

O`ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O`RTA MAXSUS

TA`LIM VAZIRLIGI

TERMIZ DAVLAT UNIVERSITETI

TEXNIKA FAKULTETI

KIMYO KAFEDRASI

RAXIMOVA YULDUZ ESHMIRZA QIZI

“TERMIZ TUMANI ATROFLARIDAN YIG`ILGAN DATURA STRAMONIUM
O`SIMLIGI ALKALOIDLARI TADQIQOTI”

5140500-kimyo ta`lim yo`nalishi bo`yicha bakalavr darajasini olish uchun

BITIRUV MALAKAVIY ISHI

“Himoyaga tavsiya etiladi”

Kimyo kafedrasi mudiri

_____dost Aliqulov R.V.

2018 y “____” _____

ILMIY RAHBAR:

_____k.f.n. Allaberdiyev F.H.

2018 y ”__” _____

TERMIZ-2018

MUNDARIJA

Kirish.....	3
I. Adabiyotlar tahlili.....	5
1.1. Alkaloidlar tasnifi.....	5
1.2. Tropan qatori alkaloidlari. Atropin alkaloidi va uning sintetik anologlari.....	10
1.3. Kokain alkaloidi va uning hosilalari.....	21
1.4. Tropan qatori alkaloidlarining tibbiyotda qo`llanilishi.....	25
II. Tanlangan ob`ektlar va tadqiqot metodlari.....	26
2.1. Alkaloidlarni analiz qilish usullari.....	26
2.2. Datura stramonium L. o`simligi ekstraksiyasi.....	45
2.3. Datura stramonium L. o`simligi alkaloidlar yig`indisini bo`lish va ajratish.....	46
III. Olingan natijalarning umumlashtirilgan muhokamasi.....	47
3.1. Datura stramonium L. o`simligi alkaloidlarini tekshirish.....	47
3.2. Datura stramonium L. o`simligi alkaloidlari.....	50
3.3. Giostsiaminning tuzilishi.....	54
3.4. 6-Oksigiostsiaminning tuzilishi.....	55
Xulosa va takliflar.....	56
Foydalanilgan adabiyotlar ro`yxati.....	57

KIRISH

Tadqiqotning dolzarbligi

Hurmatli Prezidentimiz Shavkat Miromonovich Mirziyoyev O'zbekiston Respublikasini rivojlantirishning 2017-2021-yillarda beshta ustuvor yo'nalishi bo'yicha Harakatlar strategiyasining 4,4 bandiga ta'lim va o'qitish sifatini baholashning xalqaro standartlarini joriy etish masalalarni ta'kidlab o'tganlar [1].

Ma'lumki, hozirgi amaliy tibbiyotda ishlatiladigan preparatlarning ko'pchilik qismi o'simliklardan olingan tabiiy birikmalar bo'lib, bu preparatlar sintez yo'li bilan olingan sintetik preparatlarga qaraganda bir qator afzalliklarga ega. Ular inson organizmiga juda mayin ta'sir ko'rsatadi va qo'shimcha zararli xususiyatlarga ega bo'lmaydi.

Shu jumladan, o'simliklardan ajratib olingan alkaloidlar ham kuchli biologik faol birikmalar bo'lib, ularning ko'pchiligi o'zlarining qimmatli shifobaxsh xususiyatlariga egaligi tufayli tibbiyot amaliyotida keng qo'llanilib kelinmoqda.

Oddiy bangidevona – *Datura stramonium* – Ituzumdoshlar oilasiga mansub bo'lib, O'zbekistonning barcha viloyatlarida o'sadi. Bular tipik alkaloidlar saqlovchi o'simlik bo'lib, asosiy alkaloidi giostsiamin va giostsin alkaloidi hisoblanadi.

Hozirgacha bu o'simlikdan O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi O'simlik moddalari kimyosi ilmiy tadqiqot instituti alkaloidlar kimyosi laboratoriyasida 10 dan ortiq o'ziga xos xususiyatlarga ega bo'lgan alkaloidlar ajratib olingan.

Bu alkaloidlarni kimyoviy jihatdan o'rganish nazariy va amaliy ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

Tadqiqotning maqsad va vazifalari.

Tadqiqotning maqsad va vazifalari quyidagilardan iborat:

- *Datura stramonium* o'simligining o'ziga xos xususiyatlarga ega alkaloidlarini sof toza holda ajratib olish;

- Ularning fizi-kimyoviy xossalarini, hamda spektr ma'lumotlarini o'rganish;
- Ajratib olingan ma'lum alkaloidlarni identifikatsiyalash;
- Ayrim alkaloidlarni fizik-kimyoviy usullar asosida tuzilishini aniqlash.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati.

Datura stramonium o'simligi o'zida tropan qatori alkaloidlarini saqlaydi. Ular tibbiyotda turli kasalliklarni davolashda keng qo'llaniladi. Masalan, atropine sulfatni me'da va o'n ikki barmoq ichak yaralarida, ichak va siydik yo'llarining spazmasida, shuningdek, xoletsistit, bronxial astma va boshqa kasalliklarni davolashda qo'llaniladi. U ko'z kasalliklarida diagnostika uchun ko'z qorachig'ini kengaytiruvchi modda sifatida ishlatiladi.

Bu esa Datura stramonium o'simligining alkaloidlarini o'rganish nazariy va amaliy ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

I. ADABIYOTLAR TAHLILI

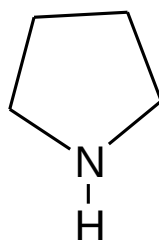
1.1. Alkaloidlar tasnifi

Tarkibida alkaloidlar boʻlgan oʻsimliklarni sinflarga boʻlishda ular tarkibidagi alkaloidlarning uglerod-azotli skeletining tuzilishi asos qilib olingan. Shunga koʻra dorivor vosita sifatida ishlatiladigan alkaloidlar va ularni oʻz tarkibida saqllovchi dorivor mahsulotlar quyidagi sinflarga boʻlinadi [1,2,3]:

1. Ochiq zanjirli (atsiklik) va azot yon zanjirda boʻlgan alkaloidlar.

Atsiklik alkaloidlarga sferofizin, azot yon zanjirda boʻlgan alkaloidlarga efedrin, kapsaitsin, kolxitsin va boshqa alkaloidlar kiradi.

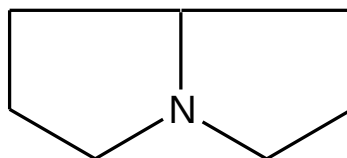
2. Pirrolidin unumlari boʻlgan alkaloidlar.



Pirrolidin

Pirrolidinning oddiy unumlariga gigrin, kuskigrin, karpain va boshqa alkaloidlar kiradi.

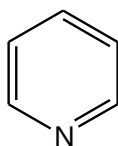
3. Pirrolizidin – geliotridin (pirrollidinning ikki molekulasini azot orqali jipslangan birikmasi) unumlari boʻlgan alkaloidlar.



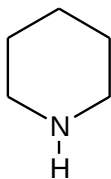
Pirrolizidin

Pirrolizidin unumlariga platifillin, sarratsin, trixodesmin, inkanin va boshqa alkaloidlar kiradi.

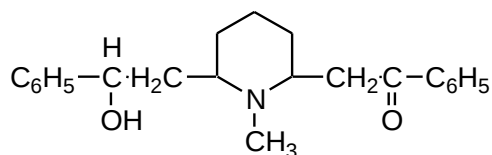
4. Piridin va piperidin unumlari boʻlgan alkaloidlar.



Piridin



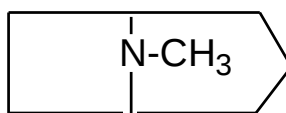
Piperidin



Lobelin

Piridin va piperidin unumlariga konini, lobelin, nikotin, anabazin, pelterin va boshqa alkaloidlar kiradi.

5. Tropan (piperidin bilan pirrolidinni azot orqali jipslangan birikmasi) unumlari bo`lgan alkaloidlar.

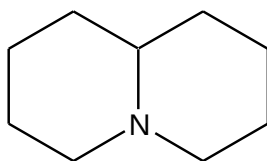


Tropan

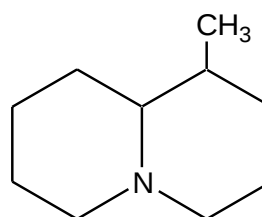
Tropan unumlariga atropin, giostsiamin, skopolamin, kokain va boshqa alkaloidlar kiradi.

Sekurinin alkaloidi ham piperidin bilan pirrolidinni jipslangan birikmasining unumiga (lekin tropan unumi emas) kiradi.

6. Xinolizidin (piperidinni ikki molekulasini yoki piperidin va piridinni azot orqali jipslangan birikmasi) unumlari bo`lgan alkaloidlar.



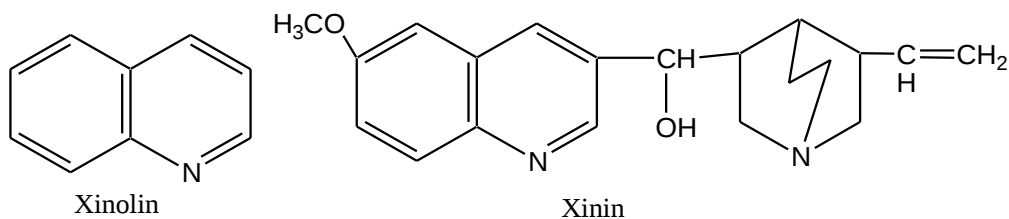
Xinolizidin



Lupinan

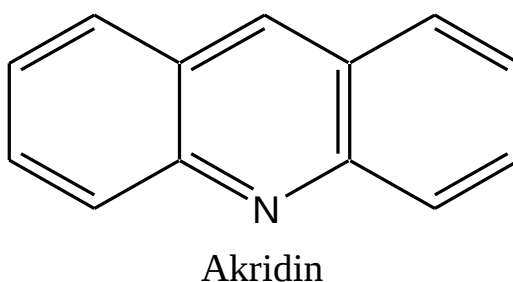
Xinolizidin unumlariga paxikarpin, tsitizin, termopsin, nufaridin va boshqa lupinan alkaloidlari kiradi.

7. Xinolin unumlari bo`lgan alkaloidlar.



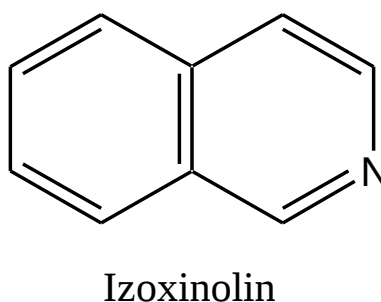
Xinolin unumlariga xinín, tsinxoxin, exinopsin va boshqa alkaloidlar kiradi.

8. Akridin unumlari boʻlgan alkaloidlar:



Akridin unumlariga rutadoshlar oilasiga mansub baʼzi tropic oʻsimliklarning alkaloidlari kiradi. Bu guruh alkaloidlar tabiatda kam tarqalgan.

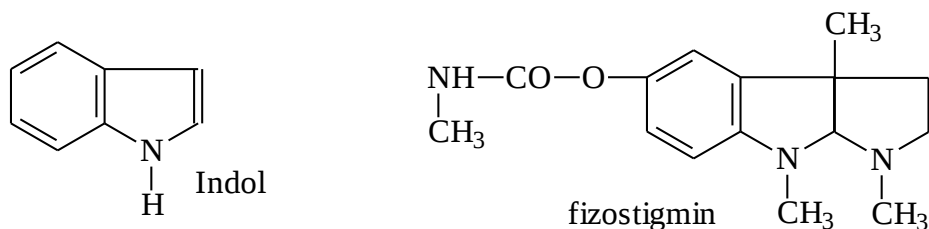
9. Izoxinolin unumlari boʻlgan alkaloidlar:



Bu guruh alkaloidlar oʻsimliklar dunyosida keng tarqalgan. Ularga izoxinolinni oddiy unumlari (salsolin, salsolidin va boshqalar), benzilizoxinolin (papaverin, narkotin va boshqalar), fenantrenizoxinolin (morfin, kodein, tebain va boshqalar), fenantridinizoxinolin (galantamin va boqalar) hamda izoxinolinning

ikki molekulasini birlashgan birikmasi – diizoxinolin (berberin tipidagi alkaloidlar) unumlari boʻlgan alkaloidlar kiradi.

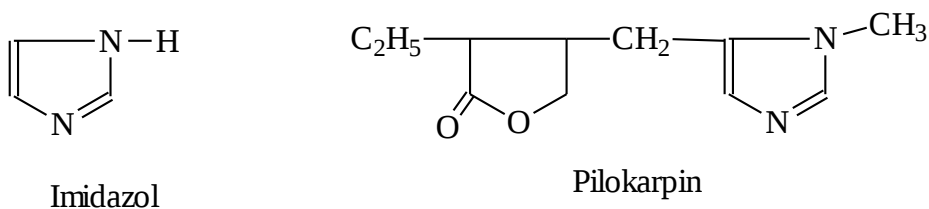
10. Indol unumlari boʻlgan alkaloidlar:



Indol unumlariga Strixnin, brutsin, rezerpin, aymalin, serpentin, fizostigmin, garmin, brevikollin, vinkamin, vinblastin, shoxkuya oʻsimligining alkaloidlari va boshqa alkaloidlar kiradi.

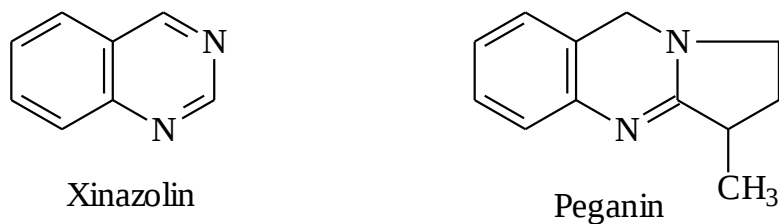
Bu guruh alkaloidlari ham oʻsimliklar dunyosida ancha keng tarqalgan.

11. Imidazol unumlari boʻlgan alkaloidlar:



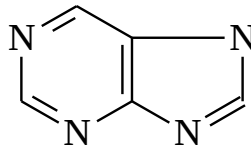
Imidazol unumlariga pilokarpin va boshqa alkaloidlar kiradi.

12. Xinazolin unumlari boʻlgan alkaloidlar:



Xinazolin unumlariga febrifugin, izofebrifugin, peganin va boshqa alkaloidlar kiradi.

13. Purin unumlari bo`lgan alkaloidlar:



Purin

Purin unumlariga kofein, teobromin, teofillin va boshqa alkaloidlar kiradi.

14. Diterpin unumlari bo`lgan alkaloidlar.

Diterpin unumlariga elatin, delsemin, metillikakonitin, akonitin, zongorin va boshqa alkaloidlar kiradi.

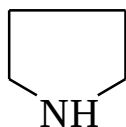
15. Tsiklopentanopergidrofenantren unumlari bo`lgan alkaloidlar (steroid alkaloidlar).

Steroid alkaloidlarga solasonin, solanin, chakonin, psevdoiervin, veratrozin va boshqalar kiradi.

1.2. Tropan qatori alkaloidlari.

Atropin alkaloidi va uning sintetik analoglari.

