

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ PhD 27.06.2017.К.05.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

НАЗАРОВ ОТАБЕК МАМАДАЛИЕВИЧ

ШОБЕР ОҚЧАНГАЛИНИНГ ЯНГИ АЛКАЛОИДЛАРИ

02.00.10-Биоорганик кимё

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

Фарғона- 2018

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати
мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

Назаров Отабек Мамадалиевич Шобер оқчангалининг янги алкалоидлари	3
Назаров Отабек Мамадалиевич Новые алкалоиды селитрянки Шобера.....	21
Nazarov Otabek Mamadaliyevich The novel alkaloids of Nitraria schoberi L.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	42

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ PhD 27.06.2017.К.05.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

НАЗАРОВ ОТАБЕК МАМАДАЛИЕВИЧ

ШОБЕР ОҚЧАНГАЛИНИНГ ЯНГИ АЛКАЛОИДЛАРИ

02.00.10-Биоорганик кимё

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

Фарғона- 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/K81 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Фарғона давлат университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ибрагимов Алиджан Аминович
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Арипова Салимахон Фазиловна
кимё фанлари доктори, профессор

Исаев Юсуп Тожимаматович
кимё фанлари номзоди

Етакчи ташкилот:

Наманган давлат университети

Диссертация ҳимояси Фарғона давлат университети ҳузуридаги PhD 27.06.2017.K.05.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___»_____соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 150100, Фарғона ш., Мураббийлар кўч., 19. Тел.: (99873) 244-44-02, факс : (99873) 244-44- 91).

Диссертация билан Фарғона давлат университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 150100, Фарғона ш., Мураббийлар кўч.,19. Тел.: (99873) 244-44-02, факс: (99873)244-44-91), e-mail: alijon.ibragimov.48@mail.ru).

Диссертация автореферати 2018 йил «___»_____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___»_____ даги_____ рақамли реестр баённомаси).

В.У.Хўжаев

Илмий даража берувчи илмий кенгаш
раиси, к.ф.д.

Ш.А.Мамажонов

Илмий даража берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, п.ф.н, доцент

И.А.Абдуғафуров

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг дозарблиги ва зарурати. Дунё аҳолисининг саломатлигини таъминлашда ўсимликлар асосида ишлаб чиқилган дори воситалари муҳим аҳамиятга эга. Ер курраси бўйича ўсимликларнинг 320 мингдан зиёд тури тавсифлаб берилган бўлиб, улардан фақат 21 минг туридан тиббиётда фойдаланилади. Бу эса ўсимлик хомашёлари асосида янги дори воситаларини яратишни талаб этмоқда. *Nitraria L.* туркумига мансуб ўсимликлар биологик фаол моддаларга бой бўлиб, халқ табobatiда юқори қон босимини туширишда, менструал фаолиятни бузилишида, бўғинлардаги инфилтратларни ҳамда гастроэнтеритларни даволашда қўлланилади. Шу туркумга мансуб ўсимлик турларидан физиологик фаол моддаларни ажратиб олиш, янги ҳосилаларини синтез қилиш, тиббиётда самарали янги дори воситаларни яратиш энг муҳим муаммолардан биридир.

Жаҳон миқёсида янги биологик фаол моддаларга эга ва фармакологик самарадор ўсимлик хомашёларини ўрганишга оид тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. *Nitraria* туркумига мансуб ўсимликларни ўрганиш натижасида алкалоид, флавоноид, флавонол, антоцианин, стерин, монотерпен, лигнан, табиий фенол ва бошқа табиий бирикмалар ажратиб олинган. *Nitraria* алкалоидлари спазмолитик, гипотензив, тинчлантирувчи, седатив таъсир ва аритмияга қарши фаолликка эгадир. *Nitraria* туркуми ўсимликларини кимёвий таркибини текшириш, бу ўсимликлардан алкалоидларни ажратиб олиш, кимёвий тузилиши ва хусусиятларини тадқиқ этиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Бугунги кунда аҳолини маҳаллий табиий доривор воситалар билан таъминлаш борасида кенг қамровли ишлар олиб борилмоқда. “Дори воситалари ишлаб чиқариш жараёнига инновацион технологияларни янада жорий этиш учун илмий-тадқиқот ишлари ўтказилишини ташкил этиш ва дори воситаларини ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштириш бўйича таклифлар ишлаб чиқиш”¹ вазифалари белгилаб берилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда *Nitraria* туркумига мансуб ўсимлик хом ашёларини ўрганиш, алкалоидларини ажратиб олиш, улар орасидан яққол физиологик фаоллик намоён қиладиган бирикмаларни аниқлаш ва улар асосида юқори самарали дори воситаларини яратишга қаратилган илмий-тадқиқот ишларини олиб бориш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги Қарори, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон “Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” Фармони ҳамда мазкур йўналишга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон “Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” Фармони. mulohaza.uz.

вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимё, кимё технологияларининг назарий асослари, нанотехнологиялар» ҳамда VI.«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Zygophyllaceae* оиласи *Nitraria* туркумига кирувчи ўсимликларни алкалоидларини кимёвий тадқиқ қилиш, фармакологик хусусиятларини аниқлаш ва улар асосида янги самарали доривор воситаларни яратиш бўйича бир қатор хорижлик олимлар, жумаладан, Н.-Ph.Husson, J.-Ch.Qurion, M.Y.Shen, J.A.Zuanazzu, C.Kan, H. A.Aisa, M. Bakria, L.Ustunes, A.Ozer, G.M.Laekman, J.A.Duan, I.D.Williams, C.T. Che, E. Gravel., E. Poupon, R.Hocquemiller, M.I.Wanner, G.I.Coomen ва бошқалар илмий изланишлар олиб борганлар. Улар томонидан *Nitraria* туркумига мансуб ўсимликларнинг алкалоидлари таҳлил қилинган.

Республикада мазкур йўналиш ривожига С.Ю.Юнусов, С.Х.Маех, А.А.Ибрагимов, Т.С.Туляганов, Н.Ю.Новгородова, З.Османов ва бошқалар катта ҳисса қўшганлар. *Nitraria* туркумига мансуб ўсимликларнинг алкалоид тутувчилиги ўзбек олимлари томонидан аниқланган бўлиб, бу ўсимликларни кимёвий тадқиқ этиш XX-асрнинг 60-йилларида бошланган. Шу вақт мобайнида бу туркумнинг Марказий Осиёда кенг тарқалган уч тури *N.schoberi* L., *N.komarovii* Iljin et Lava ва *N.sibirica* Pall. тадқиқ этилмоқда. Ажратиб олинган алкалоидлари тузилишига кўра бир неча синфларга бўлинади. Уларни орасида 2-азаспиро[5.5]ундекан; 14.21-этанол-16-азаioxимбан; индоло[2.1-ij]хинолино[4.5-bc]-1.5-нафтиридин ва 1-(хинолинил)-β-карбонил ядроси сақлаган бирикмалар янги алкалоид гуруҳлари сифатида эътироф этилди. Олиб борилаётган изланишлар натижасида ўзбекистонлик олимлар *Nitraria* алкалоидларини кимёсини ўрганиш бўйича етакчи мавқега эга бўлдилар.

Бироқ, юқорида зикр этилган тадқиқотлар *N.schoberi* L. ни алкалоид таркиби, уларнинг тузилиши ва фармакологик хусусиятлари бўйича янги маълумотлар кутиш мумкинлигини кўрсатади. Шунинг учун *N.schoberi* L. ни таркибидаги алкалоидларни ажратиб олиш, идентификациялаш ва хусусиятларини ўрганиш назарий-амалий аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Фарғона давлат университети илмий-тадқиқот ишлар режасининг 5Ф 2.29. рақамли «Фарғона ўсимликларини кимёвий тадқиқ этиш ва улар асосида самарали дорилар яратиш» (1992-1999) ҳамда Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий тадқиқот ишлари режасининг ФА-ФЗ-Т147 рақамли «Истикболли дори воситаларнинг манбаси бўлган ўсимликлар алкалоидларининг кимёси» (2007-2011) мавзуларидаги фундаментал ва амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *N.schoberi* L. ўсимлиги таркибидан

алкалоидларни ажратиш, янги алкалоидларни тузилишини исботлаш, кимёвий таққослаш реакциялари ва синтезни амалга оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

N.schoberi L. ўсимлиги ер устки қисмини экстракция қилиш ва фракцияларга ажратиш;

турли фракциялардан устунли хроматография ҳамда бошқа усуллар ёрдамида соф ҳолдаги алкалоидларни ажратиб олиш;

маълум бўлган моддаларни қиёслаб ўхшашлигини аниқлаш ва янги моддаларни ажратиб олиш;

олинган моддаларнинг кимёвий тузилиши ва хоссаларини кимёвий ҳамда физик-кимёвий усуллар ёрдамида тадқиқ қилиш;

янги ажратиб олинган алкалоидларни кимёвий синтезини амалга ошириш.

Тадқиқотнинг объекти *Zygophyllaceae* оиласига мансуб *N.schoberi* L. ўсимлиги ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети спиропиперидин, индол, бошқа турдаги алкалоидлари ҳамда уларнинг кимёвий тузилиши, кимёвий ва физик-кимёвий хоссалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда экстракция, хроматография, кристаллаш ҳамда физик: масс-спектрометрия, УБ, ИҚ, ¹Н ЯМР, ¹³С ЯМР-спектроскопия усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

N.schoberi L. ўсимлигидан жами 22 та алкалоид соф ҳолда ажратиб олинган;

N.schoberi L. ўсимлигидан 4 та янги (комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин ва N-аллилизонитрарин) алкалоидлар ажратиб олинган, уларнинг тузилиши исботланган;

N.schoberi L. ўсимлигидан олинган 18 та алкалоид идентификация қилинган (ажратилган алкалоидларнинг 10 таси индол, 3 таси спиропиперидин, 2 таси хинолизидин ва 3 таси хиназолин алкалоид гуруҳига мансуб);

комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин ва N-аллилизонитрарин алкалоидлари синтез қилинган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

N. schoberi ўсимлигини кимёвий таркибини ўрганиш натижасида 22 та алкалоид ажратилди. Шулардан 6 таси ўсимлик таркибидан биринчи марта олинган. Ўсимлик таркибидан хиназолин ва хиназолон тузилишли алкалоидлар ажратиб олиниши хемотаксономия нуқтаи назаридан ўсимлик классификациясига амалий имкон берган.

Ажратилган янги алкалоидларнинг 2 таси нитрарин туридаги ва 2 таси ўз таркибида 1-азаспиро[5.5] ундекан ядросига эга спироатомли β-карболин алкалоидларидир. 1-азаспиро[5.5] ундекан ядросига эга спироалкалоидлар *Nitraria* ўсимликларидан биринчи марта ажратиб олинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ажратиб олинган алкалоидларни тадқиқ қилишда замонавий физик тадқиқот усулларида УБ-, ИҚ-, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, колонка ва юпка қатламли хроматография, сифат реакциялар ва гувоҳ моддалар билан таққослаш усулларида фойдаланганлиги ҳамда олинган натижалар адабиётдаги маълумотлар билан таққослаб таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *N.schoberi* L. ўсимлигини алкалоидлари таҳлил қилинганлиги, улардан 22 та алкалоид ажратиб олинганлиги, тўртта янги алкалоиднинг кимёвий хоссалари тадқиқ этилиб, тузилиши аниқланганлиги билан белгиланади. Олинган натижалар шу соҳадаги илмий ва методик ишланмаларда қўлланилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўсимлик таркибидан ажратилган 1-азаспиро[5.5] ундекан ва 14,21-этанол-16-азаохибан ядросига эга янги алкалоидлар *Nitraria* туркуми ўсимликларини спирооперидин ва нитрарин туридаги алкалоидларни манбаи эканлигини кўрсатади. Ўсимлик таркибида хиназолин ва хиназолон тузилишли алкалоидларни учраши *Nitraria* ўсимликларини *Zygophyllaceae* оиласига тегишлилигини кўрсатади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *N.schoberi* L. ўсимлигини алкалоидларини тадқиқ қилиш бўйича олинган натижалар асосида:

ўсимликдан ажратиб олинган 10 та алкалоидлар АҚШ нинг “Springer” нашриётида чоп этилган “Natural Compounds Alkaloids» (2013) тўплами рўйхатига киритилган (www.springer.com). Натижада ўсимликлардан янги алкалоидлар ажратиб олиш ва солиштириш асосида ўхшаш алкалоидлар синтез қилиш имконини берган;

