все взятые в эксперимент микроорганизмы были чувствительны к концентрациям 20% - 10% и 5 % алкалоидов, стрептококк – чувствителен только к концентрации 10%, а грибы рода *Candida* были чувствительны к концентрации 2.5% у конвольвина и к 5 % концентрации конволамина.

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследован алкалоидный состав двух видов растений сем. *Convolvulaceae*: *C. subhirsutus* и *C. pseudocanthabrica*, произрастающих в

Узбекистане, предусматривающий разработку схем выделения и разделения суммы оснований, идентификацию известных и доказательство строения новых алкалоидов и их модификацию.

2. В результате химического изучения из *C. subhirsutus* выделено 12 алкалоидов, из них 8-известные, 4-новые, впервые из растений сем. *Convolvulaceae* получено 5 соединений не основного характера. Из *C. pseudocanthabrica* выделено 7 алкалоидов известной структуры, из них 5-изолированы впервые из данного вида.

3. На основании физико-химических свойств и спектральных данных установлено строение нового алкалоида конпропина как $3\alpha-(3^1,4^1\text{-диметоксибензоил})\text{-N-}n\text{-пропил-нортропана}$. Показано, что новый алкалоид N-оксид $3\alpha-(3^1\text{-метокси, }4^1\text{-гидроксибензоил})\text{-тропан}$ является N-оксидом известного алкалоида филлальбина. Изучением физико – химических данных спектров ИК-, ^1H ЯМР-, масс-, РСА для нового алкалоида конволинина установлено строение $3\alpha-(3^1,4^1\text{-диметоксибензоил})\text{-N-гидроксиэтил-нортропана}$. Новый алкалоид нортропин, являющийся аминоспиртовой частью большинства тропановых алкалоидов, впервые выделен из растения.

4. В результате проведения модификаций на основе главного по содержанию в растении алкалоида - конвольвина синтезировано 11 его производных.

5. Изучение фармакологических свойств выделенных алкалоидов и производных конвольвина показало, что они в различной степени выраженности обладают противовоспалительной, антигипоксической и иммуностимулирующей активностью и в перспективе могут служить основой для разработки и создания новых лекарственных средств.

6. У главных алкалоидов изученных растений - конвольвина и конволамина обнаружена антимикробная активность, что послужило основой для разработки антимикробного и противогрибкового препарата «Консубин». Разработан лабораторный регламент получения субстанции препарата «Консубин». Подана заявка на патент: «Способ получения средства, обладающего антимикробной и противогрибковой активностью» (Рег.№ IAP 20080286 от 12.02.08.). Четыре алкалоида вошли в каталог французской фирмы «Latochan» и реализуются в качестве биореактивов для медико–биологических испытаний.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

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. биол. 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., Meliqiziev F.A., Khujaev V.U. Convulinine - 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., Нечмире́ва Т.С., Султанов С.А. Патент: «Способ получения средства, обладающего антимикробной, противогрибковой активностью» Рег. № IAP 20080286. 12.02.2008.

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.

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 «Latohan». 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.

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.