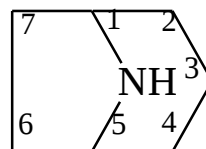
Tropan guruhiga tabiiy alkaloidlardan atropin, skopolamin, kokain hamda atropinning yarim sintetik o`xshashlaridan (analoglaridan) gomatropin, tropasin va tropafenlar kiradi. Ularning kimyoviy tuzilishi asosini ikki tutash, besh a`zoli pirrolidin va piperidin halqalaridan iborat kondensirlangan bitsiklik sistema tropan tashkil qiladi [1,2].



Pirrolidin



Piperidin



Tropan

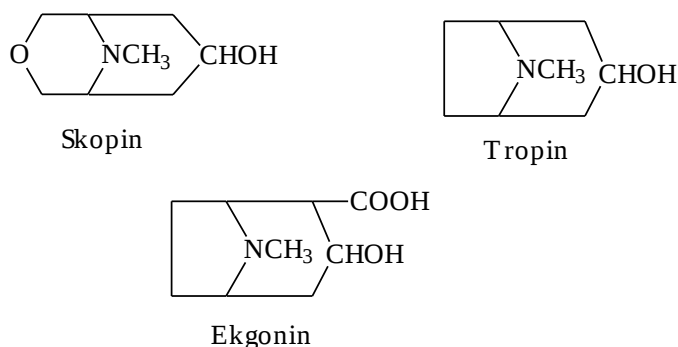
Tropan halqasining markazidagi ushlamchi azot va u bilan bog`langan birinchi va beshinchi holatdagi uglerod atomlari pirrolidin va piperidin halqalari uchun umumiydir.

Tropan alkaloidlarini ularni kimyoviy tuzilishlariga ko`ra uch guruhga bo`lish mumkin

Birinchi guruhga molekulasi bitsiklik ikkilamchi aminospirt tropindan tahkil topgan, gomatropin, tropatsin va tropafenlar kiradi.

Ikkinchi guruh skopolamin alkaloididan tashkil topgan bo`lib, uning asosi bitsiklik aminospirt skopindan iborat.

Uchinchi guruhining molekula tuzilishi asosiga esa bitsiklik aminospirt ekgonin saqlovchi kokain kiradi [1].

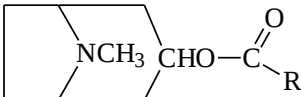
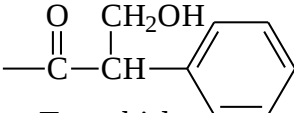


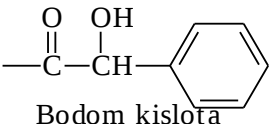
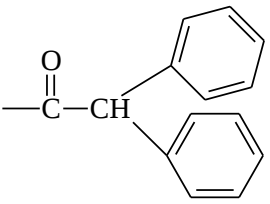
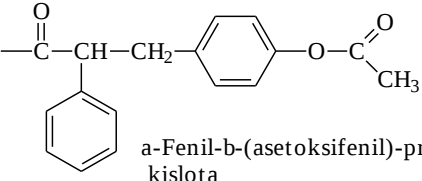
Tropan alkaloidlari va uning sintetik analoglari kimyoviy tuzilishi jihatidan murakkab efirlardir.

Masalan atropine, tropin, skopolamin esa skopin aminospitrlari bilan trop kislotalarining oʻzaro birikishidan tashkil topgan murakkab efirdir. Kokain alkaloidida aminopirt metal ekgogin, benzoate kislota qoldigʻi bilan efirsimon birikkan boʻladi.

Atropinning sintetik analoglari gomatropin, tropatsin va tropafenlarning ham asosini bitsiklik aminospirt tropin tashkil qilib, gomatropin bodom, tropatsin difenilatsetat, tropafen esa α -fenil- β -(p-atsetofenil)-propion kislota qoldiqlari bilan efirsimon birikkan boʻladi (1-jadval) [1,2].

1-Jadval. Tropan guruhi alkaloidlari.

Alkaloidning nomi	Alkaloid tarkibidagi kislota qoldigʻi
	$\text{—C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{//} \\ \text{R} \end{array}$
	
Atropin, Skopolamin	 Trop kislota

Gomatropin	 Bodom kislota
Tropatsin	 Difenil asetat kislota
Tropafen	 a-Fenil-b-(asetoksifenil)-propion kislota

Tropan alkaloidlari asosan ituzumlar (Solanasea) oilasiga mansub belladonna (Atropa belladonna), turli xil skopoliya (Skopolia), mingdevona (Huoscyanusniger), bangidevona (Datura stramonium) shuningdek Eruthroxylon oilasiga kiruvchi koka butasi (Eruthroxylon coca) o`simliklarida uchraydi.

Atropin olishda, skopoliya o`simligining ildizi va bangidevona o`simligining bargida ko`p miqdorda bo`ladi.

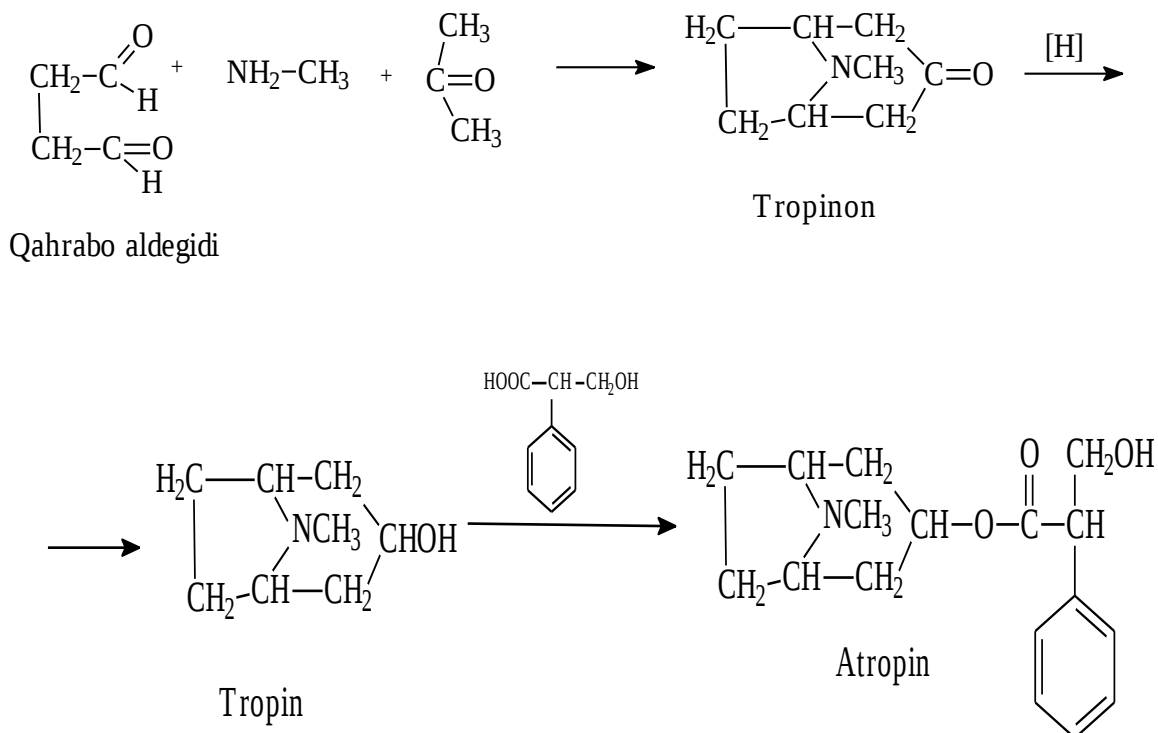
Atropinni olishda skopoliya o`simligini ildizi asosiy tabiiy xom ashyo hisoblanadi. Uni ajratib olishda, tozalab va maydalab olingan skopoliya ildizini natriy karbonat yoki ammiak eritmasi bilan ishlanadi. Natijada asos holida ajralib chiqqan alkaloidlar yig`indisini benzol yordamida ekstraksiya qilib olinadi. Ajratib olingan alkaloidlarning asosiy qismini qutublangan nur tekisligini chapga buruvchi atropinning optik izomeri giostsiamin tashkil qiladi.

Giostsiamin farmakologik ta`siri jihatidan atropindan birmuncha kuchli bo`lishiga qaramay, u tibbiyotda ham qo`llaniladi.

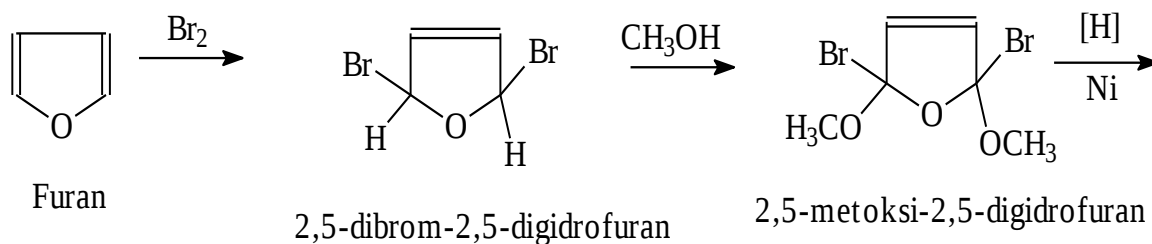
Shuning uchun ham o`simlikdan ajratib olingan alkaloidlar tarkibidagi giostsiaminni natriy gidroksidning spirtidagi eritmasi ishtirokida vacuum sharoitida qaynatib, ratsemat shaklidagi atropinga o`tkaziladi. Keyinchalik shu yo`l bilan

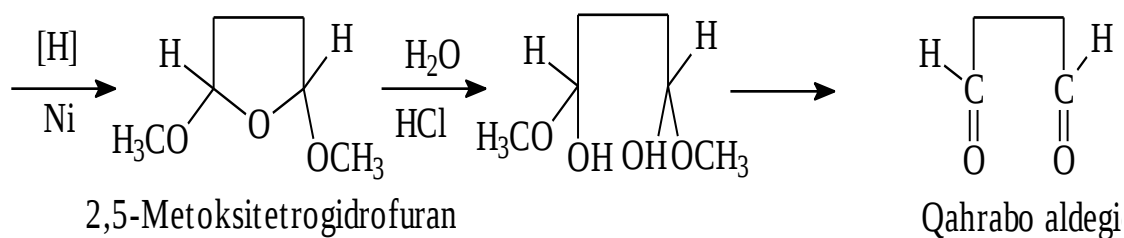
olingan atropine asosni uning spirtdagi eritmasidan qayta kristallash yo`li bilan tozalab olinadi.

1917 yilda Robinson birinchi marta atropinni qahrabo aldegid, metilamin, aseton va trop kislota asosida quyidagi sxema bo`yicha sintez qilib olindi [1,2,3]:

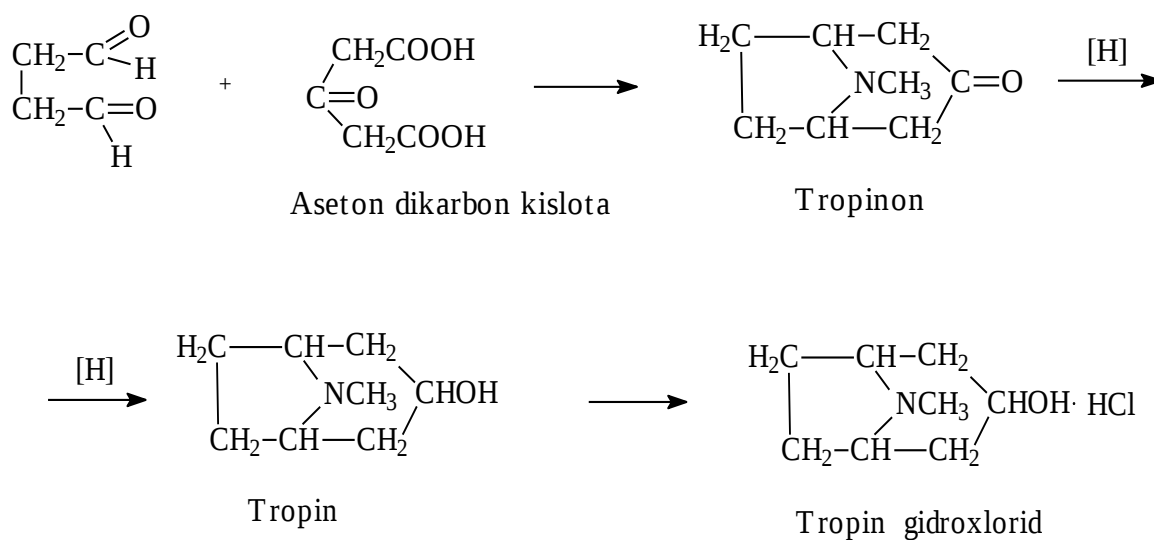


Sobiq Butunittifoq ilmiy-tekshirish kimyo-farmatsevtika institute olimlari Robinson-Shepfa reaksiyasi asosida ishlab chiqqan quyidagi sxema bo`yicha atropinni olish katta amaliy ahamiyatga ega. Sintezning birinchi davri furan asosida qahrabo aldegidini olishdan iborat.

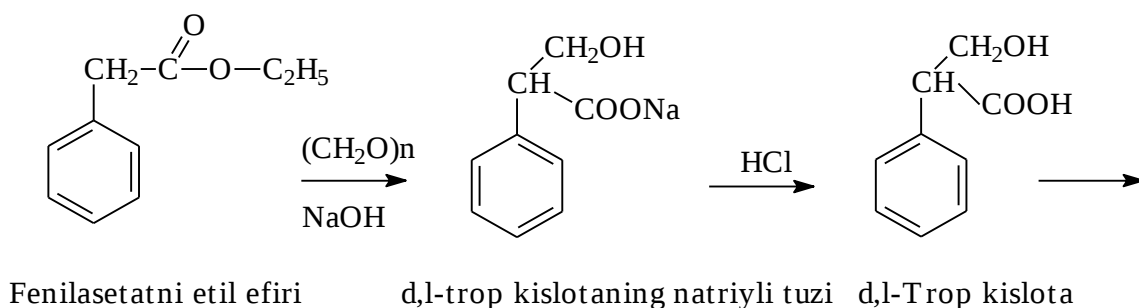


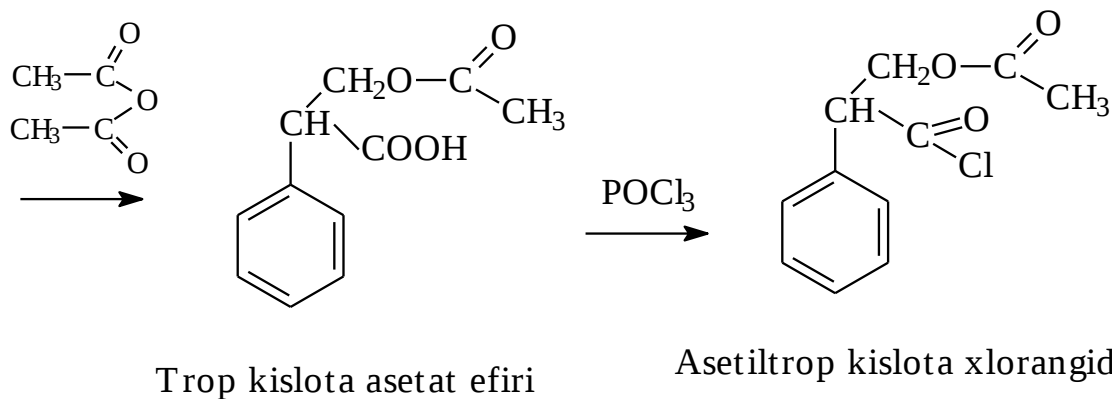


Sintezning navbatdagi ikkinchi davrida quyidagi sxema bo'yicha bisiklik aminospirt tropin gidroxlorid olinadi:

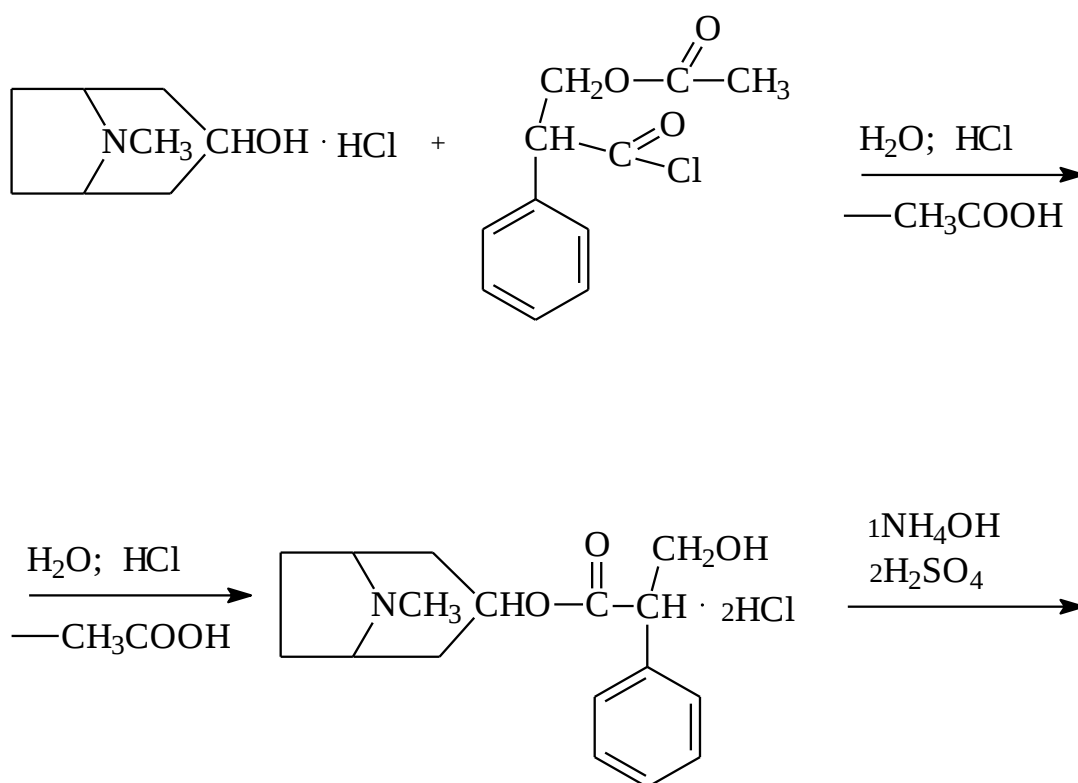


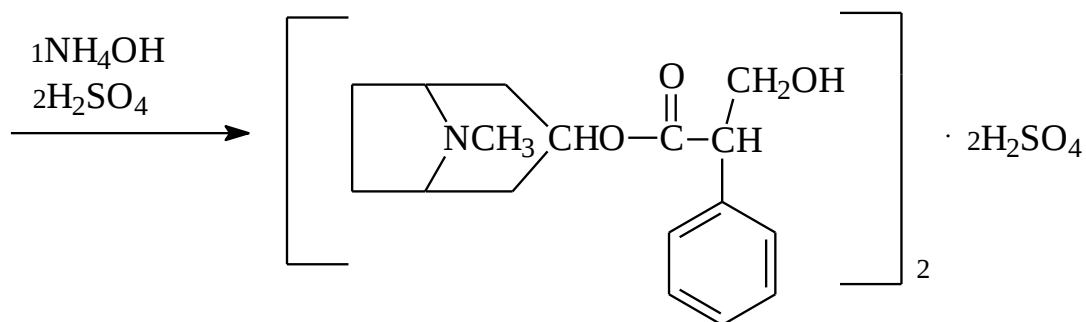
Sintezning uchinchi davrida fenilasetat efiri asosida asetiltrop kislota xlorangidridi olinadi:





Sintezning oxirgi davrida yuqorida sintez qilib olingan tropin gidrokslorid bilan asetiltrop kislota xlorangidridini oʻzaro biriktirib, atropine gidrokslorid olinadi. Keyinchalik uni ammiak eritmasi bilan ishlab, atropine asos holiga oʻtkaziladi. Ajratib olingan va tozalangan atropin asosga sulfat kislota taʼsir ettirib, uning tibbiyotda ishlatiladigan sulfat tuzi olinadi.

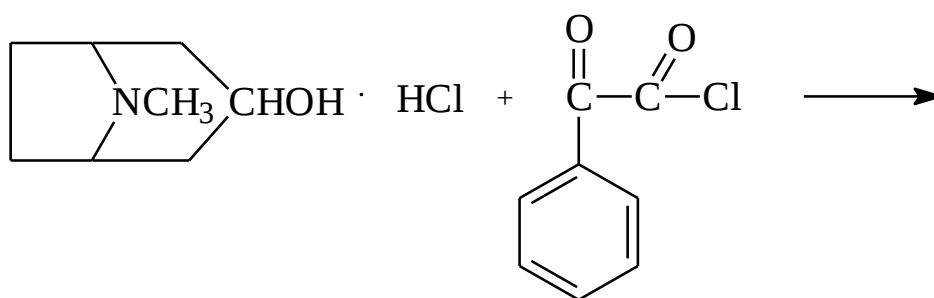


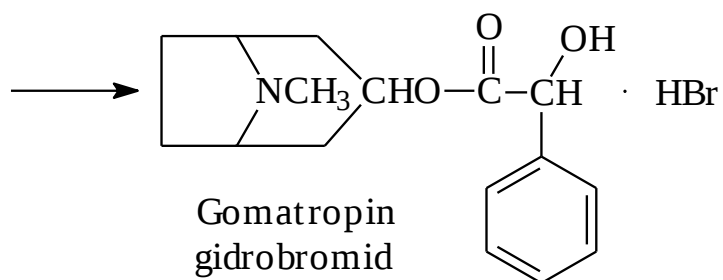
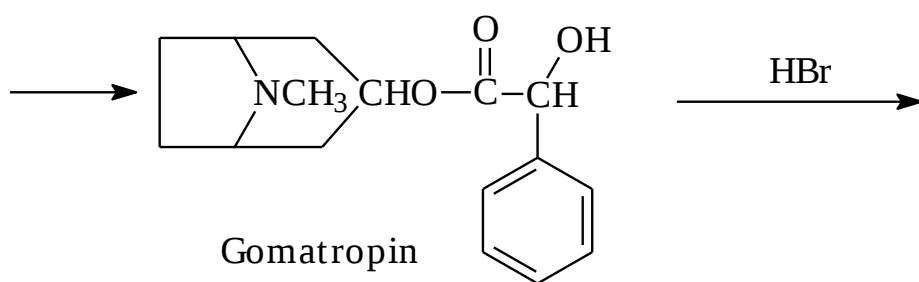
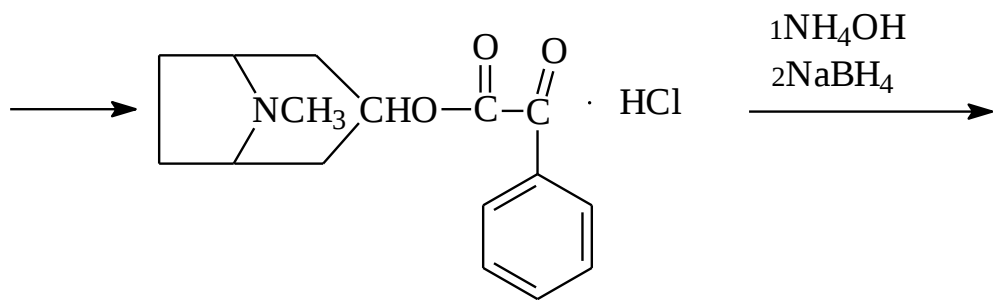


Skopolamin mingdevona, bangidevona, belladonna va skopoliya o`simliklarida atropine bilan birgalikda uchraydi. Uni mingdevona o`simligidan atropine alkaloidini olgandan qolgan benzolli qo`r (matochniy) eritmadan ajratib olinadi. Buning uchun kislota muhitli qo`r eritmani potash bilan neytrallab, so`ngra undagi alkaloidni xloroform yoki efir yordamida ekstraksiya qilib olinadi.

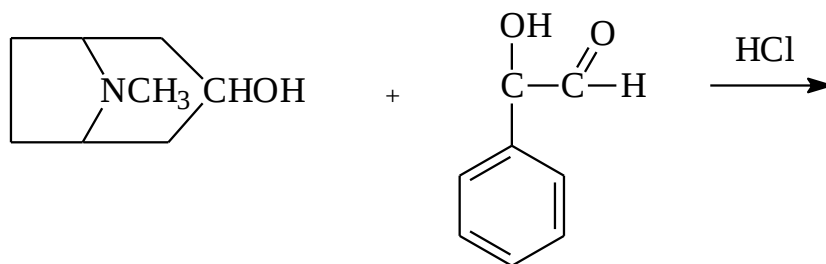
Erituvchi bug`latilgandan so`ng idishdagi skopolaminni spirtda eritib, unga tegishli hajmda gidrobromid kislota qo`shib, tibbiyotda qo`llaniladigan tuzga o`tkaziladi.

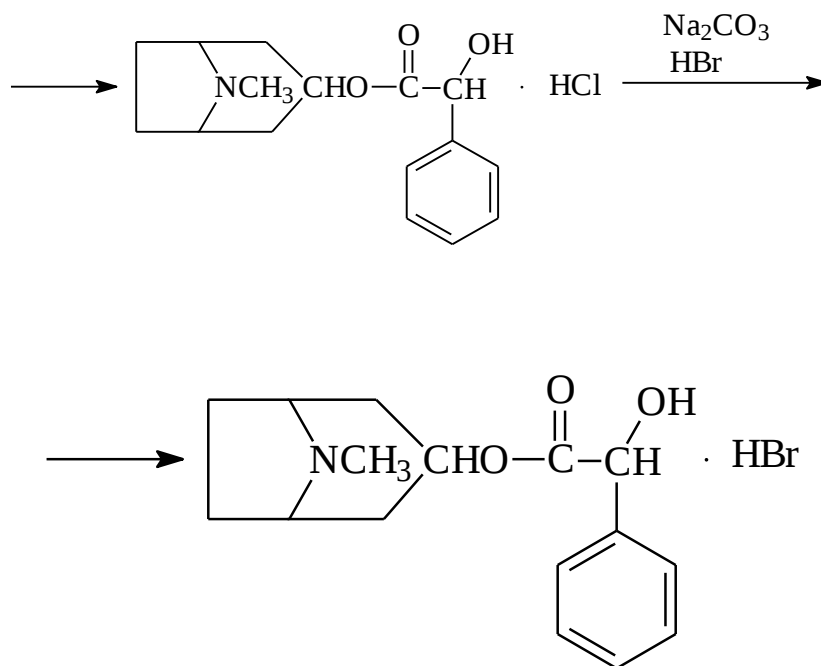
Atropinning sintetik analoglari gomotropin gidrobromid, tropasin va tropafenlar quyidagi kimyoviy tenglamalar bo`yicha sintez qilib olinadi:



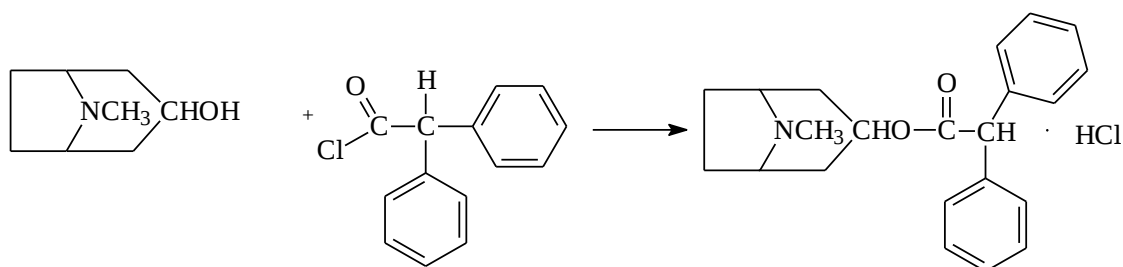


Gomatropinni tropin bilan bodom kislotasini qizdirish yordamida suyultirilgan eritmasiga, gazsimon vodorod xlorid yuborib ham olish mumkin.

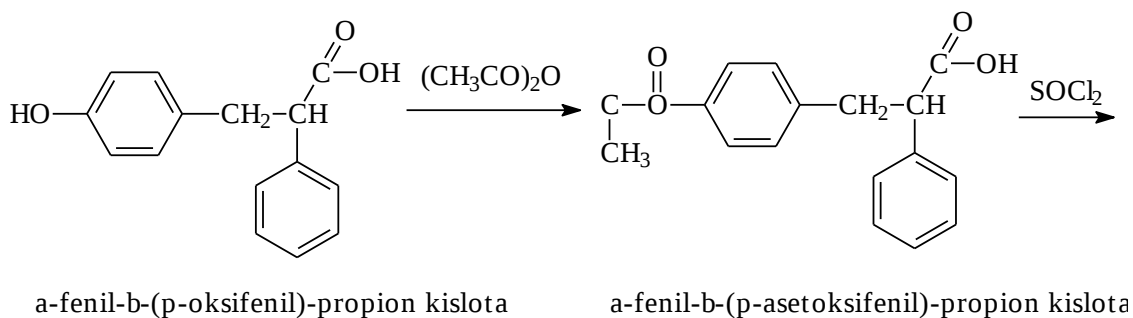


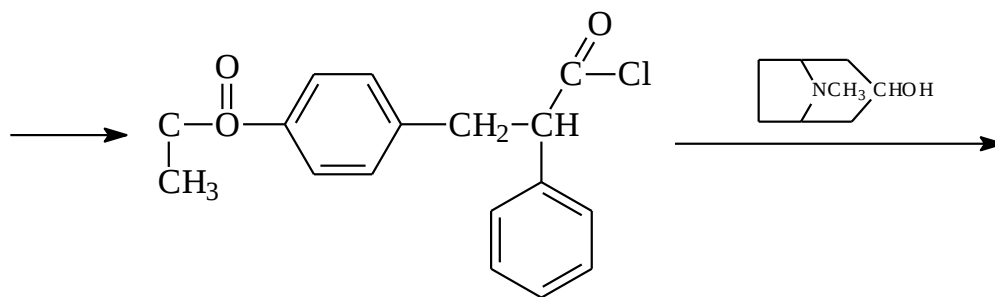


Tropasinni murakkab efir sifatida tropinga difenilasetat kislotaning xlorangidridi ta'sir ettirib olinadi.