комавин, ацетилкомавин ва бошқа Оқчангал алкалоидларнинг кимёвий тузилишига оид маълумотлардан “Биоорганик кимё” ўқув қўлланмасида фойдаланилган (Таълим маркази Кенгашининг 2016 йил 31 мартдаги 4-сон қарори). Натижада алкалоидларнинг таснифи, тузилиши ҳамда хоссаларини кенгроқ тушунтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг (PhD) фалсафа доктори диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та илмий мақола, жумладан, 3 таси халқаро ва 1 таси республика журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, учта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **“*Nitraria* туркуми ўсимликларини кимёвий таркиби, нитрарин тури алкалоидларининг умумий хусусиятлари ва биогенези”** деб номланган биринчи боби *Nitraria* ўсимликларини ботаник тавсифи, кимёвий таркиби, нитрарин тури алкалоидларини тузилиши, биогенези ва биологик фаоллигини ўрганиш натижаларига бағишланган. Биринчи бўлимда *Nitraria* ўсимликларини ботаник таснифи, ер куррасида учрайдиган турлари, тарқалиш ареали ҳамда ўсимликни ботаник хусусиятлари ёритиб берилган. Ҳозирги пайтгача *Nitraria* ўсимликлари туркумини *N.komarovii*, *N.schoberi*, *N.sibirica*, *N.tangutorum*, *N.retusa* ва *N.billiardieri* каби турларининг фитокимёвий таркиби кенг кўламда ўрганилаётгани таъкидлаб ўтилган. Бу тадқиқотлар натижасида *Nitraria* ўсимликлари туркумига мансуб ўсимликлар ер куррасидаги тарқалиш ареалига кўра, нафақат алкалоидлар, балки турли-туман тузилишга эга флавоноидлар ва антоцианинларга бой эканлиги намоён бўлди. *Nitraria* ўсимликлари туркумига мансуб ўсимликлардан ажратиб олинган алкалоидлар, флавоноидлар, антоцианинлар ва бошқа турдаги бирикмаларни тузилиши таҳлил этилган. Иккинчи бўлимда нитрарин туридаги алкалоидларни тузилиши ва хоссалари билан бир каторда уларни синтез усуллари муҳокама этилган. Нитрарин тури алкалоидларининг спектрал тавсифлари ёритиб ўтилган. Учинчи бўлимда нитрарин тури алкалоидларининг биогенези кўриб чиқилган. Нитрарин тури алкалоидларининг биогенезини икки йўналиши кўрсатиб ўтилган. Тўртинчи бўлимда Шобер оқчангалининг асосий алкалоиди нитрариннинг биологик фаоллиги ва фармакологияси ёритилган.

Диссертациянинг **“*Nitraria schoberi* L. ўсимлиги алкалоидларининг таҳлили”** деб номланган иккинчи бобида оқчангал ўсимлигидан ажратиб олинган алкалоидларнинг умумий тавсифи ва янги алкалоидларни тузилиши муҳокама этилган. Оқчангал ўсимлигидан ҳозиргача ажратиб олинган барча алкалоидлар кимёвий тузилиши бўйича гуруҳларга бўлинди ва таҳлил

қилинди. Амалга оширилган тадқиқотлар натижасида 22 алкалоид ажратиб олинди, улардан 4 таси янги алкалоидлардир (1-жадвал).

Дегидрошоберин, дезоксивазицинон, dl-вазицинон, дезоксипеганин, нитраамин N-оксиди ва тетраметилентетрагидро-β-карболин N-оксиди алкалоидлари бу ўсимликдан биринчи марта ажратиб олинди. Комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрамин ва N-аллилизонитраминлар табиий манбалардан биринчи марта ажратиб олинган алкалоидлардир ва буларнинг кимёвий тузилиши исботланган.

1-Жадвал

Шобер оқчангалидан ажратиб олинган алкалоидлар

№	алкалоидларнинг номи	с.х., °C	кимёвий таркиб	молекуляр масса	[α] _D
1	N-аллилизонитрамин*	257-258	C ₂₃ H ₂₉ N ₃	347	±0
2	N-метилнитрамин*	263-264	C ₂₁ H ₂₇ N ₃	321	±0
3	Дигидронитрамин	285-286	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	310	±0
4	Нитрамин	280-281	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O	308	±0
5	Нитрамин	256-257	C ₂₀ H ₂₅ N ₃	307	±0
6	Изонитрамин	208-209	C ₂₀ H ₂₅ N ₃	307	±0
7	Нитрамин	Аморф	C ₂₀ H ₂₃ N ₃	305	±0
8	Шоберидин	205-206	C ₂₀ H ₂₁ N ₃	303	±0
9	Изошоберидин	245-246	C ₂₀ H ₂₁ N ₃	303	±0
10	Ацетилкомавин*	162-163	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	282	
11	Нитрароксин	220-221	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	264	±0
12	Нитраамин N-оксид	251-252	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	264	±0
13	Нитраамин	85-86	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	248	±0
14	Тетраметилентетрагидро-β-карболин N-оксид	213-214	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O	242	±0
15	Комавин*	131-132	C ₁₆ H ₂₀ N ₂	240	
16	Шоберин	61-62	C ₁₅ H ₂₆ N ₂	234	±0
17	Дегидрошоберин	Мой	C ₁₅ H ₂₄ N ₂	232	±0
18	Тетраметилентетрагидро-β-карболин	148-149	C ₁₅ H ₁₈ N ₂	226	83°
19	dl-вазицинон	211-212	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂	202	±0
20	Дезоксивазицинон	110-111	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	186	
21	Дезоксипеганин	86-87	C ₁₁ H ₁₂ N ₂	172	
22	Триптамин	116-117	C ₁₀ H ₁₂ N ₂	160	

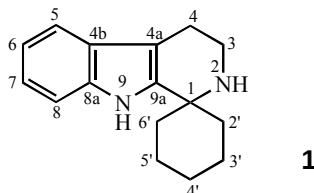
Эслатма: *- янги алкалоидлар

Комавин тузилиши.

Комавин (1) $C_{16}H_{20}N_2$ таркиб, 131-132 $^{\circ}C$ (гексан) суюқланиш ҳароратига эга, оптик нофаол бирикмадир.

УБ-спектри этанолда олинган бўлиб, 225; 282; 291 (елка) нм да намоён бўладиган учта максимум комавинни ўз таркибида тетрагидро-β-карболин хромофор гуруҳи сақлаган бирикмаларга тегишлилигини кўрсатади.

ИҚ-спектрда о-диалмашган бензол ҳалқа (747 cm^{-1}), алмашган индол ядроси (1441, 1464 cm^{-1}), тўйинган C-H боғлар (2841, 2921 cm^{-1}), ароматик



ядро C-H боғлари (3050 cm^{-1}) ва актив водород N-H тебранишлари (3396 cm^{-1}) намоён бўлади.

Масс-спектрида молекуляр ион M^+ 240 га, максимал интенсивликка эга ион m/z 197 га эгадир. Ионларнинг фрагментланиши β-карболин ҳосилалариники каби содир бўлади.

1H ЯМР-спектрида 1.3-1.8 миллион улушда (м.у.) намоён бўладиган резонанс интенсивлиги ўн протон бирликка тенг мультиплет кўринишида бўлиб, тўйинган ҳалқа метилен протонларига тегишлидир. 2.62 ва 3.06 м.у.га эга икки икки протонли триплет комавин молекуласидаги $Ar-CH_2-CH_2-N<$ фрагментидаги ёнма-ён жойлашган метилен протонлари резонансидир. Бу фрагментнинг конформацион ҳаракатчанлиги ҳисобига, метилен протонларининг спин-спин таъсир константаси (ССТК) ўртача қиймат $J=6.0$ Гц га тенг бўлади. Электрон жуфтига эга азот атоми билан тўғридан-тўғри боғланган C-3 атоми протонлари 3.06 м.у.да, C-4 протонлари эса 2.62 м.у.да резонансга учрайди. Ароматик протонлар 7-7.5 м.у.да резонанс беради.

Бензол ҳалқасидаги бир-бирига эквивалент C-6 ва C-7 протонларининг резонанси 7.08 м.у.да икки протон бирликдаги мультиплет кўринишида намоён бўлади. 7.18 м.у. даги бир протонли мультиплет C-8 протони резонансидир. Ароматик C-N протонлари ичида C-5 протони энг кучсиз майдонда резонанс беради. Унга тегишли бўлган мультиплет 7.42 м.у.да намоён бўлади. Тўйинган иккиламчи азот атоми протони резонанси тўйинган ҳалқа метилен протонлари резонанси соҳасида намоён бўлганлиги учун уни аниқлаш мумкин эмас.

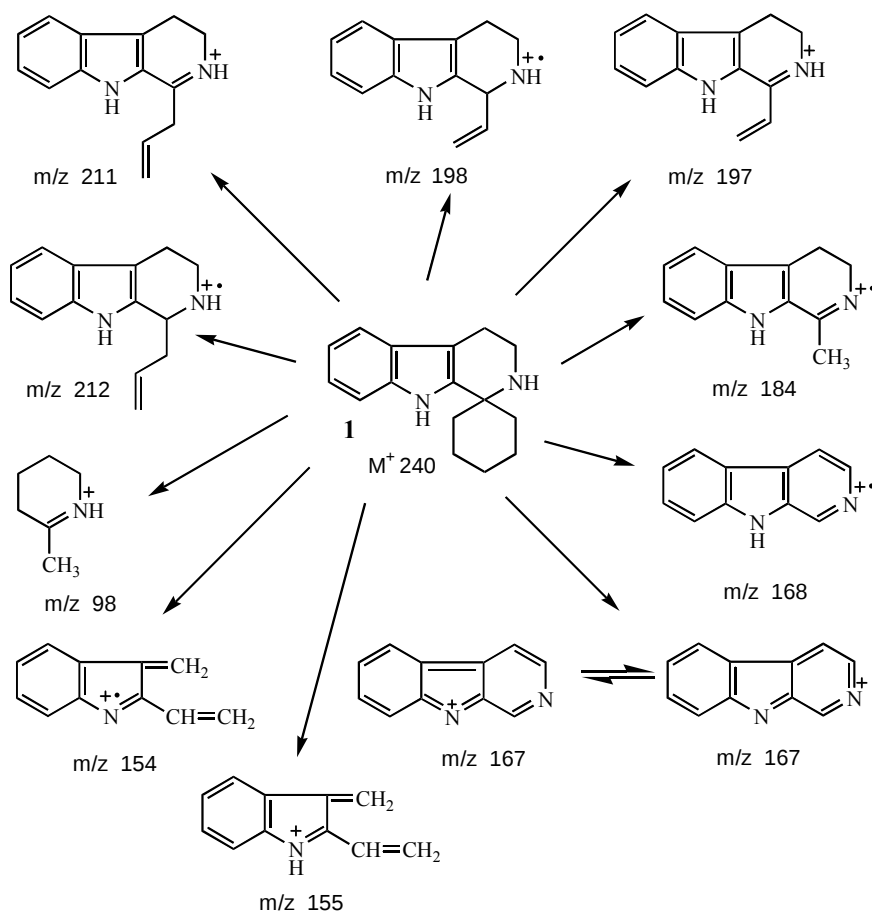
Комавин тузилишини аниқлаш учун унинг ^{13}C ЯМР-спектри ўрганилди. δ 52.3 даги резонанс sp^3 - гибридланган тўртламчи углерод атомига тегишлидир. C-1 атоми протонга эга бўлмаганлиги учун 1J CH қийматга эга эмас, 2J CH ва 3J CH қийматларини катталиги уни электронга бой метилен гуруҳлари билан боғланганлигини кўрсатиб, C-1 атомининг спироатомлигидан далолат беради. Шунинг билан C-1 ни бошқа тўйинган ҳалқа углерод атомларига нисбатан кучсиз майдонда резонансга учраши уни

бир томондан sp^2 , икки томондан sp^3 -гибридланган углерод атомлар билан, тўртинчи томондан эса электронга бой иккиламчи азот атоми билан боғланганлигини кўрсатади. Комавин молекуласида пиперидин ва циклогексан ҳалқалари бир-бири билан C-1 спироатоми билан боғланган бўладилар. δ 39.2 даги резонанс иккиламчи аминогуруҳ билан боғланган C-3 атомига тегишлидир. Ароматик индол ҳалқа билан боғланган C-4 атомнинг резонанси δ 29.1 да намоён бўлади. C-4a ва C-4b атомлари тегишли равишда δ 108.1 ва 135.4 да резонанс берадилар. Бу атомларга тегишли 1J CН қийматларини йўқлиги ҳам буни тасдиқлайди. Индол ҳалқасидаги азот атоми билан боғланган C-8a ва C-9a атомларининг резонанси δ 141.2 ва 127.6 да намоён бўлади. Қолган ароматик углерод атомлари δ 110.7-121.5 оралиғида резонансга учрайдилар. Протонга бой тўйинган ҳалқа углерод атомлари кучли майдонда резонанс намоён қиладилар. Бир-бирига эквивалент C-2^I ва C-6^I атомларнинг резонанси δ 36.7 да; C-3^I ва C-5^I ларники эса δ 21.4 да намоён бўлади. δ 25.8 даги резонанс C-4^I га тегишлидир.

Юқорида таъкидлаб ўтилган маълумотлар комавин молекуласида индол ҳалқаси билан туташ ҳолатда бўлган *N.schoberi* L. дан ажратиб олинган нитрамин, нитрароксин ва нитрабирин асослари таркибида азаспиро[5.5] ундекан ядроси борлигини кўрсатади. Фақат улардан фарқли равишда комавин таркибида 1-азаспиро [5.5]ундекан ядроси бўлади. Комавин учун қуйидаги тузилиш (1) берилди.