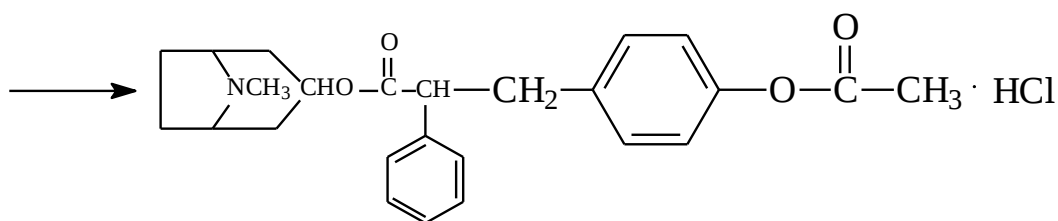


Tropafenni Rossiyadagi Farmakon kimyo farmasevtika sanoat birlashmasi va sobiq Butunittifoq ilmiy tekshirish kimyo-farmasevtika instituti xodimlari tavsiya qilgan quyidagi sxema bo'yicha sintez qilib olinadi:





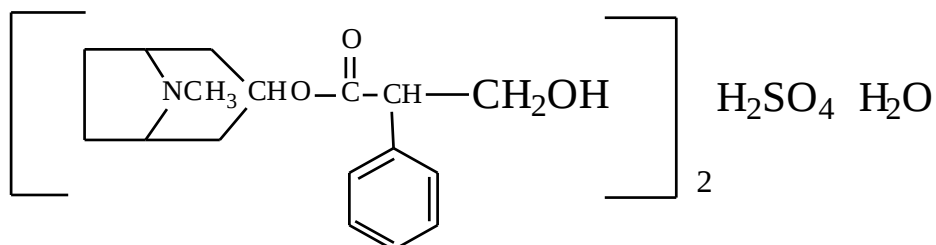
a-fenil-b-(p-asetoksifenil)-propion kislota xlorangidridi



Tropafen

Atropin sulfat (Atropini sulfas). Tarkibi: $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

Tuzilishi:

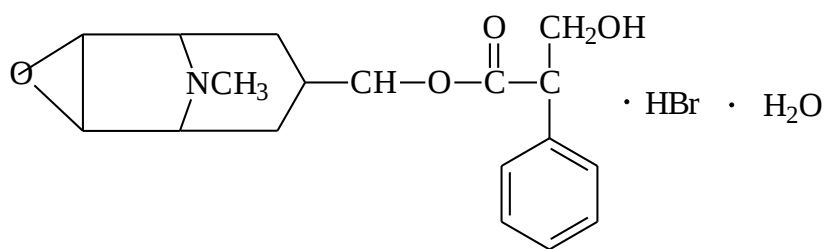


Atropin sulfat hidsiz, taxir mazali kristall kukun bo`lib, suv va 95% li spirda oson eriydi, xloroformda kam eriydi, efirda erimaydi. U 191-195⁰ C haroratda suyuqlanadi.

Skopolamin gidrobromid (Scopolamini hydrobromidum):

Tarkibi- $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$;

Tuzilishi:

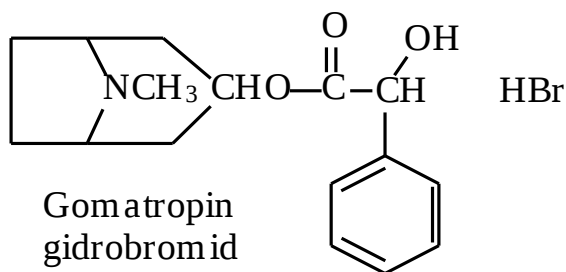


Skopolamin gidrobromid rangsiz, tiniq yoki oq kristall kukun bo`lib, suvda oson eriydi, xloroformda juda kam eriydi. 162-166 °C haroratda suyuqlanadi. U optik faol modda bo`lib, qutblangan nur tekisligini chapga buradi.

Gomatropin gidrobromid (Homatropini hydrabromidum),

Tarkibi- $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$;

Tuzilishi:



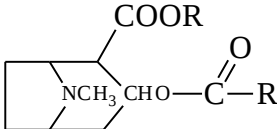
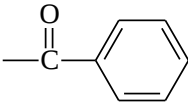
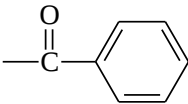
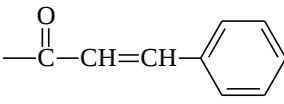
Gomatropin gidrobromid oq, hidsiz kristall kukun bo`lib, suvda engil eriydi, 95% li spirtida qiyin eriydi, xloroformda juda kam eriydi, efirda erimaydi. 210-214 °C haroratda suyuqlanadi.

1.3. Kokain alkaloidi va uning hosilalari.

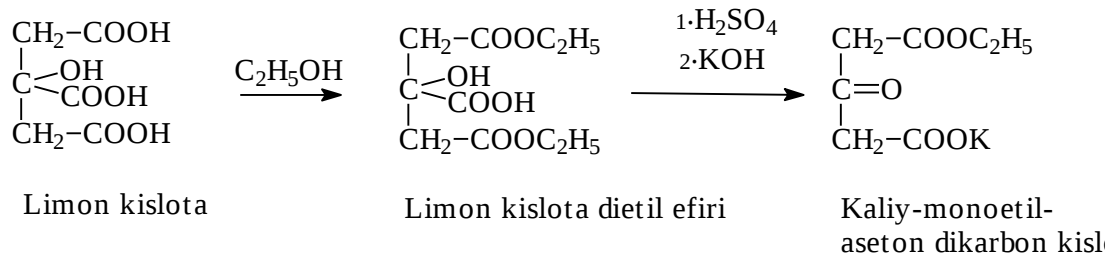
Kokain Janubiy amerikaning tropic oʻrmonlarida, Hindiston, Shri Lanka va Yava orolida koʻp tarqalgan koka (*Erythroxylon coca*) oʻsimligining bargida boʻladi. Bargning tarkibida kokainga yaqin boshqa har xil alkaloidlar ham boʻlib, ularning umumiy miqdori oʻrta hisobda 1-1.5% gachadir. Uning taxminan 0.5% ni oʻsimlikning asosiy alkaloidi-kokainga toʻgʻri keladi. Osimlik tarkibidagi alkaloidlarga kokaindan tashqari benzoilekgonil, tropakokain, metilekgonin, sinnamilkokain kabi alkaloidlar kiradi. Farmakologik taʼsiri jihatidan kokain ulardan birmuncha kuchli taʼsir koʻrsatadi.

Koka bargidagi barcha alkaloidlarning kimyoviy tuzilishini asosini bisiklik aminooksikislota ekgonin tashkil etadi. Ular oʻzaro bir-birlaridan ekgonindagi karboksil guruhiga metal spirit qoldigʻining efirsimon birikkan yoki birikmaganligi hamda ikkilamchi gidroksil guruhiga birikkan kislota qoldigʻining har xilligi bilan farqlanadi (2-jadval) [1,2,5,6].

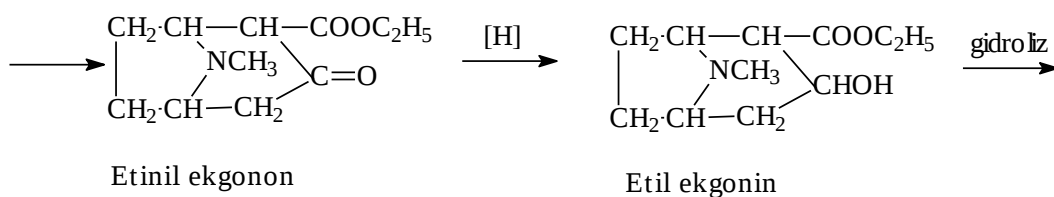
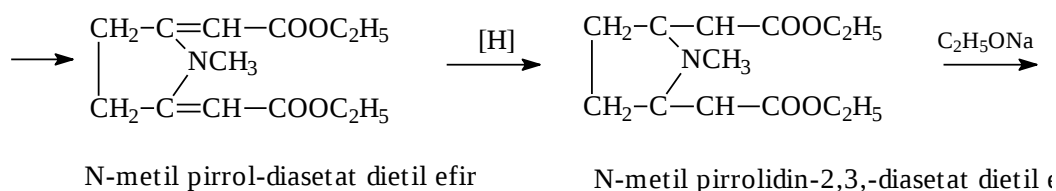
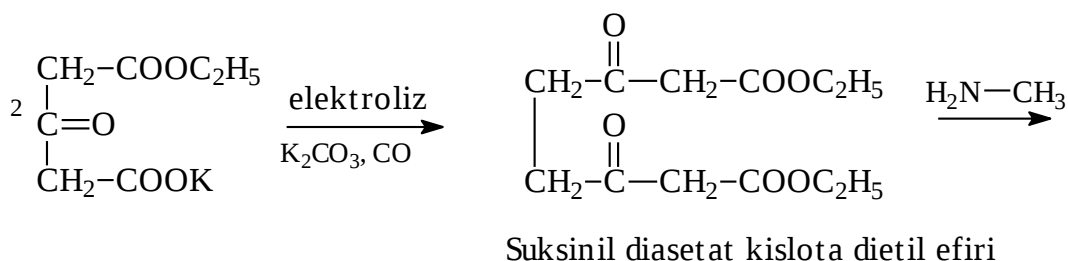
2-Jadval. Kokain guruhi alkaloidlari.

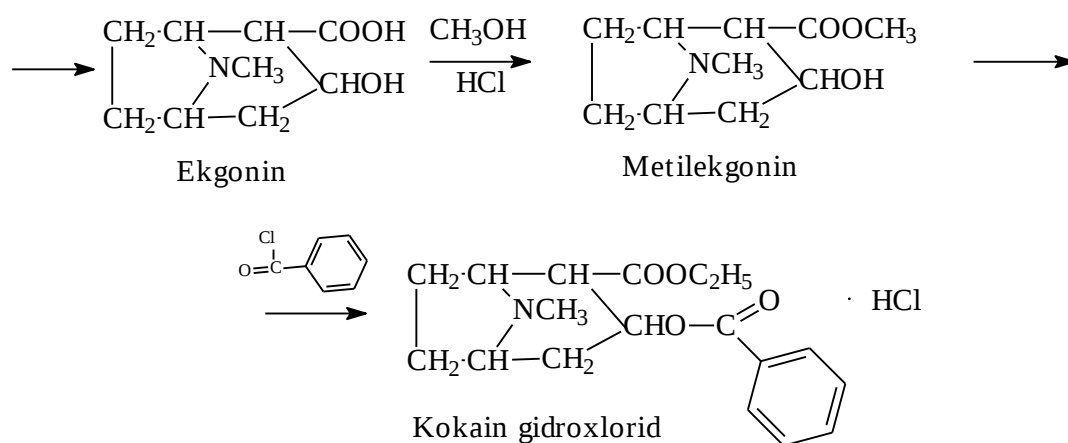
Alkaloidni nomi	R	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$	
			
Benzoilekgonin	-		Benzoy kislota qoldigʻi
Metilekgonin	-CH ₃		-
Kokain	-CH ₃		Benzoy kislota qoldigʻi
Sinnamilkokain	-CH ₃		Dolchin kislota qoldigʻi

Birinchi marta 1860 yili Niman koka o'simligining bargidan sof kokain alkaloidini ajratib oldi. 1898 yilda kokainning kimyoviy tuzilishi to'la o'rganilib chiqildi. 1902 yilda R. Bilstetter tomonidan quyidagi kimyoviy sxema bo'yicha limon kislota asosida uning to'la sintezi ishlab chiqildi va shu bilan kokainning kimyoviy tuzilishi yana bir bor tasdiqlandi.

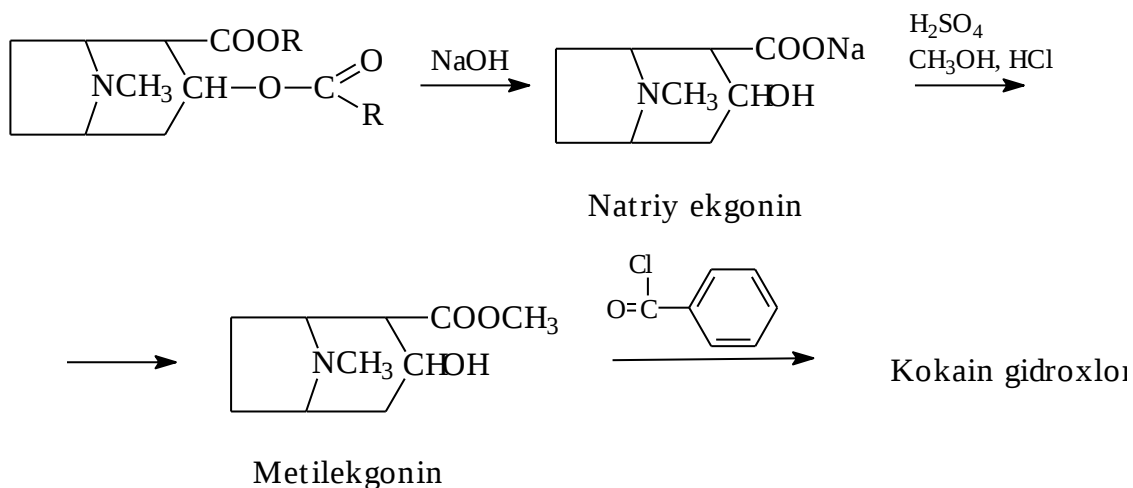


Yuqorida olingan moddani elektroliz qilinsa, uning ikki molekulasini o'zaro kondensirlanib, sintezning keyingi jarayonidga kerakli suksinil diasetat kislotasining dietil efirini hosil qiladi va u asosida kokain olinadi.





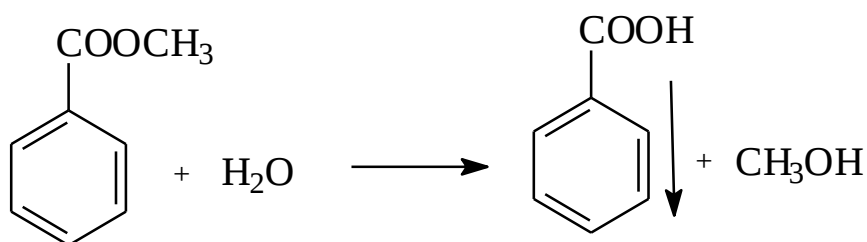
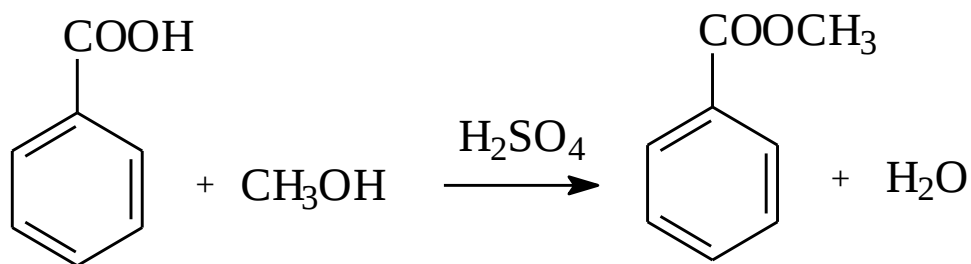
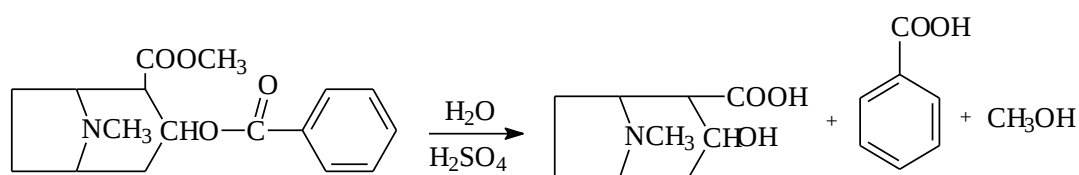
Koka Osimligining bargidan ajratib olingan alkaloidlarning aksariyat ko'pchiligi kokainga o'xshash ekgonin hosilasidan iborat. Shuning uchun ham hozirgi vaqtda kokainni yarim sintetik usul bo'yicha olishda o'simlikni sulfat kislota bilan ishlab, undan ajralib chiqqan alkaloidlar yig'indisini eruvchan sulfat tzig'a o'tkaziladi. So'ngra eritmadan natriy gidroksid eritmasi ta'sirida alkaloidlarning barchasini asos holida cho'ktiriladi. Cho'kmani yig'ib olib, natriy gidroksid eritmasida qizdirish yordamida gidrolizlb ekgoninning natriyli tuziga, keyinchalik esa uni sulfat kislota bilan neytrallab ekgoninga o'tkaziladi. Natijada shu yo'l bilan olingan ekgonindagi karboksil guruhni metillab, so'ngra esa undagi ikkilamchi gidroksil guruhidagi vodorod o'rniga benzoate kislota qoldig'i biriktirib kokain olinadi.



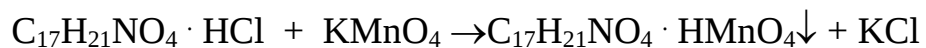
Koka bargidan ajratib olingan barcha ekgonin qator alkaloidlarini parchalab ekgonin olish va so`ngra uni qayta ishlab kokainga o`tkazish birmuncha qulaylikka ega bo`lib, hozirgi vaqtda kokainni olishda asosiy va birdan-bir usul hisoblanadi.

Kokain chinligini, unga konsentrlangan sulfat kislota ta`sir ettirib, suv hammomida qizdirilgandan so`ng, biroz suv qo`shilishi bilan xushbo`y hidli benzoate kislotasining metal efiri hosil bo`lishi bo`yicha aniqlanadi. Bu reaksiya kokainni kislota ta`sirida gidrolizlanib, benzoy kislota va metanolga parchalanishi va ularning o`zaro birikib, benzoy kislotaning metal efirini hosil qilishiga asoslangan.

Aralashma uzoq vaqtturishi natijasida sovib, kristall shaklida spirta eriydigan benzoy kislotasini ajratib chiqaradi.



Preparatning eritmasiga 1% li kaliy permanganate eritmasi qo`shilganda, binafsha rangli kristall cho`kma holida kokainning permanganat tuzi hosil bo`ladi.



Kokain gidroxlorid ushbu reaksiya orqali novokaindan farqlanadi. Kokain gidroxlorid ham boshqa alkaloidlarga o`xshahs ko`pchilik umumiy alkaloidlarni cho`ktiruvchi reaktivlar, jumladan pikrin kislota, Dragendorf reaktivi va boshqalar bilan turli rangga bo`yalgan cho`kmalar hosil qiladi.

1.4. Tropan qatori alkaloidlarining tibbiyotda qo`llanilishi

Tropan qatori preparatlarini tibbiyotda turli kasalliklarni davolashda qo`llanadi. Masalan, atropine sulfatni meda va o`n ikki barmoq ichak yaralarida, ichak va siydik yo`llarining spazmasida, shuningdek xolesistik, bronxial astma va boshqa kasalliklarni davolashda qo`llaniladi. U ko`z kasalliklarida diagnostika uchun ko`z qorachig`ini kengaytiruvchi modda sifatida ishlatiladi [7,8].

Atropin sulfatni 0,25-0,5 mg dan kuniga 2-3 marta ichiriladi. Ko`z tomchisida 0,25% li eritmasi ishlatiladi.

Skopolamin gidrobromidni ba`zida psixoterapiyada (tinchlantiruvchi vosita sifatida), parkinsonizm va boshqa kasalliklarga ishlatiladi. Undan atropin sulfatga o`xshahs ko`z qorachig`ini kengaytiruvchi modda sifatida foydalaniladi. Preparatni 0,25-0,5 mg dan ichiriladi, yoki 0,5-1 mg dan 0,05% li eritmasi ko`z tomchisi sifatida ishlatiladi.

Skopolamin «Aeron» tabletkasi (0,0001g skopolamin kamforat va 0,0004g giastsiamin kamforat) holidagi dengiz va havo kaalliklarini oldini olishda va davolashda ham qo`llaniladi.

Gomatropin gidrobromid farmakologik ta`siri jihatidan atropin sulfatga yaqin turadi. Biroq unga qaraganda birmuncha kuchsiz va qisqa muddat ta`sir ko`rsatadi. Gomatropin gidrobromidni asosan 0,1-0,25% li eritmasi ko`z tomchisi holidagi ko`z

qorachig`ini kengaytiruvchi sifatida ishlatiladi. Tropatsinni parkinson, falaj va mushak tonusini kuchayib ketishi natijasida kelib chiqadigan ba`zi kasalliklarni davolashda 0,01-0,025g dan kuniga 1-2 marta yoki uning 1% li eritmsi 10-15 tomchidan kuniga 2-3 marta ichiriladi.

Tropafenni periferik qon aylanishining buzilishidan kelib chiqadigan turli kasalliklarni, jumladan endarterit, akrostianoz, Reyno xastaligi va boshqalarda ishlatiladi. U qon tomirlari spazmasini yo`qotadi va organizmda qon aylanishini kuchaytiradi.

Tropafenni gipertoniya kasalligini oldini olish va davolashda ham ishlatiladi. Uni 0,5-1-2 ml dan 1% yoki 2% li eritma holida teri ostiga yoki mushak orasiga yuboriladi.

Atropin sulfat, skopolamin gidrobromid, gomatropin gidrobromid va tropatsinlar «A», tropafen esa «B» ro`yxati bo`yicha og`zimakam berkitilgan idishlarda, yorg`lik tushmaydigan joylarda saqlanadi.

Tibbiyotda kokainning gidroksloridli tuzi qo`llaniladi. U hidsiz, achchiq mazali, rangsiz, ninasimon kristall yoki oq kristall kukun bo`lib, suvda juda oson eriydi, 95% li spirtida, xloroform va glitserinda eriydi, efirda esa erimaydi. Preparat 100-105 °C haroratda suyuqlanadi. Kokain gidrokslorid kristalidan til ustiga qo`yilsa, uni jonsizlantiradi va og`riq sezmaydigan qilib qo`yadi.

Preparatni mahalliy anesteziyalovchi modda sifatida, ko`z, quloq, tomoq va burun kasalliklarida 2,50-5% li eritmasi ishlatiladi. Kokain gidroksloridning katta kamchiliklaridan biri, unga kishi organizmining tez o`rganib qolishi (kokainizm) va natijada og`ir kasallikka chalinishidir.

II. TANLANGAN OB`EKTLAR VA TADQIQOT METODLARI

2.1. Alkaloidlarni analiz qilish usullari [4].

I. Alkaloidlarga xos sifat reaksiyalar.

Alkaloidlarni aniqlash uchun o`tkaziladigan sifat reaksiyalarni ikkita katta huruhga bo`lish mumkin:

1. Umumiy - cho`ktiruvchi reaksiyalar.
2. Xususiy (ba`zi alkaloidlarga xos) – rang hosil qiluvchi reaksiyalar.

O`simliklarda alkaloidlar bor-yoqligi birinchi guruhga kiruvchi umumiy reaksiyalar yordamida aniqlanadi. Lekin bu reaksiyalar yordamida o`simlik tarkibida qanday alkaloid borligini aniqlabbo`lmaydi. Alkaloidlar bu reaksiyalarda reaktivlar ta`sirida cho`kma hosil qiladi. Buning uchun xloroform yoki efirda eritilgan asos holdagi alkaloid eritmasidan chinni yoki shisha plastinkachasi ustiga 1-2 tomchi tomizilib quritiladi, so`ngra unga bir tomchi 0.1-0.05 H xlorid yoki sulfat kislota qo`shib eritiladi. Agar eritma ustiga bir tomchi reaktiv qo`shilsa, cho`kma (yoki loyqa) hosil bo`ladi (reaktivdan ozgina qo`shish kerak, aks holda ba`zi alkaloidlar cho`kmasi ortiqcha qo`shilgan reaktivda erib ketishi mumkin).

Alkaloidlarni cho`ktiruvchi reaktiv sifatida kompleks yodidlar (Bushard, Vagner, Meyyer, Marme, Dragendorf reaktivlari), ba`zi kompleks kislotalar: fosfat-molibdat, fosfat-bolfram, silikat-volfram kislotalar (Zonenshteyn yoki Vriza, Sheybler, Bertran yoxud Godfrua reaktivlari), og`ir metal (simob, oltin, platina) tuzlari va ba`zi kislota xususiyatiga ega bo`lgan organik birikmalar (tannin, pikrin kislota) ning eritmaları ishlatiladi.

Yuqorida ko`rsatilgan reaktivlar bilan oqsil moddalar, ularning parchalanish mahsulotlari hamda ba`zi geterotsiklik birikmalar (antipirin va boshqalar) ham cho`kma berishi mumkin. Bundan tashqari, yuqorida ko`rsatilgan reaktivlar

ta'sirida har xil alkaloidlar turli darajada cho`kadi. Shuning uchun alkaloidlarning bor-yo`qligi aniqlanayotgan eritma ko`pgina reaktivlar (kamida 5-6 xil reaktiv) bilan cho`kma hosil qilsa, bu- alkaloid borligidan dalolat beradi, cho`kma hosil bo`lmasa, eritmada alkaloid yo`qligini ko`rsatadi.

Mahsulot tarkibida alkaloidlar bor-yo`qligini aniqlash uchun umumiy (cho`ktiruvchi) reaksiya quyidagicha bajariladi: 100 ml hajmli kolbaga maydalangan mahsulotdan 1g solib, uning ustiga xlorid kislotaning 1% li eritmasidan 25 ml quyiladi va suv hammomida 5 minut davomida qizdiriladi (alkaloidlar mahsulotdan tuz holiday ajralib chiqadi). Kolbadagi suyuqlik sovigandan so`ng filtrlanadi. Bir nechta chinni idishchaga bi necha tomchidan fitrat solib, unga yuqorida ko`rsatilgan umumiy cho`ktiruvchi reaktivlardan 1-2 tomchidan qo`shiladi. Agar ajralmada alkaloidlar bo`lsa, ular miqdoriga qarab tezda yoki bir ozdan so`ng loyqa, cho`kma hosil bo`ladi.

Mahsulot va eritmalarda qanday alkaloid borligini har bir alkaloidga xos rangli reaksiyalar bilan aniqlanadi. Bu reaksiya jarayonida alkaloid molekulasidan suv molekulasi ajralishi, alkaloid oksidlanishi yoki suv tortib oluvchi reaktivlar (kontsentrlangan sulfat kislota va boshqalar) ishtirokida aldegidlar bilan kondensatsiyaga kirishi mumkin. Natijada har bir alkaloidga xos turli rangdagi mahsulotlar hosil bo`ladi.

Alkaloidlarni aniqlashdagi rangli reaksiyalarda kontsentrlangan sulfat, nitrat, xlorid va boshqa kislotalar, formalin, turli oksidlovchi ($K_2Cr_2O_7$, $KClO_4$, H_2O_2), Ishqorlar va ularning aralashmalari hamda boshqa birikmalar reaktiv sifatida ishlatiladi.

Ayrim alkaloidlarga xos bo`lgan xususiy (rangli) reaksiyalar tarkibida shu alkaloidlar bo`lgan o`simliklarni tasvirlashda bayon etilgan.

Alkaloidlarning N- oksid formasi sof (asos) va tuz holiday formalaridek reaksiyaga kirishmaydi. Shuning uchun alkaloidlarning N- oksid formasi avval vodorod yordamida qaytarilib, so`ngra analiz qilinadi.

II. Alkaloidlarning xromatografik analizi [9].

Alkaloid saqlovchi o`simliklarning va alkaloidlarni analiz qilishda xromatografik usullarning hamma turlari (adsorbtsion, ion almashish, taqsimlanish, bo`linish va boshqalar) keng miqyosda qo`llaniladi. Bu usullardan alkaloidli ajratmada qancha va qanday birikmalar (chinligini aniqlashda, ya`ni identifikatsiya qilishda) borligi, alkaloidlar yig`indisidan ayrimlarini ajratib olishda hamda ularning miqdorini aniqlashda foydalaniladi.

O`simliklar tarkibida qancha (son jihatidan, miqdori emas) alkaloidlar borligi va ularni taxminiy chinligini aniqlashda (identifikatsiya qilishda) xromatografik analiz usullaridan qog`ozda va yupqa qavatda o`tkaziladigan taqsimlanish xromatografik usullari juda ham qo`l keladi.

Xromatografik analiz qilish uchun avvalo mahsulotdan tegishli ajratma tayyorlanadi. Buning uchun maydalangan mahsulotdan 1g olib, 100 ml hajmli kolbaga solinadi, ustiga xlorid kislota 1% li eritmasidan 25 ml quyib, vaqt-vaqtida chayqatib turgan holda bir soat davomida qo`yib qo`yiladi yoki qaynab turgan suv hammomi ustida 5 minut qizdiriladi, so`ngra uni sovutib, paxta orqali 100 ml li bo`luvchi voronkaga filtrlanadi. Filtratda alkaloidlar tuz holida bo`ladi. Keyin ajratma fenoltalein bo`yicha ishqorli sharoitga o`tguncha filtratga ammoniy gidroksidining kontsentrik eritmasidan tomchilab qo`shiladi va asos holiga o`tgan alkaloidlar 5 ml xloroform bilan chayqatib ajratib olinadi. Shu ajratma xromatografik analiz uchun ishlatiladi.

Alkaloidlarning qog`ozli xromatografik (QX yoki BX) analizi.

Xromatografik qog`ozning (uzunligi 30-40 sm, eni 12 sm) “start” chizig`iga (pastki chetidan 2-3 sm balandligida) kapillyar naycha yoki mahsus tomizg`ich yordamida tayyorlangan ajratmadan 0.1 ml hamda alkaloidlarning “guvoh” eritmalaridan bir-biridan 2 sm masofada tomiziladi (tomizilgan dog`ning diametri

5 mm dan katta bo'lmashligi kerak). Tomizilgan ajratma va "guvoh" eritmalar quriganidan so'ng xromatografik qog'oz bir sutka oldin H-butenol-sirka kislota-suv aralashmasi (5:1:4 nisbatda) qo'yib qo'yilgan xromatografik kameraga joylashtirib (qog'ozni pastki cheti 5 mm cha suyuqlikka tushib turishi kerak), 14-15 soat davomida xromatografiya o'tkaziladi (xromatografik kameraning qopqog'i yopiq holda bo'ladi). Ko'rsatilgan vaqt o'tgandan so'ng, xromatogramma kameradan olinadi, quritiladi va unga Dragendorf reaktivi purkaladi. Natijada ajratmadagi alkaloidlar va "guvoh" alkaloidlar sariq fondga zarg'aldoq (to'q sariq) dog'lar holda ko'rinadi. Dog'larning R_f aniqlanadi va ajratmadagi hamda "guvoh" Alkaloidlarning R_f ini solishtirib ko'rib, o'simlik ajratmasida qanday alkaloidlar borligi to'g'risida xulosa chiqariladi.

Alkaloidlarning Yupqa qavatli xromatografik (YuQX yoki TSX) analizi.