Комавиннинг масс-спектрометрик фрагментланиши ҳам унинг тузилишини тасдиқлайди(1-чизма). Молекуляр ион ўртача интенсивликка эга бўлади. Молекула таркибидаги тўйинган ҳалқанинг парчаланиши натижасида биринчи навбатда m/z 211 ва m/z 212 массали ионлар ҳосил бўладилар. M/z 198, m/z 197 ва m/z 168 ионлар мавжудлиги комавин ўз таркибида β -карболин ҳалқасини тутган эканлигини кўрсатади.

Таркибида 1-азаспиро[5.5]ундекан бирлигини тутган алкалоидлар табиий манбалардан илгари ҳам ажратиб олингандир. *Dendrobates histrionicus* қурбақаларининг захарли терисидан ажратиб олинган гистрионикотоксин тури алкалоидлари ҳам ўз таркибида аллен ва ацетилен ўринбосарларига эга шундай бирликни тутадилар. Худди шундай бирлик сўнгги йилларда катта қизиқиш уйғотган проапорфин-триптамин димер алкалоидлари, хусусан ремеридин таркибида мавжуддир. Бироқ юқорида таъкидлаб ўтилган алкалоидларда 1-азаспиро[5.5]ундекан бирлик бўлганлиги билан умуман бошқа алкалоидлар синфига тегишлидир. Комавинда эса индол ва 1-азаспиро[5.5]ундекан ҳалқалари ўзаро тутшиб ўзига хос тузилишни ҳосил қиладилар.



1-Чизма. Комавиннинг масс-спектрометрик фрагментланиши

Комавинни тузилишини тўлиқ тасдиқлаш учун Пикте-Шпенглер усули билан биоген амин триптаминни циклогексанон билан таъсири натижасида комавин ҳосил қилинди. Олинган бирикма аралашма намунасини суюқланиш ҳарорати, ЮҚХ ҳамда спектрал кўрсаткичларга асосланган ҳолда, комавин қиёсланди ва айнан бир хил эканлиги аниқланди. Комавин молекуласини ўз таркибида сақловчи бирикма адабиётда ёритилган, аммо ўсимликдан биринчи марта ажратиб олинди. Шундай қилиб, комавин 2.3.4.9.-тетрагидроспиро[циклогексан 1¹,1-β-карболин] тузилишига (1) эга.

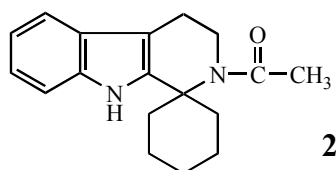
Ацетилкомавин тузилиши.

Ацетилкомавин (2) C₁₈H₂₂N₂O таркиб, 162-163⁰С (изопропанол) суюқланиш ҳароратига эга, оптик нофаол бирикмадир.

УБ-спектрида намоён бўладиган 225, 282, 291(елка) нм даги учта максимум тетрагидро-β-карболин хромофор гуруҳи учун хусусиятлидир.

ИҚ-спектрида о-диалмашган бензол ҳалқа (742 см⁻¹), алмашган индол ядроси (1452, 1465 см⁻¹), карбонил гуруҳи (1641 см⁻¹) тўйинган С-Н боғлар (2853, 2927 см⁻¹), ароматик С-Н боғлар (3057 см⁻¹) ва актив водород (N-H) тебранишлари (3287 см⁻¹) намоён бўлади.

Масс-спектрида молекуляр ион M^+ 282 га эга бўлиб, m/z 197 ион максимал интенсивликни намоён қилади.

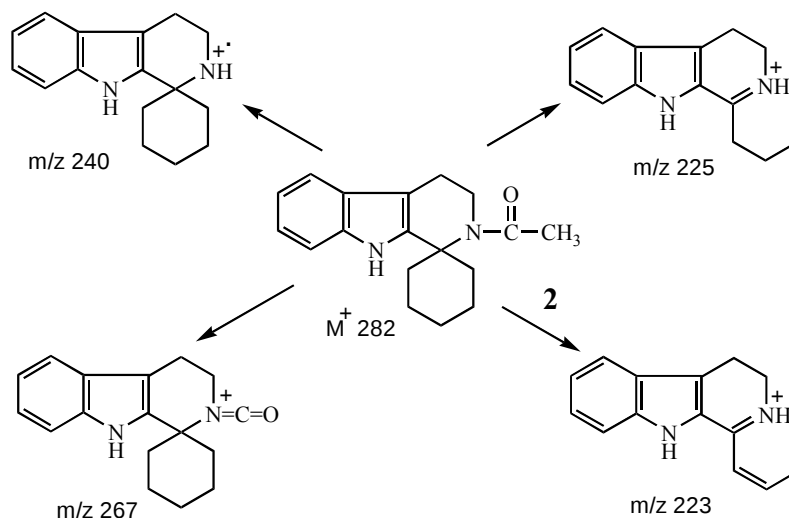


^1H ЯМР-спектрида саккиз протон бирликка эга сигнал 1.3-1.8 м.у.да мультиплет тўйинган ҳалқа метилен протонларига тегишлидир. Комавинда худди шу соҳадаги резонанс 10 протон бирликка эга эди. Икки протоннинг резонанси парамагнит силжиш натижасида 2.85 - 3.12 м.у.да мультиплет кўринишида намоён бўлади. Қўшни метилен гуруҳлари протонларининг резонанси ацетил гуруҳи таъсирида кучсиз майдонга силжиб, икки триплет кўринишида 2.77 ва 3.72 м.у.да ($J=6.0$ Гц) намоён бўлади. Ароматик протонлар 7-7.5 м.у. да мультиплет кўринишида резонанс беради. Индол N-H сигнали комавинниқига нисбатан кучсиз майдонга силжиб, 8.26 м.у. да кенгайган синглет тарзида резонанс беради. Бу N-ацетил гуруҳни таъсири натижасида рўй беради. Ацетил гуруҳдаги метил протонларининг резонанси δ 2.21 да синглет тарзида намоён бўлади.

Ацетилкомавин тузилишини тўлиқ тасдиқлаш учун уни ^{13}C ЯМР-спектри ўрганиб чиқилди (1-жадвал). Комавин билан солиштирилганда энг асосий фарқ бу C-1 спироатомини резонансини намоён бўлишидир. Ацетилкомавин таркибидаги спироатом δ 60.7 да резонанс бериб, комавинга нисбатан кимёвий силжиш қиймати 8.4 м.у. га ортиқдир. Тўртламчи sp^3 -гибридланган углерод атоми билан боғланган азот атоми ацил гуруҳига эга бўлганлигидан кимёвий силжиш қиймати кучсиз майдонга силжийди. Ацетил гуруҳни ҳисобига C-3 атомини қиймати 4.6 м.у. га ортади. Тўйинган углерод атомларининг кимёвий силжиш қийматлари ҳам комавинга нисбатан юқори қийматга эга бўлади. Ацетилкомавин ва комавин спектрларидаги асосий фарқ бу ацетилкомавин спектрида қўшимча тарзда δ 26.1 ва δ 171.9 даги резонанс сигналларининг мавжудлигидир. Ацетил гуруҳининг метил углероди резонанси δ 26.1 да резонанс беради. Энг кучсиз майдонда δ 171.9 да намоён бўладиган резонанс карбонил гуруҳ углеродига тегишлидир. Юқоридаги келтирилган маълумотларга асосланиб ацетилкомавин учун (2) тузилиш берилди. Ацетилкомавиннинг масс-спектрометрик фрагментланиши ҳам уни тузилишини тасдиқлайди (2-чизма).

Молекуляр ион ўз таркибидан метил гуруҳини йўқотиши натижасида m/z 267 ион ҳосил бўлади. Ацетил гуруҳни ажралиши ҳисобига m/z 240 ва m/z 239 ионлар ҳосил бўлади. Юқори интенсивликка эга m/z 225 ва m/z 223 ионлари спироатомли тўйинган ҳалқани парчаланишини дастлабки

босқичида ҳосил бўладилар. Барча индол алкалоидлари каби ацетилкомавин парчаланишида ҳам m/z 144 ион ҳосил бўлади.



2-Чизма. Ацетилкомавиннинг масс-спектрометрик фрагментланишини асосий йўналиши

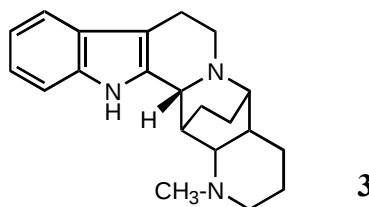
Ацетилкомавин тузилишини тўлиқ тасдиқлаш учун комавин ва сирка ангидридни таъсири натижасида ацетилкомавин ҳосил қилинди. Олинган бирикмани аралашма намунасини суюқланиш ҳарорати, ЮҚХ ҳамда спектрал кўрсаткичлар бўйича ацетилкомавинга қиёсланди ва айнан бир хил эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, ацетилкомавин 2-ацетил-2.3.4.9-тетрагидроспиро [циклогексан-1¹, 1-β-карболин] тузилишига (2) эга.

N-метилнитрарин тузилиши.

N-метилнитрарин (3) $C_{21}H_{27}N_3$ таркиб, 263-264⁰С (спирт) суюқланиш ҳароратига эга, оптик нофаол бирикмадир.

Этанолда олинган УБ-спектрида 220, 266-272, 280, 288 нмда намоён



бўладиган тўртта максимум оралатма боғланишга эга индол ҳалқаси учун хусусиятлидир.

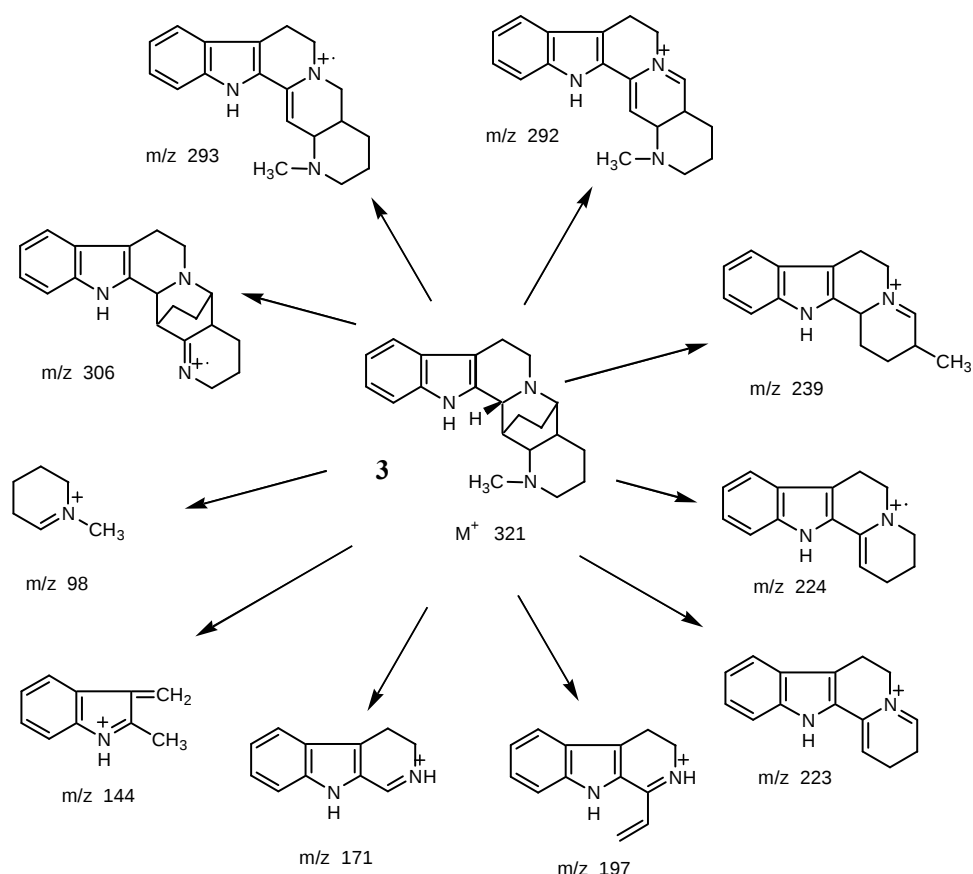
ИҚ-спектрида О-диалмашган бензол ҳалқаси (746 cm^{-1}), алмашган индол ядроси (1451, 1473 cm^{-1}), тўйинган СН-боғлар (2855, 2949 cm^{-1}), ароматик СН-боғлар (3028 cm^{-1}) намоён бўлади. 1300-1400 cm^{-1} оралиғида

метилен гуруҳлари учун хусусиятли ютилиш чизиклари кузатилади. Масс-спектрида молекуляр ион M^+ 321 га тенг бўлиб, m/z 144 иони максимал интенсивликка эгадир.