KSK markali silikagel yopishtirilgan 12×9 sm li oyna plastinkasi yoki "Silufol" plastinkasining "start" chizig'iga kapilyar naycha yoki maxsus tomg'ich yordamida o'simlikdan tayyorlangan ajratmadan hamda "guvoh" alkaloidlar eritmasidan bi-biridan 2 sm masofada 0.1 ml dan tomiziladi (tomizilgan dog'larning diametric 5 mm dan katta bo'lmashligi kerak). Dog'lar quriganidan so'ng plastinka oldindan xloroform-atseton-dietilamin (5:4:1 nisbatida) suyuqliklar aralashmasi (qo'zg'aluvchan sistema) qo'yib qo'yilgan xromatografik kamerasiga joylashtiriladi. Xromatografiya qilish vaqti (30-40 minut) o'tgandan so'ng plastinka kameradan olinadi, quritiladi va unga Dragendorf reaktivi purkaladi. Natijada o'simlikdan ajratib olingan va "guvoh" alkaloidlar sariq fonda zarg'aldoq (to'q sariq) dog'lar holda ko'rinadi. Dog'larning R_f lari hisoblanadi. So'ngra o'simlik ajratmasidagi va "guvoh" alkaloidlarning R_f larini solishtirib ko'rib, o'simlikda qanday alkaloid borligi aniqlanadi.

III. Alkaloidlar miqdorini aniqlash usullari.

Alkaloidlar miqdorini aniqlash usullari ko'p bo'lib, ular alkaloidlarni cho'ktirish, oksidlash, asos sifatida neytrallash hamda turlirangdagi birikmalar hosil qilishga asoslangan. Shu sababli aniqlash usullari ham turlicha. Mahsulot tarkibidagi alkaloidlar miqdorini aniqlash usullari asosan uch bosqichdan iborat:

1. Alkaloidlarni mahsulotdan erituvchilar yordamida ajratib olish.
2. Alkaloidlarni turli aralashmalardan tozalash.
3. Toza alkaloidlar miqdorini turli usullar bilan aniqlash.

Mahsulotdagi tropan guruhiga kiruvchi alkaloidlar miqdorini aniqlash (XI DF bo'yicha). Maydalangan (teshigining diametric 1 mm bo'lgan elakdan o'tadigan) bargdan (belladonna, mingdevona yoki bangidevona) aniq 10 g tortib olib, 250 ml li shishaga solinadi, ustiga 150 ml efir va ammiakning kontsentrangan eritmasidan 7 ml qo'shib, bir soat davomida chayqatiladi. Bunda asos holiday erib, efirga o'tgan alkaloid eritmasini darrov 200 ml hajmdagi boshqa shishaga paxta orqali filtrlanadi, ustiga 5 ml distillangan suv qo'shib chayqatiladi va tinitish uchun biroz qo'yib qo'yiladi. Tinigan efirli ajratmadan 90 ml ni tsilindrda o'lchab (har 15 ml efirli ajratma 1g mahsulotga to'g'ri keladi), 200 ml lib o'luvchi voronkaga quyiladi. Tsilindrga ikki marta 10 ml dan efir solib chayiladi va uni voronkadagi efirli ajratmaga qo'shiladi.

Efirga o'tgan (Bo'luvchi voronka ichidagi) alkaloidlarni boshqa aralashmalardan tozalash uchun efirdagi alkaloidlar eritmasiga 20 ml 1% li xlorid kislota qo'shib, 3 minut chayqatiladi. Bunda alkaloid asos holidan tuzga aylanadi va suvda eriydi.

Alkaloidlar tuz holiday erib o'tgan 1% li hlorid kislota 200 ml li boqa bo'luvchi voronkaga diametric 5 sm lifiltr qog'oz orqali filtrlanadi. Kislota qismi ajratib olingandan so'ng efirli ajratmaga 15 ml 1% li xlorid kislota qo'shib, 3 minut davomida chayqatiladi. Shundan keyin kislota qismi ajratib olinib, oldingi kislotaqismiga (20 ml ga) qo'shiladi. Efirli ajratmaga oxirgi marta 1% li xlorid kislota 10 ml qo'shib, 3 minut davomida chayqatiladi va ajratib olingan kislota

qismi oldingi portsiyalarga qo`shiladi. Uch marta 1% li xlorid kislota qo`shib, chayqatib, kislota qismi ajratib olingan efirli ajratmada alkaloid qolmaydi (Meyyer reaktivi yordamida tekshirib ko`riladi). Alkaloidlar eritmasi filtrlangan filtr qog`oz 2 marta 5 ml dan 1% li xlorid kislota bilan chayiladi va shu voronkaga quyiladi.

Filtrat ammiak eritmasi yordamida ishqoriy holatga keltiriladi (fenolftalein bo`yicha) va asos holidagi alkaloid uch marta xloroform bilan (20 ml, 15 ml va 10 ml) 3 minutdan chayqatiladi. Alkaloidlarning xloroformdagi erit masi (har qaysi portsiyasi ayrim-ayrim holda) 4-5g yangi suvsizlantirilgannatriy sulfat solingan filtr qog`oz orqali 100 ml li kolbaga filtrlanadi. Filtr qog`oz 2 marta 5 ml dan xloroform bilanshu kolbaga yuviladi. Natijada asos holidagi alkaloidlarning hammasi erib, xloroformga butunlay o`tgan bo`lishi kerak (Meyyer reaktivi yordamida tekshirib ko`riladi). Filtratdan xloroform suv hammomi ustida haydaladi. Qolgan 1-2 ml xloroformli eritmaga sprintsovka bilan havo yuborib, xloroform butunlay uchirilsa, kolbada mahsulotdan ajratib olingan asos holidagi alkaloidlar yig`indisi qoladi. Bu yig`indi miqdorini aniqlash uchun kolbaga 15 ml 0.02 H xlorid kislota eritmasidan qo`shib, suv hammomi ustida biroz qizdiriladi (asos holidagi alkaloidlar kislota bilan tuz hosil qilib eriydi), so`ngra indicator (ikki tomchi metal-qizilni spirtli eritmasidan va bir tomchi metal-ko`k eritmasidan) qo`shib, reaksiyaga kirishmay qolgan, ortiqcha hlorid kislota natriy ishqorning 0.02 H eritmasi bilan kolbadagi aralashmayashil rangga kelgunga qadar titrlanadi. 1 ml 0.02 H li xlorid kislota eritmasi 0.00578 g alkaloidga (giostsiamin alkaloidi bo`yicha) to`g`ri keladi.

Absolyut quritilgan mahsulotdagi alkaloidlarning % miqdori quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$X = \frac{(a - b) \cdot 0,00578 \cdot 100 \cdot 100}{P \cdot (100 - W)}$$

Bunda X-mahsulot tarkibidagi alkaloidlarning % miqdori; a-asos holidagi alkaloidni eritish uchun olingan 0.02H xlorid kislota ml miqdori; b-reaksiyaga kirishmay qolgan 0.02 H xlorid kislota titrlash uchun ketgan 0.02 H natriy

ishqorining ml miqdori; P-hisoblash uchun olingan mahsulot og'irligi (alkaloidlar efirdagi boshlang'ich ajratmasining har 15 millilitri analiz uchun olingan mahsulotning bir gramiga to'g'ri kelishi hisobi bo'yicha); W-mahsulotni absolyut quritilganda yo'qotilgan namlik miqdori.

Hozirgi vaqtda alkaloidlarning chinligini aniqlash – identifikatsiya qilish hamda miqdoriy aniqlashda turli spectral (UF-, IQ-, PMR-, mass-spektr va boshqalar) usullardan juda keng ko'lamda foydalanilmoqda. Chunki alkaloidlarning spektrlarini to'g'ri “o'qish” (o'rganish) natijasida ular molekulasida to'yinmagan qo'shbo'g'lar, turli funktsional guruhlar (karbonil, karboksil, gidroksil, N-metil va boshqalar), aromatic halqa va boshqalarni bor-yo'qligini hamda qayerda joylashganligini aniqlash mumkin.

Spektralanaliz usullari xromatografik usullar singari faqat alkaloidlar analizida emas, umuman o'simliklardan olinadigan hamma biologik faol moddalar analizida keng qo'llaniladi.

O'simliklardan alkaloidlarni ajratish



3-rasm. gullash jarayoni

Alkaloidlar o'simlik organizmiga ko'p foizda uchramaganligi uchun ularni xom ashyodan to'liq ajratib olish muxim vazifa xisoblanadi.

Alkaloidlarni olish usullari:

1. Ekstraktsiya. Suyuqlik-suyuqlik bilan ekstraktsiyalanadi.
 2. Ion-almashinish usuli.
 3. Elektrokimyoviy usul elektrodializ rejim tanlab olinadi.
- Ekstraktsiya usulida ajratish uslubini ikki guruxga bo'lish

mumkin. Birinchi va ikkinchi modifikatsiya buyicha alkaloidlarni olish.

Yoki:

1. Tuzlar ko'rinishidagi ekstraktsiya.
2. Erkin asoslar ko'rinishidagi ekstraktsiya.

Birinchi xolda o'simlik xom ashyosi o'ziga mos, yani tarkibidagi biofaol moddalarni to'liq eritib ajratuvchi erituvchi bilan ishlanadi. Bunda ko'p bo'lmagan miqdorda biron-bir kislota (sirka, xlorid, vino, limon va boshqalar) qo'shiladi. Odatda ekstraktsiya konussimon ekstraktsion apparatlarda (perkolyatorlarda) olib boriladi. Unga kukun qilib maydalangan xom ashyo solinadi va erituvchi quyiladi. Bir necha soat damlangan aralashmani perkolyator quyi qismidagi krandan oqiziladi, xom ashyoga esa yangi erituvchi quyilaveradi va bu jarayon alkaloidlar to'liq ajralguncha davom etadi, ya'ni perkolyatordan oqayotgan suyuqlikdan alkaloidlarga sifat reaksiya bermagan vaqtgacha davom ettiriladi. Uzluksiz perkolyatorlardan foydalanish ishni yanada osonlashtiradi. Bunda perkolyator kranidan qancha suyuqlik sekin oqib chiqishiga qarab, perkolyator yuqori qismiga shuncha yangi erituvchi qo'shiladi. Agar apparatga to'g'ri kelsa, ekstraktsiyaga bir necha perkolyator, qarama-qarshi oqim printsiptiga ko'ra, ulash maqsadga muvoffiq bo'ladi. Bunda birinchi perkolyatordan oqayotgan suyuqlik ikkinchi perkolyatordagi yangi xom ashyoga quyiladi, ikkinchi perkolyator kranidan chiqqan suqlik uchinchi perkolyatorga yangi xom ashyoga quyiladi. Bu usul bilan ko'p kontsentrangan alkaloidlar eritmasi olinadi va kam miqdorda erituvchi ishlatiladi. Sanoatda odatda shunday ekstraktsion batareyalardan foydalaniladi, bunda 5-10 perkolyator ishlatiladi.

Alkaloid tuzlari, odatda, suv va spirtida (metil, etil) eriydi, efir va organik erituvchilarda erimaydi. Shuning uchun alkaloidlarni tuz xolida ajratish uchun erituvchi sifatida odatda suv yoki spirt ishlatiladi. Bu usulda ishlatiladigan ekstraktorlar:

1. Qarama-qarshi oqimli turi
2. Uzlukli va uzluksiz ishlaydigan

Bu usulda qo'yiladigan talablar:

1. Maxsulotning yuqori darajada chiqishi
2. Kontsentratsiyasi yuqori bo'lishi
3. Jarayon yuqori tezlikda borishi kerak.

Usulning afzalligi:

1. Suvning arzonligi

Kamchiligi:

1. DXE ni qayta ishlashga berilishi
2. Texnika xavfsizlik qoidalariga yuqori talablar qo'yilishi
3. 2-chi modifikatsiyaga qaraganda unumdorligi kam - 45-65%.
4. Bosqichlarning ko'pligi.

Bu usulda efedrin gidrokslorid, anabazin gidrokslorid, paxikarpin, lobelin gidrokslorid olinadi. Bu usulning chiqish unumi - 45-65%.

Ikkinchi modifikatsiya bo'yicha alkaloidlarni ajratish kerak, u ishqor bilan ishlanadi. Ayrim xolda sal kamroq o'simlik xom ashyo kukuni quruq asos (magniy oksid yoki oxak) bilan yaxshilab aralashtiriladi, keyin ekstraktsiyaga yuboriladi. Boshqa xollarda o'simlik ishqor (ammiak, soda, NaOH) eritmasi bilan yaxshilab aralashtiriladi, keyin perkolyatonga ekstraktsiyaga yuboriladi. Erkin alkaloidlar nafaqat suv va spirtida balki organik erituvchilarda xam yaxshi eriydi. Bu usulda erituvchi tanlash ko'lamini keng. Bu maxsulotda ko'p xollarda benzol, dixloretn, xloroform, olein spirti, kerosin ishlatiladi. Shularda xar bir erituvchi o'z afzalligi va kamchiliklariga ega. Ekstraktsiya jarayoni perkolyatsiya usuli bilan nordon maxsulotdagidek olib boriladi. Mos ishqorni tanlash muxim daqiqa bo'lib xisoblanadi, chunki bir tomondan alkaloidlar kuchli ta'sirga ta'sirchan va nojo'ya o'zgarishlarga uchraydilar; boshqa tarafdin esa shunday xolatlar bo'lishi mumkin-ki qachon alkaloid kuchli asos bo'lib, bunda ammiakka o'xshash kuchsiz asoslar alkaloidini tuzdan ajrata olmaydi.

Boshlang'ich ekstraktsiya. Yuqorida aytib o'tganimizdek ekstraktsiya vaqtida alkaloidlar bilan bir qatorda eritmaga ballast moddalar o'tadi. Ular toza asos ajralib chiqishini qiyinlashtiradi. Bunday noqulayliklarni chetlab o'tish uchun ayrim xollarda xom ashyoni oldindan tozalash yo'li qo'llaniladi. Buning bilan xom ashyo oldin kuchsiz kislota (yoki tuz) bilan ishlanadi va benzol bilan ekstraktsiya qilinadi. Tuzlar ko'rinishidagi alkaloidlar bu erituvchiga o'tmaydi, erituvchi nordon yoki neytral ekstraktiv moddalarni o'ziga tortib oladi. Bunday boshlang'ich ishlashdan keyin o'simlik xom ashyosini mos ishqor bilan ishlanadi va 2 chi marta birinchidagidek ajratib olinadi. Bunda alkaloidlar eritmasi nisbatan toza, keraksiz moddalarni kam saqlagan va undan toza ishqorlarni ajratish osonlashadi. Ammo bu usul katta va ko'p vaqt talab etganligi uchun aloxida xollarda ishlatiladi.

Erkin asoslar ko'rinishida alkaloidlar ekstraktsiyasi. a) Nordon, suvli yoki spirtli ekstraktsiyalar. Alkaloidlarni suvli, nordon tuzli eritmalardan ajratish uchun bu eritmalarni ishqorlantiriladi va alkaloid so'riladi yoki suv bilan aralashmaydigan erituvchi bilan jalb qilinadi (efir, benzol, xloroform, metil spirti), odatda bitta bunday qayta ishlash kamlik qiladi. Shuning uchun uni tozalashda suyultirilgan (1-5%) kislota qo'llaniladi. Unga alkaloidlar to'liq o'tadi, keraksiz moddalarning katta qismi organik erituvchida qoladi. Tozalangan nordon eritma yana nordonlashtiriladi va undan yana suv bilan aralashmaydigan erituvchi yordamida alkaloid ajratib olinadi. Endi erituvchi xaydalgandan keyin «alkaloidlar yig'indisi» ni beradi, u keyingi jarayonga yuboriladi.

Spirtli nordon eritmalarda avval spirtni yuqotish kerak, bu suvli xammomda xaydash yuli bilan amalga oshiriladi, qolgan quyuk massa suv bilan ishlanadi (yoki suyultirilgan kislota bilan), bunda qisman smolali moddalar erimagan xolda qoladi va ular filtratsiya yuli bilan ajratib olinadi. Bu smolalar ko'pincha alkaloidlarni ma'lum qismini adsorbtsiyalaydi, shuning uchun ular bir necha marta issiq suv bilan (yoki suyultirilgan kislota bilan) alkaloidlarni ulardan to'liq ajrab chiqquncha qayta ishlanadi.

Kislota, suvli eritma smolalar filtratsiyasidan keyin olingan, ma'lum miqdorda keraksiz modda saqlaydi, ular alkaloidlarni tozalashni qiyinlashtiradi. Ularni yuqotish uchun bu eritma efir, xloroform va boshqa erituvchilar bilan «yuviladi». Bu yul bilan olingan nordon, suvli eritma yuqorida aytib o'tganimizdek uzoq vaqt qayta ishlanishi kerak.

Oxirgi paytda suvli va kislotali diffuziya aralashmadan alkaloidlarni ajratish uchun qulay usul adsorbtsiyadan foydalaniladi. Adsorbent bo'lib odatda ko'mir va ion almashuvchi adsorbentlar tabiiy loy (glina) yoki suniy smolalar ishlatiladi.

Alkaloidlar adsorbtsiyasi eritma va adsorbentni mexanik aralashtirish yoki adsorbent bilan to'ldirilgan kolonkalar orqali eritmani o'tkazish yuli bilan amalga oshiriladi. Alkaloidlarni desorbtsiyasi sorbentni oldin erituvchi ishqorli suvli eritmasi, keyin organik erituvchi bilan qayta ishlashdan iborat. Erituvchi xaydaligandan keyin alkaloidlar yig'indisi xosil bo'ladi va u keyingi qayta ishlashga yuboriladi. Xozirgi kunda adsorbtsiyali usul ko'pgina alkaloidlar ajratib olishda keng qo'llanilmokda.

b) Ishqoriy ekstraktsiyalar. O'simlikni ishqoriy ekstraktsiya yordamida olingan erkin alkaloidlarni eritmalari suv va spirtli ekstraktlarga nisbatan tozaroq, ya'ni o'zida ballast modda saqlaydi. Ularda alkaloid ajratish uchun, bu eritmalar suyultirilgan kislota (1-5%) bilan chayqatiladi, bunga xamma alkaloidlar o'tadi. Bu kislotali eritma oddiy tozalashga yuboriladi. 2 chi modifikatsiyali usulning afzalligi:

1. Asosiy jaryonlarning kamligi
2. Alkaloidlarni ajratib olishdagi chiqimning yuqori bo'lishi - 55-75%.

Kamchiligi:

1. Katta xajmda organik erituvchini ishlatilishi.
2. Ishlatilgan DXE ni regeneratsiya qilish muammolari.
3. Texnika xavfsizligi va yong'in xavfsizligiga qo'yiladigan yuqori talablar.
4. Ishlatildigan asbob-uskunalarga qo'yiladigan talablar.

Shu usul bilan quyidagi alkaloidlar olinadi:

1. Termolabil alkaloidlar.
2. Tropan unumi bo'lgan alkaloidlar.

Bu usulning chiqish unumi - 55-75%

Ion-almashinishi bo'yicha alkaloidlarni olish va tozalash. Bu usul sintetik, tabiiy, ionitlarni ishlatishga asoslangan. Tabiiy ionlarga sellyuloza, tuproq kiradi. Sintetikka esa ion almashinuvchi smolalar, anionitlar, kationitlar kiradi. Kationitlar yuqori molekulyar birikmalar (YuMB) bo'lib 2 xil turda bo'ladi:

1. Yuqori kislorodli (sulfid kislota qoldig'i va fosfat kislota qoldig'i)
2. Past kislorodli (COOH-, fenollar)

Kationitlar faqat ishqoriy sharoitda ishlatiladi. Ion almashinishi usulining, asoschisi N.A.Izmailovdir.

1. Ionitni adsorbtsiya sharoitini shunday xolatda olib borish kerakki unda ionitda alkaloidlarning adsorbtsiyasi maksimum darajada va minimum darajada suyuqlik fazasida bo'lishini ta'minlash kerak.
2. Shunday sharoitlar tanlash kerakki unda max desorbtsiya chiqishi kerak, mip darajada suyuqlik fazada ta'minlanish kerak.
3. Sorbent miqdorini xisoblashda shuni xisobga olish kerakki sorbtsiya vaqtida ma'lum bir ionlarning ion almashinuv usuliga muvofiq emas, balki molekulyar sorbtsiya xisobiga amalga oshishi mumkin.
4. Desorbtsiya vaqtida ortiqcha desorbtsiya qilish uchun suyuqlikning miqdori katta bo'lishi kerak bu esa desorbtsiyaga uchragan alkaloidlarni ionizatsiyalashni kamaytiradi.
5. Sorbtsiya vaqtida pH qiymati katta ahamiyatga ega, bunda rN ning ko'rsatkichi shunday tanlanishi kerakki bunda alkaloidlarning tuzlari max. darajada ionlashgan va vodorod ionlariga qarama-qarshi bo'lishi mumkin emas.

Chiqish unumi -75-80%

Afzalliklari.

1. Juda qulay usul, chunki ishlatilayotgan erituvchi suv, u esa arzon.

2. Ion-almashinish smolalarning narxi arzonligi va qoplashi yaxshi.

3. Ishlatilayotgan uskunalar oddiy va qimmatbaxo emas.

4. Texnika xavfsizlik talablariga javob beradi.

5. Chiqish unumdorligi yuqori.

6. Kam mexnat talab qiladi.

Kamchiligi.

1. Uzoq vaqt talab qiladi.

Sorbentlarga qo'yiladigan talablar

1. Sorbentlar (suv, kislota, ishqorlarda, spirt, organik erituvchilarda) erimasligi kerak.

2. Kimyoviy turg'unlik bo'yicha barqaror bo'lishi kerak, ya'ni reaksiyaga kirmasligi kerak.

3. Mexanik barqaror, chidamli, bo'kish koeffitsienti 15% dan kam bo'lishi kerak.

4. Sorbentlar standartlangan bo'lishi kerak

5. Butun dinamik almashinish sig'imi, o'zidan 0,01 HCl o'tkazish yuli bilan aniqlanadi. Muvozonat almashinishi sig'imi bu o'zgaruvchan ko'rsatkich bo'lib pHga bog'liq.

6. Tanlab sorbtsiya qilishga ega bo'lishi kerak.

7. Kinetik xossaga ega bo'lishi kerak.

8. Sorbent temperaturaga chidamli bo'lishi kerak.

Texnologik jarayon quyidagicha bo'ladi. Sorbent KU (universal kationit-KU) ishlatilganda bunda alkaloidlar tuz xolida bo'ladi. Asosan sorbtsiyani adsorbent batareyalarda to'lqin oqimi usulida olib boriladi. Eng ko'p alkaloidlar yig'ilgan suvli ajratma sorbentga yuborilib 1chi sorbentga vakuum orqali uzatilib turiladi. Desorbtsiya qarama-qarshi oqimda amalga oshiriladi. Alkaloidlarning konsentratsiyasi suyuq fazada olish uchun 10 barobar ajratuvchiga nisbatan qo'llaniladi.

Individual alkaloidlarni ajratish

Bizga ma'lum bo'lganidek, juda kam xollarda o'simlik bir turdagi alkaloid saqlaydi. Juda ko'p xollarda ekstraktsiya davomida murakkab asoslar aralashmasini olamiz. Shu sababdan oldimizda individual alkaloidlar ajratish masalasi kelib chiqadi. Bu ishni amalga oshrish uchun umumiy bir yo'llanma berish qiyin. Lekin bir nechta umumiy sxema bera olish mumkin.

a) Qaynash temperaturasiga asoslanib alkaloidlarni ajratish. Ayrim xollarda aralashmadagi alkaloidlar qaynash temperaturasiga ko'ra bir-biridan keskin farq qiladi, shu sababdan kasrli xaydash yo'li bilan ularni ajratish mumkin. Masalan, *Conium maculatum. L.* tarkibidagi koniin va kongidrin qaynash temperaturalari bilan bir biridan farq qiladi va bunda qo'pol birlamchi fraktsiyalashni ko'rish mumkin. Yanada to'liq ajratishni asosli aralashmani mos erituvchi bilan qayta ishlashda olish mumkin, bunda asosiy maqsad bizga kerakli modda erituvchida erib, qolgan qismi erimaydi yoki aksi, asosli qism erituvchida erimasdan qolgan qism yaxshi eriydi.

Erituvchi sifatida ko'p xollarda suv, spirt (etil, metil, amin), efir, atseton, xloroform, benzol va uning gomologlari, petroleyn efiri va ularning aralashmalari ishlatiladi. Ko'pincha eruvchanlikdagi farq uncha katta bo'lmaydi, bu xolda eruvchanlik aralashmasi qisman ajratadi. Bunda erituvchi qayta ishlatiladi, bu esa o'z yo'lida qiyinchiliklar tug'diradi. Erituvchilar bilan ajratish sovuqda yoki qizdirish yo'li bilan amalga oshiriladi. Erigan modda (yoki moddalar aralashmasi) kristallanadi. Bu kristallarni qayta kristallab ularni tozalash mumkin. Matochniklar konining qaynash temperaturasi $166-167^{\circ}\text{S}$, kongidirniki esa $225-226^{\circ}\text{S}$, bu esa ularni oddiy fraktsiyali xaydash yo'li bilan ajratishga yordam beradi. Alkaloidlar yuqori temperaturaga chidamsiz va bu temperaturada oson parchalanuvchan bo'lganligi uchun bu xaydash odatda past bosimda olib boriladi. Alkaloidning to'liq tozalanishi uchun bitta kasrli xaydash maqsadga muvoffiq emas, bunday xollarda boshqa tozalash usullari xam qo'llaniladi.

b) Xar xil erituvchanlikka asoslangan usullar. Alkaloidlar va ular tuzlarining xar xil erituvchilarda erituvchanlik farqlari ularni ajratish va tozalashda qo'llaniladigan asosiy usul bo'lib xisoblanadi. Ekstraktsiya davomida olingan birlamchi kislotali eritma tarkibidagi "alkaloidlar yig'indisi" ni ajratishda aralashmaydigan organik erituvchilarni qo'shish yordamida qisman qatlam ajralmasini kuzatish mumkin. Bu ajratish albatta to'liq bo'lmaydi quyultiriladi (erituvchini xaydash yoki oddiy temperaturada bug'latish yo'li bilan), bunda moddalarni yangi portsiyasi ajraladi. Bunday kasrli kristallash maqsadga olib keladi. Erituvchanlik farqi juda kichik bo'lganda bu jarayon xar bir fraktsiya bilan bir necha marta takrorlanadi. Adabiyotlarda ko'rsatilishicha to'liq ajratish uchun qayta kristallanish yuz martagacha takrorlangan.

Bunda bir narsaga axamiyat berish kerak, bu xam bo'lsa alkaloidlar aralashmasining erituvchanligi aloxida komponentlar erituvchanligi o'rtachasiga teng bo'lmasdan, uning oshish tomoniga tezlikda o'zgaradi. Masalan, suvda umuman erimaydigan va organik erituvchilardan oson eriydigan morfin, boshqa alkaloidlar ta'sirida, ayniqsa oqsillar, smolalar va boshqa moddalar, suvli eritmaga oson o'tadi. Qandaydir alkaloid ajratilganda uning erituvchanligi kamayadi, kristallanish xususiyati ortadi. Qiyin yoki umuman kristallanmaydigan ko'pchilik asoslar (aralashma tarkibida joylashgan) birlamchi tozalangandan keyin oson kristallanadigan bo'lib qoladi.

Organik erituvchilarda kristall xolda yomon eriydigan ko'pchilik alkaloidlar, maydalangan, amorf xolda bu erituvchiga oson o'tadi.

Tozalashni yana bir yaxshi usuli asosli aralashmani qandaydir tuzga o'tkazishdir. Bundan maqsad tuzlar erkin asoslarga nisbatan oson kristallanadi. Shunday xolatlar xam bo'lganki erkin asos kristali umuman olinmagan, lekin tuzi oson kristallanadi. Mineral kislotalardan bu maqsadda odatda xlorid, bromid, yodid va xlorli kislotalar ishlatiladi, sulfat, nitrat, fosfat kislotalar kam ishlatiladi. Sanoatda qo'sh tuzlar xam qo'llaniladi. Organik kislotalardan shavel, vino, pikrin kislotalar

ishlatiladi. Alkaloid tuzlari odatda suvda, spirtidan, atsetonda va shunga o'xshash erituvchilarda eriydi. Ko'pincha xloridlar xloroformda erishi qobiliyati va suvli eritmadan bu erituvchiga o'tish qobiliyati katta ahamiyatga ega.

v) Xar xil “asoslilik kuchiga” asoslangan ajratish usuli. Xar xil alkaloidlar xar xil asosliylilik kuchiga ega, bu usul shunga asoslangan. Agarda bunday alkaloidlar aralashmasiga neytrallash uchun kamlik qiladigan kislota qo'shsak, birinchi xolda kuchli asoslar kislota bilan bog'lanadi, kuchsiz asoslar esa erkin xolda keladi. Va aksi kislota bilan bog'langan alkaloidlar aralashmasiga oz miqdorda ishqor qo'shilsa, birinchi bo'lib kuchsiz asoslar tuzi parchalanadi, kuchli asoslar kislota bilan birikkan xolda qolaveradi.

Fraktsiyalash usuli qiyin sharoitda alkaloidlar aralashmasini ajratishni samarali usuli xisoblanib kerakli maqsadga olib keladi.

Kamchiligi - nisbatan qiyin va katta xajmiligidadir, lekin bu kamchiliklar berayotgan samara bilan qoplanib ketadi.

g) Turli adsorbtsiyalanish qobiliyatiga qarab ajratish. Alkaloidlar aralashmasini ajratish uchun oxirgi yillarda xromatografiyadan keng qo'llaniladi.

Bu usulning mohiyati adsorbent bilan to'ldiriladigan kolonka orqali tekshirilayotgan eritma o'tkaziladi. Eritma to'liq adsorbet qavatidan o'tgandan keyin kolonka organik erituvchi bilan yuviladi, va kolonkadagi 1 chiqayotgan aloxida fraktsiyalar yig'ib olinadi. Aloxida fraktsiyalarni keyingi qayta ishlash individual birikmalar olishga imkoniyat beradi [43].