1H ЯМР-спектрида ароматик протонларнинг резонанси 7.13 ва 7.45 м.у.да мультиплет тарзида намоён бўлади. Н-3 ва Н-15 протонларининг резонанси 4.76 ва 4.48 м.у.да мультиплет кўринишида бўлади. Бу протонлар резонансини нитраринга солиштирадиган бўлсак, Н-3 протони кучли, Н-15 кучсиз майдонда намоён бўлади. Бу Н-16 азот атомини ўринбосар билан боғланганлигини кўрсатади. Хақиқатда ҳам спектрдаги 2.32 м.у. даги уч протон бирликдаги резонанс метил гуруҳига тегишлидир. Метил гуруҳи иккиламчи амина гуруҳдаги азот билан боғланганлиги учун спектрда гексагидропиридин N-H протони резонанси намоён бўлмайди. Ўз навбатида индол N-H протони резонанси ароматик протонлар соҳасида намоён бўлганлиги учун уни аниқлаш мумкин эмас. Қолган резонанслар тўйинган C-H протонларига тегишлидир. N-метилнитрарин учун қуйидаги тузилиш(3) берилди.

N-метилнитрариннинг масс-спектрометрик фрагментланишини кўриб чиқамиз (3-чизма). Молекула таркибидан метил гуруҳини ажралиши натижасида m/z 306 ион ҳосил бўлади. Диметилен кўприкчани ажралиши ҳисобига m/z 293 ва m/z 292 ионлар ҳосил бўлади. N-метилнитрарин масс-спектрида нитрарин учун хусусиятли бўлган m/z 278 иони ҳосил бўлмайди. Аммо бошқа m/z 239, m/z 224 ва m/z 223 ионлар N-метилгексагидропиридин ҳалқасини аста-секин парчаланишини кўрсатиб берадилар. Юқорида айтилган гуруҳни тўлиқ ажралиши натижасида индоло[2.3-а] хинолизидин ядросига эга тетраҳалқали фрагмент ҳосил бўлади. Юқори интенсивликка эга m/z 98 иони эса N-метилгексагидропиридинга тегишлидир. Фрагментланишни хинолизидин ҳосилалари учун хусусиятли бўлган йўналишда дастлабки молекуладан декагидрохинолин фрагментини ажралиши ҳисобига амалга ошади. Бунинг натижасида β -карболин ядросига эга m/z 197 ва m/z 171 ионлар ҳосил бўлади. Максимал интенсивликка эга m/z 144 ион эса тетрагидро- β -карболин ядросини сақлаган бирикмалар учун хусусиятлидир. N-метилнитраринни тузилишини тўлиқ тасдиқлаш учун нитрарин ва метил йодидни таъсири натижасида N-метилнитрарин олинди. Олинган бирикма аралашма намунасини суюқланиш ҳарорати, ЮҚХ ва спектрал кўрсаткичлар бўйича N-метилнитраринга қиёсланди ва айнан бир хил эканлиги аниқланди.

Юқорида келтирилган маълумотларга асосланган ҳолда N-метилнитрарин учун 16-метилгексагидропиридо/2.3:1.4/1.2.3.4.6.7.12.12b-октагидроиндоло/2.3-а/ хинолизин тузилиши (3) тасдиқланди.

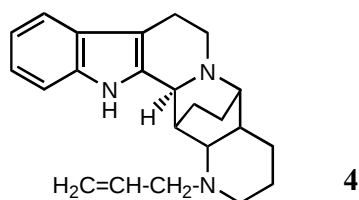


3-Чизма. N-метилнитратиннинг масс-спектрометрик фрагментланиши N-аллилизонитратин тузилиши.

N-аллилизонитратин (4) C₂₃H₂₉N₃ таркиб, 257-258⁰C (этанол) суюқланиш ҳароратига эга, оптик нофаол бирикмадир.

Этанолда олинган УБ-спектрида 223, 266-271, 280, 289 (елка) нм да намоён бўладиган тўртта максимум оралатма боғланишга эга эмас индол хромофор гуруҳи учун хусусиятлидир.

ИҚ-спектрида О-диалмашган бензол ҳалқа (754 см⁻¹), алмашган индол ҳалқа (1443, 1468 см⁻¹), қўшбоғни тебранишлари (1641 см⁻¹), тўйинган С-Н боғлар (2863, 2934 см⁻¹), ароматик С-Н боғлар тебранишлари (3045 см⁻¹) намоён бўлади.



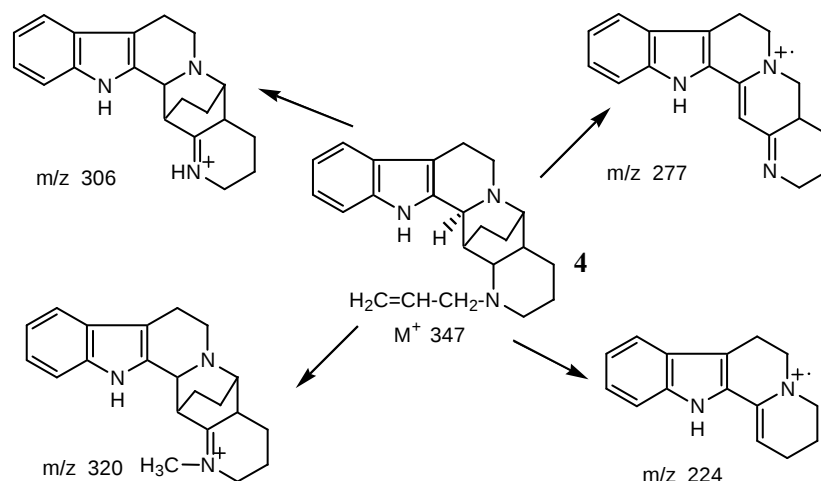
Масс-спектрида молекуляр ион M⁺347, максимал интенсивликка ион m/z 224 га эгадир.

¹H ЯМР-спектрида ароматик протонларнинг резонанси 7.11 ва 7.42 м.у.да мультиплет тарзида намоён бўлади. Н-3 протони δ 4.68 да кенгайган

синглет тарзида намоён бўлади. Шу протоннинг резонансини нитрарин ва изонитрарин билан солиштирадиган бўлсак, нитраринда 4.82 да дублет, изонитраринда эса 5 м.у.да синглет тарзида намоён бўлади. N-аллилизонитраринда Н-3 протони резонанси кучли майдонга силжиш N-аллил гуруҳи таъсирида амалга ошади. Н-15 протонининг резонанси δ 4.38 да мультиплет тарзида намоён бўлиб, нитрариндаги худди шундай протонга нисбатан кучсиз майдонда намоён бўлади. 5.86 м.у.даги бир протон интенсивликка эга мультиплет sp^2 -гибридланган углерод атомига эга метин гуруҳига тегишлидир. Тўйинмаган CH_2 гуруҳини резонанси 5.24 м.у.да икки протон интенсивликда намоён бўлади. Бу резонанс сигналлар молекула таркибида аллил гуруҳи борлигини кўрсатади. Энг аҳамиятлиси шундаки аллил гуруҳи учун тегишли резонанс сигналлари одатда нитрарин тури алкалоидлар учун резонанси намоён бўлмайдиган 5-6 м.у. соҳасида намоён бўлади. N-аллилизонитрарин учун тузилиш (4) берилди.

N-аллилизонитраринни тузилишини масс-спектрометрик фрагментланиши ҳам тасдиқлайди (4-чизма).

Молекуляр ион M^+ 347 таркибидан $H_2C=CH-$ фрагментини ажралиши натижасида m/z 320 ион ҳосил бўлади. Аллил гуруҳини тўлиқ ажралиши натижасида m/z 306 ион ҳосил бўлади. Аллил гуруҳи ва диметилен гуруҳчани ажралиши натижасида m/z 277 ион ҳосил бўлади. Бу ион ва m/z 224 иони N-аллилизонитраринни нитрарин тури алкалоидларига тегишли эканлигини кўрсатди. M/z 168 ион ўз таркибида β -карболин системасини тутган бирикмалар учун хусусиятлидир.



4-Чизма. N-аллилизонитрариннинг масс-спектрометрик фрагментланишини асосий йўналиши

N-аллилизонитраринни тузилишини тўлиқ тасдиқлаш учун нитрарин ва аллил бромидни таъсири натижасида N-аллилизонитрарин олинди. Олинган бирикма аралашма намунасини суюкланиш ҳарорати, ЮҚХ ва спектрал кўрсаткичларга асосланган ҳолда N-аллилизонитраринга қиёсланди ва айнан

бир хил эканлиги аниқланди. Юқорида келтирилган маълумотларга асосланган холда N-аллилизонитрарин учун 3-эпи-16-аллилгексагидропиридо /2.3:1.4/1.2.3.4.6.7.12.12.b-октагидроиндоло/2.3-а/хинолизин (4) тузилиши тасдиқланди.

Диссертациянинг “**Nitraria schoberi L. ўсимлиги алкалоидларини ажратиб олиш тадқиқотлари**” деб номланган учинчи бобида оқчангал ўсимлигини экстракцияси ва алкалоидлар йиғиндисини бўлиш тадқиқотлари натижалари келтирилган.

Шобер оқчангали ўсимлигини ер устки қисмини хлороформли экстракцияси натижасида ажратиб олинган алкалоидлар йиғиндисига ишлов бериш натижасида нофенол қисми ажратиб олинди. Нофенол қисм бензол ва хлороформ қисмларидан иборат. Асослар йиғиндисини бензол қисмини колонкали хроматографик усул орқали бўлиш натижасида илгари ажратиб олинган 13 алкалоид билан бир қаторда янги алкалоидлар комавин ва ацетилкомавин ажратиб олинди. Асослар йиғиндисини хлороформ қисми ацетонда эрувчан ва ацетонда эримайдиган қисмга ажратилди. Асослар йиғиндисини хлороформ қисми ацетонда эримайдиган қисмини колонкали хроматографик усул орқали бўлиш натижасида илгари ажратиб олинган 4 алкалоид ажратиб олинди. Асослар йиғиндисини хлороформ қисми ацетонда эрийдиган қисмини колонкали хроматографик усул орқали бўлиш натижасида илгари ажратиб олинган 4 алкалоид ҳамда янги алкалоидлар N-метилнитрарин ва N-алилизонитраринлар ажратиб олинди. Янги алкалоидларни УБ-, ИҚ-, ¹H ЯМР-, ¹³C ЯМР- ва масс-спектрлари олинди ва таҳлил қилинди. Янги ажратиб олинган алкалоидларни тузилишини тўлиқ исботлаш учун уларни кимёвий синтези амалга оширилди. Ажратиб олинган алкалоидлар билан солиштириш натижасида уларнинг тузилиши тўлиқ тасдиқланди.

ХУЛОСАЛАР

Шобер оқчангалини янги алкалоидлари мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўзбекистонда ватан топган *Nitraria schoberi L.* ўсимлигининг ер устки қисми алкалоидларини тадқиқ этиш натижасида уни янги алкалоид сақловчи перспектив манба сифатида тавсиф этилди.

2. Текширилган ўсимликдан жаъми 22 та алкалоидлар олинди, жумладан, комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин ва N-аллилизонитраринларни тузилиши ва хоссаларини аниқлаш услубиёти ишлаб чиқилди ва тавсия этилди.

3. Ажратиб олинган 1-азаспиро[5.5]ундекан ядросига эга янги алкалоидларнинг комавин - 2.3.4.9-тетрагидроспиро[циклогексан-1¹,1-β-

карболин], ацетилкомарин - 2-ацетил-2.3.4.9-тетрагидроспиро[циклогексан-1',1-β-карболин] тузилишига эга эканлиги исботланди.

4. Ажратиб олинган 14.21-этанол-16-азаиохимбан ядросига эга янги алкалоидларнинг N-метилнитратин - 16-метилгексагидропиридо-/2.3:1.4/-1.2.3.4.6.7.12.12b-октагидроиндол-2.3-а/хинолизин, N-аллилизонитратин - 3-эпи-16-аллилгексагидропиридо-/2.3:1.4/-1.2.3.4.6.7.12.12b-октагидроиндол - /2.3-а/ хинолизин тузилишига эга эканлиги исботланди.

5. Комарин ва ацетилкомарин асослари таркибида битта спироатомга эга β-карболин алкалоидларни биринчи вакиллари, N-метилнитратин ва N-аллилизонитратинлар эса *Nitraria schoberi* L.дан ажратиб олинган нитратин тури алкалоидларни N₁₆-хосилаларини дастлабки вакиллари.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.27.06.2017. К.05.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ФЕРГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ**

ФЕРГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАЗАРОВ ОТАБЕК МАМАДАЛИЕВИЧ

НОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ СЕЛИТРЯНКИ ШОБЕРА

02.00.10 - Биоорганическая химия

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

Фергана - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей ей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.4.PhD/K81

Диссертация выполнена в Ферганском государственном университете.

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

Научный руководитель	Ибрагимов Алиджан Аминович доктор химических наук, профессор
Официальные оппоненты	Арипова Салимахон Фазиловна доктор химических наук, профессор
	Исаев Юсуп Тожимаматович кандидат химических наук
Ведущая организация	Наманганский государственный институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Научного совета PhD.27.06.2017.K.05.01 при Ферганском государственном университете (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел.(99873) 244-44-02, факс: (99873) 244-44-91).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ферганского государственного университета (регистрационный номер № _____). (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел:(99873)244-44-02, факс: (99873) 244-44-91, e-mail: alijon.ibragimov.48@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки ___ от _____ 2018 года).

В.У.Хужаев
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.х.н.

Ш.А.Мамажонов
Ученый секретарь научного совета
по присуждению ученых степеней, к.п.н., доцент

И.А.Абдугафуров
Председатель научного семинара при научном
Совете по присуждению ученых степеней, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Лекарственные средства, разработанные на основе растений, имеют важное значение для обеспечения здоровья населения мира. На Земном шаре описано более 320000 видов растений, из которых только 21000 используются в медицине. Это указывает на необходимость создания новых лекарственных препаратов на основе растительного сырья. Растения рода *Nitraria* L. богаты биологически активными веществами и используются в народной медицине для понижения высокого кровяного давления, лечения нарушений менструального цикла, инфильтратов в суставах и гастроэнтерита. Одной из наиболее важных проблем является выделение физиологически активных веществ из растений данного рода, синтез новых производных и создание новых эффективных лекарственных средств для медицины.

Во всем мире большое внимание уделяется исследованиям по изучению фармакологически перспективного растительного сырья, содержащего новые биологически активные вещества. В результате изучения растений рода *Nitraria* выделены алкалоиды, флавоноиды, флавонолы, антоцианины, стерины, монотерпены, лигнаны, природные фенолы и другие природные соединения. Алкалоиды *Nitraria* обладают спазмолитическим, гипотензивным, седативным эффектом и антиаритмической активностью. Изучение химического состава растений рода *Nitraria*, выделение алкалоидов из этих растений, исследование химической структуры и свойств имеют большое научное и практическое значение.

В нашей стране ведутся широкомасштабные меры по обеспечению населения местными природными лекарственными средствами. Определены задачи² «...организации научно-исследовательских работ по дальнейшему внедрению инновационных технологий в производство лекарственных средств и разработка предложений по производству лекарственных средств на основе местного сырья». Исходя из этих задач важное значение имеет осуществление научно-исследовательских работ по изучению растительного сырья, относящегося в том числе к роду *Nitraria*, выделение алкалоидов, обнаружение соединений, которые показывают высокую физиологическую активность, и получение на их основе высокоэффективных лекарственных средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в Указе Президента Республики Узбекистан за № УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью», и других нормативно-правовых документах,

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 ноября 2017 года УП-5229 «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью».

принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VII. «Теоретические основы химии и химической технологии, нанотехнологии» и VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Химическим изучением алкалоидов растений рода *Nitraria* семейства *Zygophyllaceae*, определением фармакологических свойств и созданием на их основе новых эффективных лекарственных средств занимались такие ведущие зарубежные ученые, как Н.-Ph.Husson, J.-Ch.Qurion, M.Y.Shen, J.A.Zuanazzu, C.Kan, H. A.Aisa, M. Bakria, L.Ustunes, A.Ozer, G.M.Laekman, J.A.Duan, I.D.Williams, C.T. Che, E. Gravel., E. Poupon, R.Hocquemiller, M.I.Wanner, G.I.Coomen и др. Они занимались анализом и синтезом алкалоидов растений рода *Nitraria*.

В нашей республике в развитие данного направления внесли свой вклад такие ученые, как С.Ю.Юнусов, С.Х.Маех, А.А.Ибрагимов, Т.С.Туляганов, Н.Ю.Новгородова, З.Османов и др. Алкалоидоносность растений рода *Nitraria* была установлена узбекскими учёными, а химическое исследование этих растений началось в шестидесятые годы XX-века. За это время исследованы широко распространённые в Центральной Азии три вида данного рода: *N.schoberi* L., *N.komarovii* Iljin et Lava и *N.sibirica* Pall. Выделенные алкалоиды по химическому строению делятся на несколько типов. Соединения, которые содержат в своём составе ядра 2-азаспирио [5.5]ундекана; 14.21-этан-16-азаихомбана; индоло[2,1-ij]хинолино[4,5-bc]-1,5-нафтиридина и 1-(хинолинил)-β-карбонила были признаны в качестве алкалоидов новых типов. В результате проводимых исследований узбекские ученые заняли ведущее место в изучении химии алкалоидов *Nitraria*.

Однако, данные вышеприведенных исследований позволяют предполагать возможность получения новой информации по изучению алкалоидного состава растения *N.schoberi* L., установлению их строения и фармакологических свойств. Вследствие этого, выделение алкалоидов из *N.schoberi* L., их идентификация, изучение строения и свойств имеет важное научно-практическое значение.

Связь исследования с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертационная работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ферганского государственного университета 5Ф 2.29.«Химическое исследование растений Ферганы и разработка на их основе эффективных лекарств» (1992-1999 гг.) и а также в рамках научно-исследовательского проекта Института химии растительных веществ АН РУз ФА-ФЗ-Т147 «Химия алкалоидов растений, потенциальных источников перспективных лекарственных средств» (2007-2011).

Целью исследования является изучение алкалоидного состава растения *N. schoberi* L., выделение алкалоидов, определение структуры новых алкалоидов, выполнение реакций химической корреляции и синтеза.

Задачи исследования:

экстракция и фракционирование надземной части растения *N.schoberi* L.;

выделение индивидуальных алкалоидов из различных фракций колоночной хроматографией и другими методами;

идентификация известных веществ и выделение новых веществ;

установление химического строения полученных веществ и изучение их свойств химическими и физико-химическими методами;

осуществление химических превращений выделенных новых алкалоидов и синтетическая корреляция с известными веществами.

Объектом исследования является растение *N.schoberi* L. относящееся к семейству *Zygophyllaceae*.

Предметом исследования являются спиропиперидиновые, индольные и другие алкалоиды, их химическое строение, изучение их химических и физико-химических свойств.

Методы исследования. В ходе исследования использованы методы экстракции, хроматографии, кристаллизации, а также физические методы: масс-спектрометрия, УФ, ИК, ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР спектроскопия.

Научная новизна заключается в следующем:

выделено из растения *N.schoberi* L. всего 22 алкалоидов в индивидуальном виде;

выделены из растения *N.schoberi* L. 4 новых алкалоида (комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин и N-аллилизонитрарин), доказано их строение;

идентифицировано 18 алкалоидов выделенных из *N.schoberi* L. (10 из выделенных веществ относятся к индольным, 3 – к спиропиперидиновым, 2 – к хинолизидиновым и 3 – к хиназолиновым алкалоидам;

синтезированы алкалоиды комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин и N-аллилизонитрарин.

Практические результаты исследований. В результате изучения химического состава растения *N.schoberi* L. было выделено 22 алкалоидов. Шесть из них впервые извлечены из этого растения. Впервые выделенные из растения хиназолиновые и хиназолоновые алкалоиды с точки зрения хемотаксономии обеспечивают практическую пользу при классификации растения.

Два из выделенных новых алкалоидов относятся к алкалоидам типа нитрарина, а два других - к β-карболиновым алкалоидам со спироатомом углерода, содержащих в своём составе ядро 1-азаспиро[5.5]ундекана. Спироалкалоиды, содержащие ядро 1-азаспиро[5.5]ундекана впервые выделены из растений рода *Nitraria*.

Достоверность результатов исследования обосновывается тем, что структура новых алкалоидов была доказана на основе данных полученных с

использованием современных физических методов анализа, как УФ-, ИК-, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия, частичным химическим синтезом, а также сравнительным анализом с опубликованными в литературе данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется результатами анализа алкалоидов растения *N.schoberi* L. произрастающего в Узбекистане, выделением 22 индивидуальных алкалоидов, изучением химических свойств четырёх новых алкалоидов, установлением их структуры, применением в научных и методических разработках данного профиля.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что растения рода *Nitraria* являются источником новых алкалоидов, содержащих в своём составе систему 1-азаспиро[5.5]ундекана и 14.21-этанол-16-азаioxимбана. Наличие в растении хиназолиновых и хиназолоновых алкалоидов показывает принадлежность растений рода *Nitraria* к семейству *Zygophyllaceae*.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов, полученных при изучении алкалоидов растения *N.schoberi* L.:

выделенные 10 алкалоидов использованы и включены в справочник «Natural Compounds Alkaloids, Plant Sources, Structure and Properties», изданном издательством «Springer» (www.springer.com) в США на английском языке в 2013 г. В результате создается возможность синтеза и выделения из растений новых алкалоидов подобного типа;

данные о химическом строении комавина, ацетилкомавина и других алкалоидов *Nitraria* использованы при издании учебного пособия «Биоорганическая химия» (Постановление № 4 Совета Центра образования от 31 марта 2016 года). В результате обеспечена возможность более детальной характеристики структуры и свойств алкалоидов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования были обсуждены на 2^х международных и 4^х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 4 научных статей, в том числе 3 статьи - в международных и 1- в местных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность, цель и задачи диссертации, а также характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснование достоверности полученных результатов, изложены теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Химический состав растений рода *Nitraria*, общие свойства и биогенез алкалоидов типа нитрарина**» изложены ботаническая характеристика и химический состав растений рода *Nitraria*, строение, биогенез и результаты исследования биологической активности алкалоидов типа нитрарина. В первом параграфе приведены общая характеристика видов растения, распространенных на земном шаре, ареалы распространения и ботаническая характеристика растений рода *Nitraria*. Показано детальное изучение фитохимического состава видов *N.komarovii*, *N.schoberi*, *N.sibirica*, *N.tangutorum*, *N.retusa* и *N.billiardieri*. Благодаря этим исследованиям выяснилось что, в зависимости от ареала распространения растения рода *Nitraria* богаты не только алкалоидами, но также и флавоноидами, антоцианинами и родственными веществами с разнообразным строением. Обсуждена структура алкалоидов, флавоноидов, антоцианинов и соединений других типов, выделенных из растений рода *Nitraria*. Во втором параграфе наряду со строением и свойствами алкалоидов типа нитрарина рассмотрены методы их синтеза. Приведены спектральные характеристики алкалоидов типа нитрарина. В третьем параграфе обсуждён биогенез алкалоидов типа нитрарина. Показана возможность осуществления двух направлений биогенеза алкалоидов типа нитрарина. В четвертом параграфе приведены данные о биологической активности и фармакологии главного алкалоида селитрянки Шобера нитрарина.

Во второй главе диссертации «**Анализ алкалоидов растения *Nitraria schoberi* L.**» приведена общая характеристика алкалоидов, выделенных из растения селитрянка Шобера и обсуждено строение новых алкалоидов. Все выделенные до настоящего времени из селитрянки Шобера алкалоиды классифицированы согласно их химическому строению. В результате проведенных исследований из надземной части *N.schoberi* L. выделили 22 индивидуальных алкалоидов, 4 из которых оказались новыми (таблица 1).

Алкалоиды дегидрошоберин, дезоксивазицинон, dl-вазицинон, дезоксипеганин, N-окись нирамина и N-окись тетраметилентетрагидро- β -карболина впервые выделены из этого растения. Комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин и N-аллилизонитрарин являются

впервые выделенными из природных источников алкалоидами, доказано их химическое строение.

Таблица 1.

Алкалоиды, выделенные из селтрынки Шобера.

№	Названия алкалоидов	Т.пл., °С	Химический состав	Молекулярная масса	$[\alpha]_D$
1	N-аллилизонитрарин*	257-258	$C_{23}H_{29}N_3$	347	± 0
2	N-метилнитрарин*	263-264	$C_{21}H_{27}N_3$	321	± 0
3	Дигидронитрараин	285-286	$C_{20}H_{26}N_2O$	310	± 0
4	Нитрараин	280-281	$C_{20}H_{24}N_2O$	308	± 0
5	Нитрарин	256-257	$C_{20}H_{25}N_3$	307	± 0
6	Изонитрарин	208-209	$C_{20}H_{25}N_3$	307	± 0
7	Нитрамин	аморф	$C_{20}H_{23}N_3$	305	± 0
8	Шоберидин	205-206	$C_{20}H_{21}N_3$	303	± 0
9	Изошоберидин	245-246	$C_{20}H_{21}N_3$	303	± 0
10	Ацетилкомавин*	162-163	$C_{18}H_{22}N_2O$	282	
11	Нитрароксин	220-221	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	264	± 0
12	Нитрарамина N-окись	251-252	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	264	± 0
13	Нитрарамин	85-86	$C_{15}H_{24}N_2O$	248	± 0
14	Тетраметилтетрагидро- β -карболина N-окись	213-214	$C_{15}H_{18}N_2O$	242	± 0
15	Комавин*	131-132	$C_{16}H_{20}N_2$	240	
16	Шоберин	61-62	$C_{15}H_{26}N_2$	234	± 0
17	Дегидрошоберин	масло	$C_{15}H_{24}N_2$	232	± 0
18	Тетраметилтетрагидро- β -карболин	148-149	$C_{15}H_{18}N_2$	226	$82,9^0$
19	dl-вазицинон	211-212	$C_{11}H_{10}N_2O_2$	202	± 0
20	Дезоксивазицинон	110-111	$C_{11}H_{10}N_2O$	186	
21	Дезоксипеганин	86-87	$C_{11}H_{12}N_2$	172	
22	Триптамин	116-117	$C_{10}H_{12}N_2$	160	

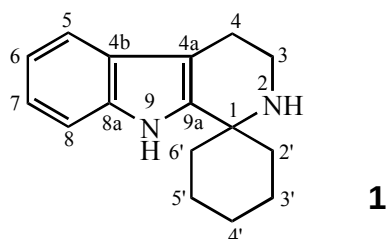
Примечение: *- новые алкалоиды

1. Строение комавина (1)

Соединение (1) состава $C_{16}H_{20}N_2$ с т.пл. 131-132 °С (гексан), оптически неактивное соединение.

В УФ-спектре (этанол) наблюдаются три максимума поглощения при 225, 282 и 291(пл) нм, характерные для хромофорной группы соединений ряда тетрагидро-β- карболина.

В ИК-спектре обнаружены полосы поглощения, характерные для одизамещенного бензольного кольца (747 см⁻¹), замещенного индольного ядра (1441, 1464 см⁻¹), насыщенных С-Н связей (2841, 2921 см⁻¹), С-Н связей ароматического ядра (3050 см⁻¹) и N-H колебаний активного водорода (3396 см⁻¹).



В масс-спектре имеется пик молекулярного иона M⁺240 и пик иона с максимальной интенсивностью при m/z 197. Фрагментация характерна для производных β- карболина.

В ¹H ЯМР-спектре в области резонанса метиленовых протонов насыщенного спиро-шестичленного цикла, в пределах 1.3-1.8 м.д. проявляется уширенный сигнал интенсивностью в 10 протонных единиц. При 2.62 и 3.06 м.д. проявляются два двухпротонных триплета от соседних метиленовых групп, протоны которых взаимно спин-спиново взаимодействуют с проявлением усредненных констант спин-спинового взаимодействия J=6.0 в силу конформационной подвижности соответствующего фрагмента в молекуле основания. Сигналы протонов атома С-3 непосредственно связанного с имеющим электронную пару атомом азота проявляется при 3.06 м.д., а протоны С-4 резонируют при 2.62 м.д.. Сигналы ароматических протонов наблюдаются в пределах 7-7.5 м.д. в виде сложной четырехспиновой системы. Эквивалентные протоны при С-6 и С-7 бензольного кольца резонируют при 7.08 м.д. в виде мультиплета двухпротонной интенсивности. Однопротонный мультиплет при 7.18 м.д. соответствует резонансу протона при С-8. Среди ароматических протонов протон при С-5 резонирует в наиболее слабом поле. Соответствующий сигнал этого протона наблюдается при 7.42 м.д. в виде мультиплета. Протон насыщенного вторичного атома резонирует в области резонанса метиленовых протонов насыщенного кольца. Вследствии этого резонанс протона идентифицировать невозможно.

Для установления строения комавина был изучен ¹³C ЯМР-спектр. Резонанс при δ 52.3 соответствует sp³-гибридизованному четвертичному атому углерода. Ввиду отсутствия протона при С-1 констатна спин-спинового взаимодействия ¹J_{CН} не наблюдается. Большие значения ²J_{CН} и ³J_{CН} указывают, на наличие связей атома С-1 с богатыми на электроны метиленовыми группами и на спироатомность атома С-1. Ввиду того что, С-

1 с одной стороны связан с sp^2 , с двух сторон sp^3 -гибридизованными атомами углерода и с четвёртой стороны с богатым на электроны вторичным атомом азота, он резонирует в относительно слабом поле, чем другие насыщенные атомы углерода. В молекуле комавина пиперидиновый и циклогексановые кольца соединены между собой спиратомом C-1.

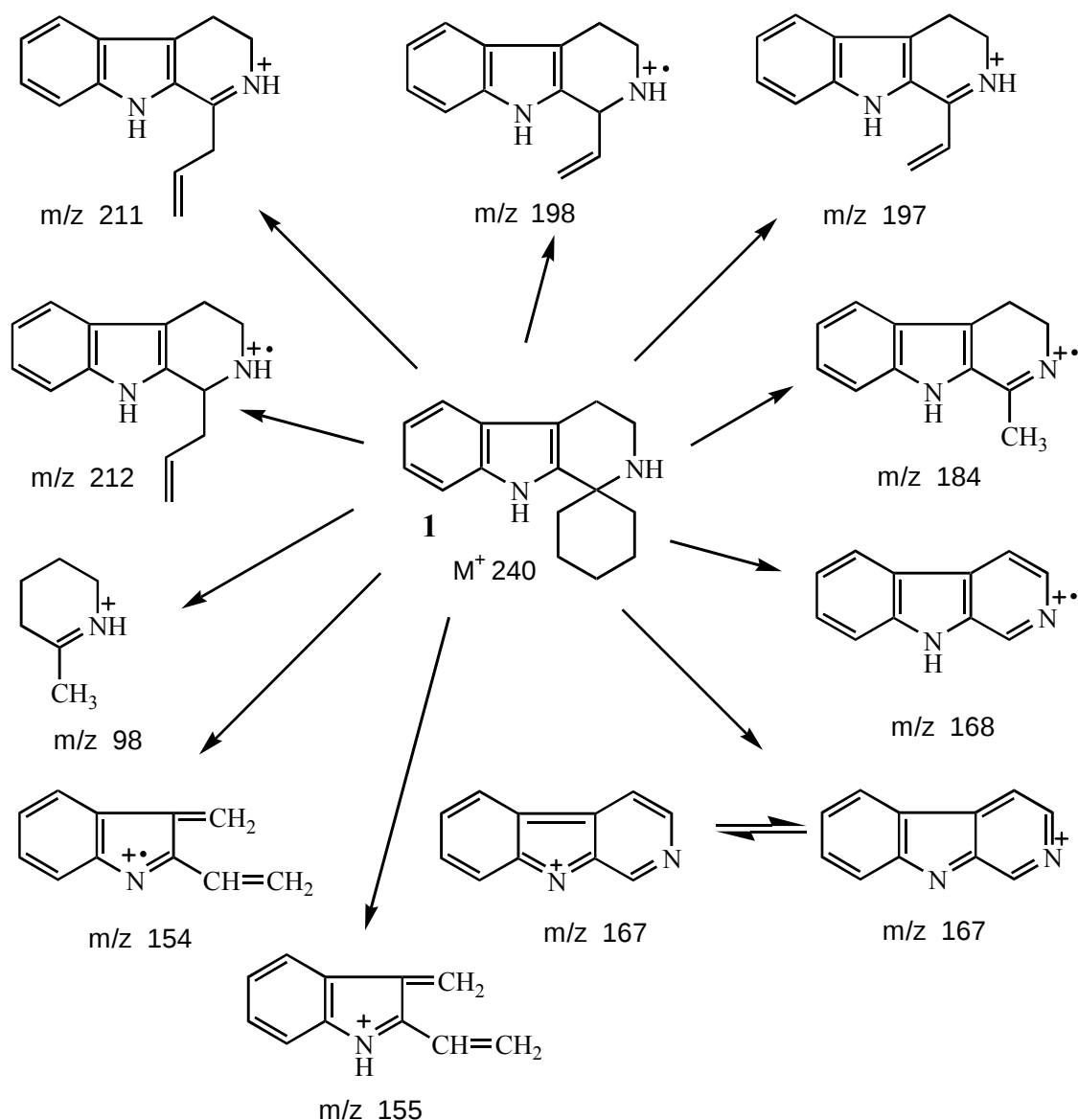


Схема 1. Масс-спектрометрическая фрагментация комавина.

Резонанс при δ 39.2 соответствует атому C-3, который соединен с вторичной аминогруппой. Резонанс соединенного с ароматическим индольным ядром C-4 проявляется при δ 29.1. Атомы C-4a и C-4b резонируют при δ 108.1 и 135.4. Это доказывает отсутствие 1J для этих протонов. Резонанс атомов C-8a и C-9a индольного ядра соединенных с атомом азота проявляется при δ 141.2 и 127.3. Остальные ароматические атомы углерода резонируют в пределах δ 110.7 -121.5. Атомы богатого на электроны углерода насыщенного кольца резонируют в сильном поле.

Эквивалентные атомы C-2¹ и C-6¹ резонируют при δ 36.7, а C-3¹ и C-5¹ при δ 21.4. Резонанс C-4¹ проявляется при δ 25.8.

Рассмотрим масс-спектрометрическую фрагментацию комавина (схема 1). Молекулярный ион имеет среднюю интенсивность. В результате распада насыщенного кольца молекулы в первую очередь образуются ионы с m/z 211 и m/z 212. Наличие ионов m/z 198, m/z 197 и m/z 168 показывает на содержание в молекуле комавина β - карболиновой системы.

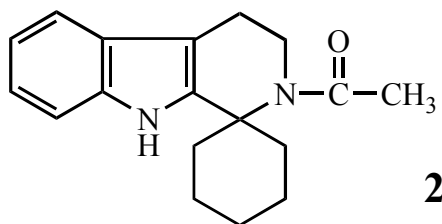
Алкалоиды содержащие в своём составе 1-азаспиро[5.5]ундекановую систему ранее были выделены из природных источников. В природе найдены алкалоиды ряда гистрионикотоксина выделенные из ядовитых шкурок тропических древесных лягушек *Dendrobates histrionicus*, в основе которых лежит 1-азаспиро[5.5]ундекановая система с алленовым и ацетиленовым заместителями в боковой цепи. Аналогичная единица содержится также в составе проапорфин-триптаминовых димеров, в частности в молекуле ремеридина. Приведённые выше алкалоиды содержат в своем составе 1-азаспиро[5.5]ундекановую систему и относятся к другому классу алкалоидов. В комавине 1-азаспиро[5.5]ундекановая система конденсирована с индольным ядром.

Для доказательства строения комавина конденсацией биогенного амина триптамина с циклогексаноном по методу Пикте-Шпенглера был синтезирован комавин. Полученный продукт по температуре плавления, данным ТСХ и спектральным характеристикам идентичен комавину. Соединение, содержащее в своей структуре молекулу комавина, описано в литературе, но впервые выделено из растения. Таким образом комавин имеет строение 2.3.4.9-тетрагидроспиро[циклогексан-1¹,1- β -карболин]а.

2.Строение ацетилкомавина(2)

Соединение (2) состава C₁₈H₂₂N₂O с т.пл. 162-163 °С (изопропанол), оптически неактивное соединение.

В УФ-спектре (этанол) наблюдается три максимума поглощения при 225, 282 и 291(пл) нм, характерные для хромофорной группы соединений ряда тетрагидро- β - карболина.



В ИК-спектре обнаружены полосы поглощения характерные для о-дизамещенного бензольного кольца (747 см⁻¹), замещенного индольного ядра (1452,1465 см⁻¹), амидной карбонильной группы (1641 см⁻¹),

насыщенных С-Н связей ($2853, 2927\text{ см}^{-1}$), С-Н связей ароматического ядра (3057 см^{-1}) и N-H колебаний активного водорода (3287 см^{-1}).

В масс-спектре имеется пик молекулярного иона $M^{+}282$ и пик иона с максимальной интенсивностью при m/z 197.

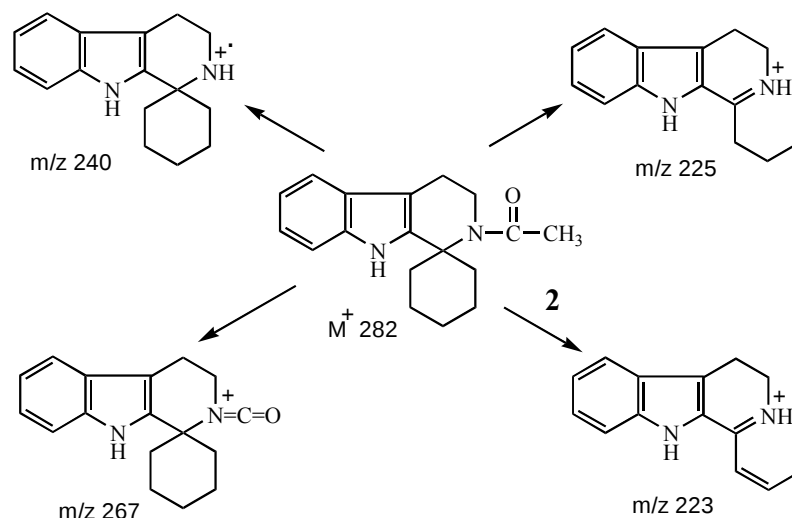


Схема 2. Масс-спектрометрическая фрагментация ацетилкомавина.

В 1H ЯМР-спектре в области резонанса метиленовых протонов насыщенного спиро-шестичленного цикла, в пределах 1.3-1.8 м.д. проявляется уширенный сигнал интенсивностью в 8 протонных единиц. В молекуле комавина резонанс в этой области проявляется с интенсивностью в 10 протонных единиц. Сигналы протонов соседних метиленовых групп под действием ацетильной группы резонируют в более слабом поле в виде триплета при 2.77 и 3.72 м.д. ($J=6.0$ Гц). Ароматические протоны резонируют при 7-7.5 м.д. в виде мультиплета. Резонансный сигнал активного водорода индольной N-H группы смещается в более слабое поле чем в комавине и проявляется в виде широкого синглета при 8.26 м.д.. Это повидимому связано с анизотропным влиянием кислорода N-ацетильной группы. Сигнал метильных протонов ацетильной группы наблюдается в виде синглета при 2.21 м.д.

Для полного установления строения ацетилкомавина был изучен ^{13}C ЯМР-спектр. Совокупный анализ спектральных данных показывает различие в резонансе спироатомного C-1. В молекуле ацетилкомавина спироатом резонирует при δ 60.7. Это на 8.4 м.д. больше чем в комавине. Благодаря наличию ацильной группы у атома азота, связанного с четвертичным sp^3 -гибридизованным атомом углерода, значение химического сдвига смещается в более слабое поле. Благодаря ацетильной группе резонансный сигнал C-3 увеличивается на 4.6 м.д.. Значения химических сдвигов насыщенных атомов углерода немного превышают таковые в комавине. Главное различие между спектрами комавина и ацетилкомавина - это наличие в спектре ацетилкомавина резонансных

сигналов при δ 26.1 и δ 171.9 м.д. Метильный углерод ацетильной группы резонирует при δ 26.1, а углерод карбонильной группы резонирует в наиболее слабом поле. На основании изложенного выше для комавина предложена структура 2.

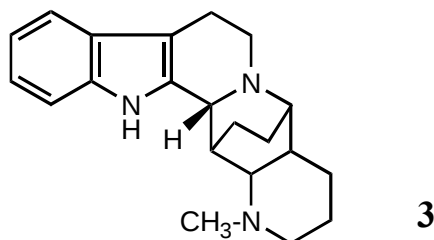
Масс-спектрометрическая фрагментация ацетилкомавина подтверждает это строение (2-схема). При потере метильной группы молекулярным ионом образуется ион с m/z 267. Высокоинтенсивные ионы с m/z 225 и m/z 223 образуются в процессе первичного расщепления спиратомного насыщенного кольца. С выбросом ацетильной группы образуются ионы с m/z 240 и m/z 239. Как во всех индольных алкалоидах при расщеплении ацетилкомавина образуется ион m/z 144.

Для доказательства строения ацетилкомавина был осуществлён частичный синтез ацетилкомавина. При взаимодействии комавина с уксусным ангидридом получили ацетилкомвин. Полученный продукт по температуре плавления, данным ТСХ и спектральным характеристикам идентичен ацетилкомвину. Таким образом, ацетилкомвин имеет строение 2-ацетил-2.3.4.9-тетрагидроспиро[циклогексан-1¹,1- β -карболин]а.

3. Строение N-метилнитрарина(3)

Соединение (3) состава $C_{21}H_{27}N_3$ с т.пл. 263-264 °С (спирт), оптически неактивное соединение.

В УФ-спектре (этанол) наблюдаются четыре максимума поглощения при 220, 266-272, 280 и 288(пл) нм, характерные для несопряженного индольного хромофора.



В ИК-спектре обнаружены полосы поглощения характерные для одизамещенного бензольного кольца (746 см^{-1}), замещенного индольного ядра ($1452, 1473\text{ см}^{-1}$), насыщенных С-Н связей ($2855, 2949\text{ см}^{-1}$), С-Н связей ароматического кольца (3028 см^{-1}). При $1300\text{--}1400\text{ см}^{-1}$ наблюдается характерное поглощение метильной группы.

В масс-спектре имеется пик молекулярного иона M^+ 321 и пик иона с максимальной интенсивностью при m/z 144.

В ^1H ЯМР-спектре ароматические протоны резонируют при 7.13 и 7.45 м.д. в виде мультиплетов. Резонанс протонов Н-3 и Н-15 наблюдается при 4.76 и 4.48 м.д. в виде мультиплетов. Сигнал протона Н-3 наблюдается в более сильном, а протона Н-15 в более слабом поле в сравнении с нитарином. Это показывает связь атома азота N-16 с заместителем. В

действительности резонанс с интенсивностью в 3 протонных единиц принадлежит метильной группе. Ввиду связанности метильной группы с вторичной аминогруппой резонанс пиперидиновой N-H связи не наблюдается. Резонанс индольного N-H протона находится в области ароматических протонов. Из-за этого определение его местоположения обычными методами невозможно. Остальные резонансные сигналы принадлежат насыщенным C-H протонам. Рассмотрим масс-спектрометрическую фрагментацию N-метилнитраина.

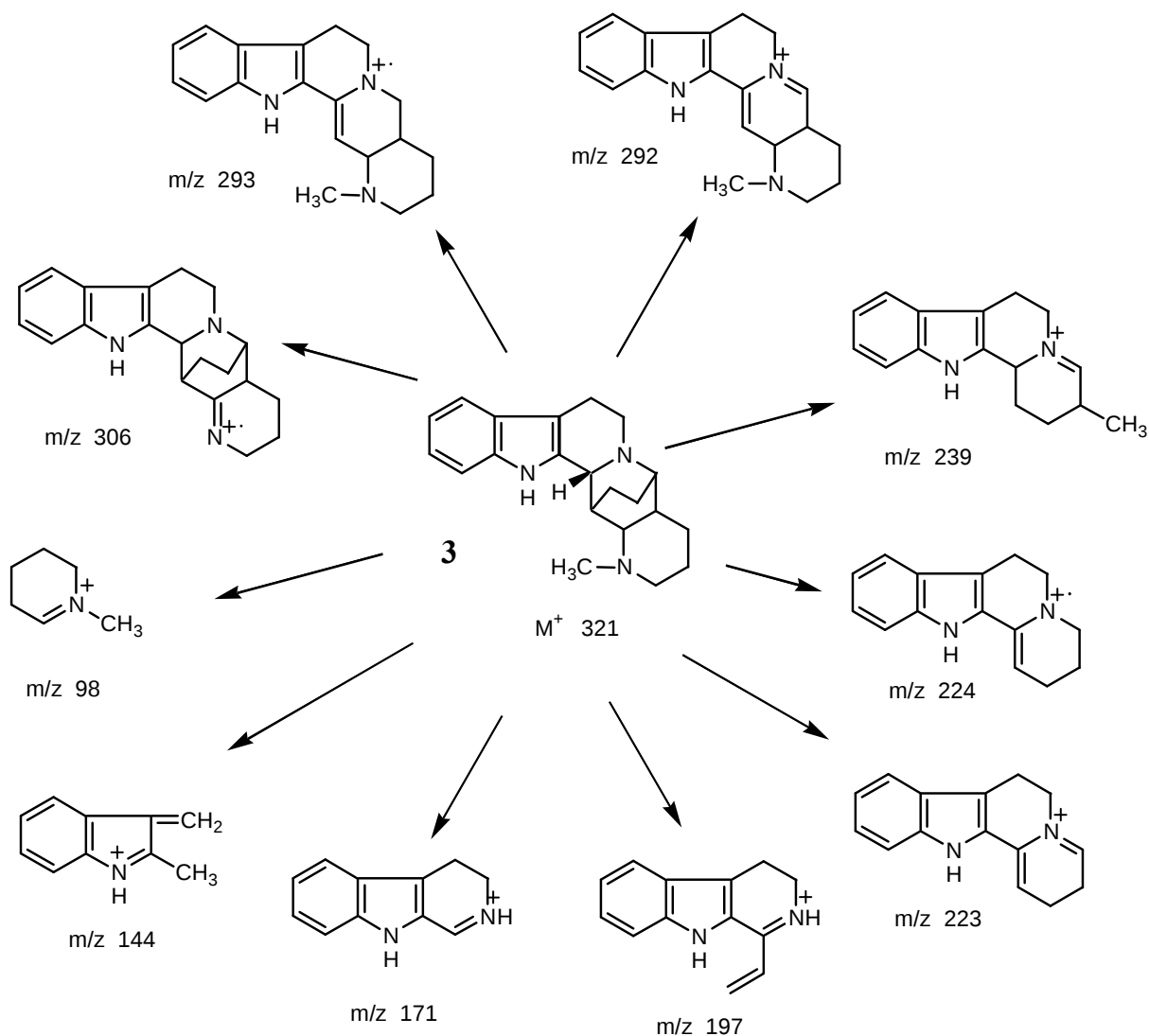


Схема 3. Масс-спектрометрическая фрагментация N-метилнитраина.

В результате потери метильной группы образуется ион с $m/z 306$. С выбросом диметиленового мостика образуются ионы с $m/z 293$ и $m/z 292$, но не наблюдается характерный для нитраина ион с $m/z 278$. Обнаруживаются также ионы с $m/z 239$, $m/z 224$ и $m/z 223$, показывающие постепенный распад N-метилгексагидропиперидинового кольца.

В результате отрыва указанной выше группы образуется тетракольцевой фрагмент содержащий ядро индоло[2,3-а] хинолизида. Высокоинтенсивный ион m/z 98 характерен для N-метилгексагидропиридина. Фрагментация происходит по характерному для хинолизиновых производных направлению, с первичным отщеплением от молекулы декагидрохинолинового фрагмента. В результате этого образуются ионы с m/z 197 и m/z 171, содержащие ядро β -карболина. Ион с максимальной интенсивностью характерен для соединений, содержащих ядро тетрагидро- β -карболина.

Для доказательства строения был осуществлён частичный синтез N-метилнитрарина. При взаимодействии нитрарина и йодистого метила после разложения соли получили N-метилнитрарин. Полученный продукт по температуре плавления, данным ТСХ и спектральным характеристикам идентичен N-метилнитрарину. Таким образом N-метилнитрарин имеет строение 16-метилгексагидропиридо/2.3:1,4/1.2.3.4.6.7.12.12b-октагидроиндоло/2.3-а/хинолизина.

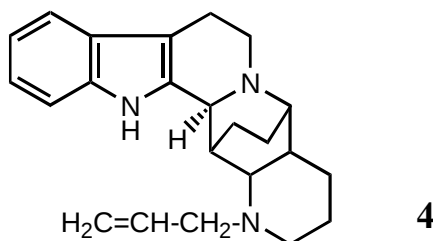
4. Строение N-аллилизонитрарина (4)

Соединение (4) состава $C_{23}H_{29}N_3$, т.пл. 257-258 °С (этанол), оптически неактивное.

В УФ-спектре 4 (этанол) наблюдаются четыре максимума поглощения при 223, 266-271, 280 и 289(пл) нм, близкие спектру несопряженного индольного хромофора.

В ИК-спектре обнаружены полосы поглощения, характерные для одизамещенного бензольного кольца (754 см^{-1}), замещенного индольного ядра ($1443, 1468\text{ см}^{-1}$), насыщенных С-Н связей ($2863, 2934\text{ см}^{-1}$), С-Н связей ароматического кольца (3045 см^{-1}).

В масс-спектре имеется пик молекулярного иона M^+ 347 и пик иона с максимальной интенсивностью при m/z 224. В ^1H ЯМР-спектре ароматические протоны резонируют при 7.11 и 7.42 м.д. в виде мультиплетов.



Резонанс Н-3 протона наблюдается при 4.78 м.д. в виде широкого синглета. Сравнение резонанса этого протона с таковыми нитрарина и изонитрарина показывает на их близость, у нитрарина Н-3 резонирует при 4.82 м.д. в виде дублета, а у изонитрарина -при 5.00 м.д. в виде синглета. У N-аллилизонитрарина некоторое смещение сигнала протона Н-3 в сильное

поле происходит очевидно под воздействием N-аллильной группы. Резонанс H-15 протона наблюдается при 4.38 м.д. в виде мультиплета. У нитраина аналогичный протон резонирует в более сильном поле. Резонансный сигнал 1-протонной интенсивности при 5.86 м.д. в виде мультиплета относится к атому углерода метинной группы. Эти резонансные сигналы указывают на присутствие в молекуле аллильной группы. Следует отметить то что, резонансные сигналы аллильной группы наблюдаются в области 5-6 м.д., где алкалоиды типа нитраина не резонируют. Для N-аллилизонитраина предложено следующее строение (4).

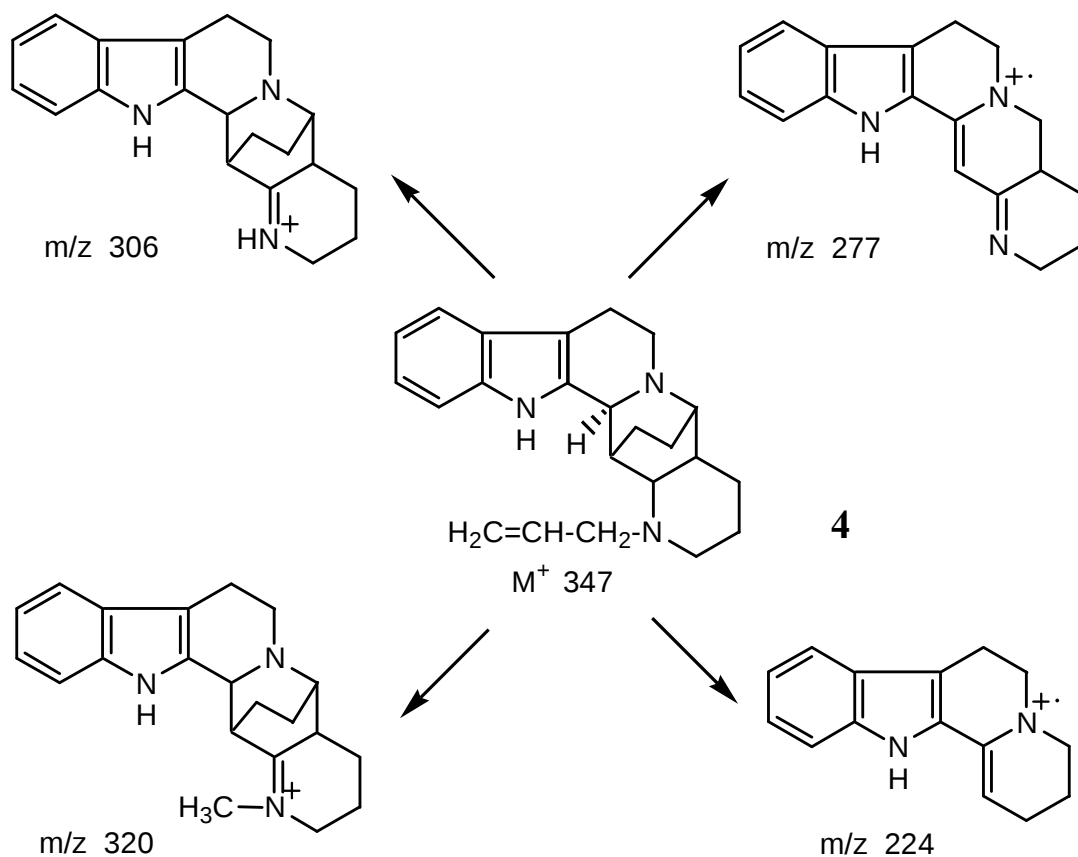


Схема 4. Масс-спектрометрическая фрагментация N-аллилизонитраина.

Строение N-аллилизонитраина подтверждает его масс-спектрометрическая фрагментация. С выбросом $H_2C=CH-$ фрагмента из молекулярного иона M^+347 образуется ион $m/z 320$. После полной потери аллильной группы образуется ион $m/z 303$. С выбросом аллильной группы и диметиленового мостика связано образование иона с $m/z 277$. Этот ион и ион с $m/z 224$ показывают принадлежность N-аллилизонитраина к алкалоидам типа нитраина. Ион с $m/z 168$ характерен для соединений, содержащих в своём составе β -карболиновую систему. Для доказательства строения был осуществлён частичный синтез N-аллилизонитраина. При взаимодействии изонитраина и бромистого аллила после разложения соли

получили N-аллилизонитрарин. Полученный продукт по температуре плавления, данным ТСХ и спектральным характеристикам идентичен N-аллилизонитрарину. Таким образом, N-аллилизонитрарин имеет строение 3-эпи-16-аллилгексагидропиридо-/2.3:1,4/1.2.3.4.6.7.12.12b-октагидроиндоло-/2.3-a/ хинолизина (4).

В третьей главе диссертации «Исследования по выделению алкалоидов растения *Nitraria schoberi* L.» приведены результаты экспериментов по экстракции растения, разделению суммы алкалоидов и проч. Последовательной обработкой суммы алкалоидов, полученной в результате хлороформной экстракции надземной части селитрянки Шобера бензолом и хлороформом получена нефенольная часть. Нефенольная часть состоит из бензольной и хлороформной фракций. Разделением бензольной части суммы оснований методом колоночной хроматографии наряду с ранее известными 13 алкалоидами выделили 2 новых алкалоида комавин и ацетилкомавин. Хлороформная часть суммы оснований была разделена на растворимую и нерастворимую в ацетоне части. Разделением методом колоночной хроматографии нерастворимую в ацетоне часть хлороформной фракции суммы оснований получили ранее выделенные 4 алкалоида. Разделением методом колоночной хроматографии растворимую в ацетоне часть хлороформной суммы оснований получили ранее выделенные 4 алкалоида и 2 новых алкалоида N-метилнитрарин и N-аллилизонитрарин. Получены УФ-, ИК-, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР и масс-спектры новых алкалоидов. Для однозначного доказательства строения новых алкалоидов осуществлён их частичный химический синтез.

ВЫВОДЫ

Представлены следующие результаты проведенных исследований по диссертационной работе «Новые алкалоиды селитрянки Шобера»:

1. В результате определения алкалоидного состава надземной части растения *Nitraria schoberi* L. произрастающего в Узбекистане, растение рекомендовано в качестве перспективного источника новых алкалоидов

2. Из исследованного растения выделено 22 алкалоида, в том числе новые алкалоиды комавин, ацетилкомавин, N-метилнитрарин и N-аллилизонитрарин. Предложены разработанные методики доказательства строения и свойств новых веществ.

3. Доказано строение новых алкалоидов - комавина, содержащего ядро 1-азаспиро[5.5]-ундекана: 2.3.4.9-тетрагидроспиро[циклогексан-1¹,1-β-карболин], а также строение ацетилкомавина: 2-ацетил-2.3.4.9-тетрагидроспиро [циклогексан-1¹,1-β-карболин]. Комавин из природного объекта выделяется впервые.

4. Доказано строение новых алкалоидов содержащих ядро 14.21-этанол-16-азаioxимбана, N-метилнитрарина: 16-метилгексагидропиридо-/2.3:1.4/-1.2.3.4.6.7.12.12b-октагидроиндоло-/2.3-a/хинолизина, а также N-аллил

изонитраина: 3-эпи-16-аллилгексагидропиридо-/2.3:1.4/-1.2.3.4.6.7. 12. 12b-октагидроиндоло-/2.3-a/ хинолизина.

5. Основания комавин и ацетилкомавин являются первыми представителями β -карболиновых алкалоидов с одним спиратомом. N-метилнитраин ва N-аллилизонитраин являются первыми представителями N₁₆-производных алкалоидов типа нитраина выделенных из *Nitraria schoberi* L.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
PhD 27.06.2017.K.05.01 AT THE FERGHANA STATE UNIVERSITY**

FERGHANA STATE UNIVERSITY

NAZAROV OTABEK MAMADALIYEVICH

THE NOVEL ALAKALOIDS OF NITRARIA SCHOBERI

02.00.10 –Bioorganic chemistry

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

Ferghana - 2018

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.4.PhD/K81

The dissertation has been prepared at the Ferghana State University.

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

Scientific supervisor:	Ibragimov Alidjan Aminovich doctor of sciences in chemistry, professor
Official opponents:	Aripova Salimakhon Fazilovna doctor of sciences in chemistry, professor Isayev Usup Tojimamatovich PhD.Ch.Sc
Leading organisation	Namangan State University

Defense will take place on _____ 2018 year ____ at the meeting of the Scientific council PhD 27.06.2017.K.05.01 of the Ferghana State University at the following address: 150000, Ferghana, 19, Murabbiylar street. Phone: (99873) 244-44-02, Fax: (99873) 244-44-91.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Ferghana State University (Address: 150100, Ferghana, 19, Murabbiylar street. Phone: (99873) 244-44-02, Fax: (99873) 244-44-91., e-mail: alijon.ibragimov.48@mail.ru

Abstract of the dissertation is distributed on «__» _____ 2018.
(protocol at the register No _____ dated _____ 2018).

V.U.Khujayev
Chairman of scientific council on award of
scientific degrees, D.Ch.Sc.

Sh.A.Mamajonov
Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, PhD.P.Sc.

I.A.Abdugafurov
Chairman of scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is the isolation of the alkaloids of the *N. schoberi* L. plant, the determination of the structure of new alkaloids, the performance of chemical correlations and synthesis reactions.

The objects of the research work is *N. schoberi* L. plant belonging to the family *Zygophyllaceae*.

Scientific novelty of the research work:

It is isolated from the plant *N.schoberi* L. 22 alkaloids in an individual form;

It is isolated from the plant *N.schoberi* L. 4 new alkaloids (comavine, acetylcomavine, N-methylnitrarine and N-allylisonitrarine), their structure was established;

It is determined that 18 alkaloids isolated from *N.schoberi* L. (10 of the isolated substances belong to the indole, 3 - to spiropiperidine, 2 - to quinolizidine and 3 - to quinazoline alkaloids;

It is synthesized alkaloids comavine, acethylcomavine, N-methylnitrarine and N-allylisonitrarine.

Implementation of the research results: Based of the results on the research of the novel alkaloids of *Nitraria schoberi*:

the isolated 10 alkaloids from plants are included in Alkaloid Collection of «Natural Compounds Alkaloids» published by “Springer” (www.springer.com). As a result it gave possibility for isolation of the new alkaloids and synthesis of analogous alkaloids by comparing of them;

data on the chemical structure of comavine, acethylcomavine and other alkaloids *Nitraria* were used in the publication of the training manual "Bioorganic Chemistry" (Decision No. 4 of the Council of the Education Center of March 31, 2016). As a result, a more detailed characterization of the structure and properties of alkaloids.

The structure and volume of the thesis. The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions and list of references. The text of the thesis consists of 113 pages.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works

I бўлим(I часть; I part)

1. Туляганов Т.С., Назаров О.М. // Алкалоиды *Nitraria schoberi*. N-метилнитрарин.//Химия природ.соедин. 2000.-№4.-С.323-324. (02.00.00; №1).
2. Туляганов Т.С., Назаров О.М., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д.. // Алкалоиды рода *Nitraria* - комавин и ацетилкомавин. // Химия природ.соедин. 2001. -№1. -С.56-58. (02.00.00; №1).
3. Туляганов Т.С., Назаров О.М., Махмудов О.Э., Вдовин А.Д., Абдуллаев Н.Д.// N-аллилизонитрарин и нарциссин из растений рода *Nitraria*. // Химия природ.соедин. 2001. -№5. -С.400-402. (02.00.00; №1).
4. Назаров О.М., Ибрагимов А.А., Хазратқулова З.И. // Нитрарин туридаги алкалоидлар биогенези тўғрисида // Илмий хабарнома. -Андижон, - 2017. -№4. -Б.38-41. (02.00.00; №13).

II бўлим(II часть; II part)

5. Назаров О.М, Ибрагимов А.А. Оқчангал алкалоидларини кимёвий таркиби асосида синфлаш.//Товарларни кимёвий таркиби асосида синфлаш ва сертификатлаш муаммолари ва истиқбол.: IV халқаро илмий-амалий конф. материал.,-Андижон. – 2015. -Б.217-218.
6. Назаров О.М, Ибрагимов А.А. Комавин ва ацетилкомавинни ¹³C ЯМР спектрини ўрганиш.// Кимё таълими самарадорлигини ошириш омиллари.: Илм.-амал.анж. маър.мат. -Фарғона,- 2011. -Б.192.
7. Назаров О.М., Умирзақов У.О. // N-метилнитрарин тузилишининг ўзига хос томонлари // Табиий фанларни ўқитишнинг долзарб муаммо.: Илм.-амал. анж.маър.тез.- Наманган. -2006. -Б.88-89.
8. Назаров О.М., Тўлаганов Т.С., Ибрагимов А.А. // Комавиннинг масс-спектрометрик фрагментланиши // Кимё фани ва уни ўқитиш самарадорлигини оширишнинг долзарб муаммо.: Илм.-усл. анж.маър.тез. - Андижон. -2005. -Б.45-46.
9. Назаров О.М, Тўлаганов Т.С., Ибрагимов А.А. Шобер оқчангали алкалоидлари//III-Республика Кимё ва кимёвий технологиянинг замонавий муаммоларига бағиш.илм.-тех.анжумани: маър.тезис.-Фарғона.-2004.-Б.71-72.
10. Назаров О.М, Ибрагимов А.А. // Изучение химических компонентов *Nitraria schoberi* L. Материалы XV Международной научно-практической конференции «World science: problems and innovations» -Пенза.- 2017.-С.38-40.

11. Назаров О.М., Ибрагимов А.А. // Нитрарин ва изонитрарин стереокимёвий қаторларни фарқлаш мезони // ФДУ илмий хабарлар., -2004. - №3. -Б.21-23.

12. Назаров О.М, Ибрагимов А.А. Spiroatomli- β -карболин ҳосилалари синтези. // ФарДУ илмий хабарлар., -2016. -№2.-Б.26-30.

Автореферат «ФарДУ илмий хабарлар» тахририятида
тахрирдан ўтказилди

Бичими 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3,25. Адади 100. Буюртма № 7.

«ЎзР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13 - уй