Individual alkaloidlarni ajratish Bizga malum bo'lganidek, juda kam xolarda o'simlik bir turdagi alkaloid saqlaydi. Juda ko'p xollarda ekstraksiya davomida murakkab asoslar aralashmasini olamiz. SHu sababdan oldimizda individual alkaloidlar ajratish masalasi kelib chiqadi. Bu ishni amalga oshrish

uchun umumiy bir yo'llanma berish qiyin. Lekin bir nechta umumiy sxema bera olish mumkin.

a) Qaynash temperaturasiga asoslanib alkaloidlarni ajratish. Ayrim xollarda aralashmadagi alkaloidlar qaynash temperaturasiga ko'ra bir-biridan keskin farq qiladi, shu sababdan kasrli xaydash yo'li bilan ularni ajratish mumkin. Masalan, *Conium maculatum*. L. tarkibidagi koniin va kongidrin qaynash temperaturalari bilan bir biridan farq qiladi va bunda qo'pol birlamchi fraksiyalashni ko'rish mumkin. YAnada to'liq ajratishni asosli aralashmani mos erituvchi bilan qayta ishlashda olish mumkin, bunda asosiy maqsad bizga kerakli modda erituvchida erib, qolgan qismi erimaydi yoki aksi, asosli qism erituvchida erimasdan qolgan qism yaxshi eriydi.

Erituvchi sifatida ko'p xollarda suv, spirt (etil, metil, amin), efir, aseton, xloroform, benzol va uning gomologlari, petroleyn efiri va ularning aralashmalari ishlatiladi. Ko'pincha eruvchanlikdagi farq uncha katta bo'lmaydi, bu xolda eruvchanlik aralashmasi qisman ajratadi. Bunda erituvchi qayta ishlatiladi, bu esa o'z yo'lida qiyinchiliklar tug'diradi. Erituvchilar bilan ajratish sovuqda yoki qizdirish yo'li bilan amalga oshiriladi. Erigan modda (yoki moddalar aralashmasi) kristallanadi. Bu kristallarni qayta kristallab ularni tozalash mumkin. Matochniklar konining qaynash temperaturasi $166-167^{\circ}\text{S}$, kongidirniki esa $225-226^{\circ}\text{S}$, bu esa ularni oddiy fraksiyali xaydash yo'li bilan ajratishga yordam beradi. Alkaloidlar yuqori temperaturaga chidamsiz va bu temperaturada oson parchalanuvchan bo'lganligi uchun bu xaydash odatda past bosimda olib boriladi. Alkaloidning to'liq tozalanishi uchun bitta kasrli xaydash maqsadga muvoffiq emas, bunday xollarda boshqa tozalash usullari xam qo'llaniladi.

b) Xar xil erituvchanlikka asoslangan usullar. Alkaloidlar va ular tuzlarining xar xil erituvchilarda erituvchanlik farqlari ularni ajratish va tozalashda qo'llaniladigan asosiy usul bo'lib xisoblanadi. Ekstraksiya davomida olingan birlamchi kislotali eritma tarkibidagi "alkoloidlar yig'indisi" ni ajratishda aralashmaydigan organik erituvchilarni qo'shish yordamida qisman qatlam

ajralmasini kuzatish mumkin. Bu ajratish albatta to'liq bo'lmaydi quyultiriladi (erituvchini xaydash yoki oddiy temperaturada bug'latish yo'li bilan), bunda moddalarni yangi porsiyasi ajraladi. Bunday kasrli kristallash maqsadga olib keladi. Eruvchanlik farqi juda kichik bo'lganda bu jarayon xar bir fraksiya bilan bir necha marta takrorlanadi. Adabiyotlarda ko'rsatilishicha to'liq ajratish uchun qayta kristallanish yuz martagacha takrorlangan.

Bunda bir narsaga axamiyat berish kerak, bu xam bo'lsa alkaloidlar aralashmasining erituvchanligi aloxida komponentlar eruvchanligi o'rtachasiga teng bo'lmasdan, uning oshish tomoniga tezlikda o'zgaradi. Masalan, suvda umuman erimaydigan va organik erituvchilardan oson eriydigan morfin, boshqa alkaloidlar tasirida, ayniqsa oqsillar, smolalar va boshqa moddalar, suvli eritmaga oson o'tadi. +andaydir alkaloid ajratilganda uning eruvchanligi kamayadi, kristallanish xususiyati ortadi. +iyin yoki umuman kristallanmaydigan ko'pchilik asoslar (aralashma tarkibida joylashgan) birlamchi tozalangandan keyin oson kristallanadigan bo'lib qoladi.

Organik erituvchilarda kristall xolda yomon eriydigan ko'pchilik alkaloidlar, maydalangan, amorf xolda bu erituvchiga oson o'tadi.

Tozalashni yana bir yaxshi usuli asosli aralashmani qandaydir tuzga o'tkazishdir. Bundan maqsad tuzlar erkin asoslarga nisbatan oson kristallanadi. SHunday xolatlar xam bo'lganki erkin asos kristali umuman olinmagan, lekin tuzi oson kristallanadi. Mineral kislotalardan bu maqsadda odatda xlorid, bromid, yodid va xlorli kislotalar ishlatiladi sulfat, nitrat, fosfat kislotalar kam ishlatiladi. Sanoatda qo'sh tuzlar xam qo'llaniladi. Organik kislotalardan shavel, vino, pikrin kislotalar ishlatiladi. Alkaloid tuzlari odatda suvda, spirtidan, asetonda va shunga o'xshash erituvchilarda eriydi. Ko'pincha xloridlar xloroformda erishi qobiliyati va suvli eritmada bu erituvchiga o'tish qobiliyati katta axamiyatga ega.

v) Xar xil "asoslilik kuchiga" asoslangan ajratish usuli. Xar xil alkaloidlar xar xil asosliylilik kuchiga ega, bu usul shunga asoslangan. Agarda bunday alkaloidlar aralashmasiga neytrallash uchun kamlik qiladigan kislota qo'shsak,

birinchi xolda kuchli asoslar kislota bilan bog'lanadi, kuchsiz asoslar esa erkin xolda keladi. Va aksi kislota bilan bog'langan alkaloidlar aralashmasiga oz miqdorda ishqor qo'shilsa, birinchi bo'lib kuchsiz asoslar tuzi parchalanadi, kuchli asoslar kislota bilan birikkan xolda qolaveradi.

Fraksiyalash usuli qiyin sharoitda alkaloidlar aralashmasini ajratishni samarali usuli xisoblanib kerakli maqsadga olib keladi.

Kamchiligi - nisbatan qiyin va katta xajmiligidadir, lekin bu kamchiliklar berayotgan samara bilan qoplanib ketadi.

g) Xar xil adsorbsiyalanish qobiliyatiga qarab ajratish. Alkaloidlar aralashmasini ajratish uchun oxirgi yillarda xromatagrafiyadan keng qo'llaniladi.

Bu usulning moxiyati adsorbent bilan to'ldiriladigan kolonka orqali tekshirilayotgan eritma o'tkaziladi. Eritma to'liq adsorbet qavatidan o'tgandan keyin kolonka organik erituvchi bilan yuviladi, va kolonkadagi 1 chiqayotgan aloxida fraksiyalar yig'ib olinadi. Aloxida fraksiyalarni keyingi qayta ishlash individual birikmalar olishga imkoniyat beradi.

2.2. Datura stramonium L. o'simligi ekstraksiyasi.

Bizning ob'ektimiz termiz tumani atroflaridan yig'ilgan Datura stramonium o'simligi alkaloidlarini tadqiq etishdan iborat.

Surxondaryo viloyati termiz tumani atroflarida o'suvchi, o'simlikning gullash davrida terilgan va yaxshilab quritilib, maydalangan o'simlikning er ustki qismi 8% li ammiak eritmasi bilan namlandi. O'simlik ikki soat davomida dimlandi, va 13 marta ya'ni o'simlik ekstrakti alkaloidga salbiy reaksiya bermaguncha xloroform bilan ekstraksiya qilish davom ettirildi. Olingan xloroformli ekstraktlar suyultirildi, bu ekstraktdan alkaloidlar 10% li sulfat kislota eritmasiga (kislotali eritma alkaloidlarga reaksiya bermaguncha) olindi. Kislotali eritma filtrlanib, efir bilan chayib yuvildi. So'ngra bu eritma efir ishtirokida muhit ishqoriy bo'lguncha ($\text{pH} = 9$) 25% li ammiak eritmasi bilan ishlandi. Hosil qilingan ishqoriy

eritmadan alkaloidlarni xloroform bilan ekstraksiya qilindi. Xloroformli eritmalar suvsiz kaliy karbonatda quritilib, erituvchilar haydaladi. Ekstraksiya yakunida alkaloidlar yig`indisi ajratib olindi. Alkaloidlar aralashmasining miqdori quruq o`simlik massasiga nisbatan 0,34% ni tashkil etadi.

2.3. Datura stramonium L. o`simligi alkaloidlar yig`indisini bo`lish va ajratish.

Xloroform qism alkaloidlar aralashmasini silikagelli kalonkada xromatografiya usuli yordamida bo`lindi. Kalonkani quyidagi xloroform-metanol 99:1, 98:2, 50:1, 20:1, 15:1, 10:1, 5:1 va 4:1 nisbatdagi erituvchilar aralashmasi bilan yuvildi.

Giostsiamin. Xloroform-metanol (99:1) elyuatning 2-5 gacha bo`lgan o`xshash fraksiyalari qo`shildi. Fraksiyalardan erituvchilar uchirildi va qayta silikagelli kalonkada xromatografiya qilindi. Kalonka xloroform-metanol (98:2) erituvchilar aralashmasi bilan yuvildi. 8-10 ml dan fraksiyalar yig`ildi. 10-19 gacha bo`lgan fraksiyalar birlashtirildi va benzolda kristallandi. Natijada suyuqlanish temperaturasi 109-110 °C,  $R_f = 0.18$  (xloroform-metanol, 9:1) bo`lgan kristall modda olindi.

Tropin. Xloroform-metanol (98:2) elyuatning 5-10 gacha bo`lgan o`xshash fraksiyalari birlashtirildi. Fraksiyalardan erituvchilar uchirildi va qayta silikagelli kalonkada xromatografiya qilindi. Kalonka xloroform-metanol (50:1) erituvchilar aralashmasi bilan yuvildi, 10-15 ml dan fraksiyalar yig`ildi. 6-17 gacha bo`lgan fraksiyalar qo`shildi va benzol-etanoldan kristallandi. Natijada suyuqlanish temperaturasi 63-64 °C,  $R_f = 0.25$  (xloroform –metanol, 9:1) bo`lgan kristall modda olindi.

Atropin. Giostsiamin va tropin ajratib olingan qoldiq eritma birlashtirildi va silikagelli kalonkada xromatografiya qilindi, bunda elyuat sifatida xloroform-metanol (98:2) sistemadan foydalanildi. Fraksiyalar 10-15 ml dan yig'ildi. 10-15 gacha bo'lgan o'xshash fraksiyalar qo'shildi va silikagelli kalonkada qayta xromatografiya qilindi. Natijada suyuqlanish temperaturasi 115-116 °C, $R_f = 0,27$ (xloroform-metanol, 9:1) bo'lgan kristall modda olindi.

Giostsin. Xloroform-meanol (50:1) aralashmaning 2-15 gacha bo'lgan o'xshash fraksiyalari birlashtirildi va silikagelli kalonkada xromatografiya qilindi. Kolonka xloroform-metanol (20:1) nisbatdagi aralashma bilan yuvildi va 10-15 ml da fraksiyalar yig'ildi. 16-25 gacha bo'lgan o'xshash fraksiyalar qo'shildi va silikagelli kalonkada qayta xromatografiya qilindi. Natijada $R_f = 0,35$ (xloroform-meanol, 9:1) bo'lgan moysimon modda ajratib olindi.

Belladonnin. Xloroform-metanol (20:1) aralashmaning 4-16 gacha bo'lgan o'xshash fraksiyalari birlashtirildi va asetondan kristallandi. Natijada $R_f = 0,38$ (xloroform-metanol, 9:1), suyuqlanish temperaturasi 128-129 °C bo'lgan kristall modda olindi.

Apoatropin. Giostsin ajratib olingan qoldiq eritma birlashtirildi va silikagelli kalonkada xromatografiya qilindi, bunda elyuat sifatida xloroform-metanol (20:1) sistemadan foydalanildi. 4-9 gacha bo'lgan o'xshash fraksiyalar qo'shildi va asetondan kristallandi. Natijada suyuqlanish temperaturasi 60-61 °C, $R_f = 0,29$ (xloroform-metanol, 9:1) bo'lgan modda ajratib olindi.

6-Oksigiostsiamin. Xloroform-metanol (20:1) elyuatning 5-10 o'xshash fraksiyalari qo'shildi, erituvchilar uchirildi va qolgan qoldiq silikagelli kalonkada xromatografiya usulida bo'lindi. Kolonka xloroform-metanol (10:1) sistemali elyuat bilan yuvildi. Fraksiyalar 8-10 ml dan yig'ildi. 12-16 Fraksiyalar birlashtirildi va spirt-aseton aralashmasidan kristallandi. Natijada suyuqlanish temperaturasi 61-62 °C, $R_f = 0,45$ (xloroform-metanol, 9:1) bo'lgan modda ajratib olindi.

III. OLINGAN NATIJALARNING UMUMLASHTIRILGAN MUHOKAMASI

3.1. Datura stramonium L. o`simligi alkaloidlarini tekshirish

Oddiy bangidevona-Datura stramonium, Ituzumdoshlar – Solanaceae oilasiga kiradi.

Datura stramonium bir yillik, yoqimsiz hidli, bo`yi 100, ba`zan 120 sm ga etadigan o`t o`simlik.. Poyasi tik o`suvchi, tuksiz, ayrisimon shoxlangan. Bargi oddiy, tuxumsimon, o`tkir uchli, noteks chuqur o`yilgan bo`lakli, bandli, to`q yashil, tuksiz (poyaning yuqori qismdagilari tukli) bo`lib, poyada ketma-ket joylashgan. Gullari yirik, poyada yakka-yakka o`rnashgan. Mevasi – tuxumsimon, qattiq va yo`g`on tikanlar bilan qoplangan, tik o`suvchi, to`rtta chanog`I bilan ochiladigan ko`sak. Urug`I qora, xira, yumaloq buyraksimon, yassi, ustki tomonida mayday chuqurchalari bo`ladi.

Bangidevona iyun oyidan kuzgacha gullaydi, mevasi iyuldan boshlab pishadi.

Datura stramonium o`simligi aholi yashaydigan erlarda, yo`l yoqalarida, suv bo`ylarida, polizlarda o`sadi.

Asosan Ukraina, Belarus, Moldova, Rossiya Ovrupa qismining janubiy va o`ra tumanlarida, Qrim, Kavkaz, O`rta Osiyoda, Boltiq bo`ylarida hamda juda oz miqdorda Garbiy Sibirda va Uzoq Shaqda o`sadi [6].

Datura stramonium o`simligini birinchi bor akademik S.Yu. Yunusov rahbarligi ostida O`zRFA O`simlik moddalari instituti ilmiy hodimlari tomonidan o`rganilgan [12,13].

Bizning ob`ektimiz termiz tumani atroflaridan yig`ilgan Datura stramonium o`simligi alkaloidlarini tadqiq etishdan iborat.

Termiz tumani atroflaridan yig`ilgan Datura stramonium o`simligining turli a`zolarida vegetatsion davridagi alkaloidlar yig`indisi miqdori tekshirildi.

Tekshirish natijasida o`simlikning er ustki qicmi gullash davrida alkaloidlar miqdri yuqori bo`lishi aniqlandi. (1-Jadval).

1-Jadval. Datura stramonium o`simligining turli a`zolarida alkaloidlar yig`indisi miqdori.

№	O`simlik a`zosi	Vegetatsion davri	Alkaloidlar miqdori
1	Bargi	Iyul	0.32%
2	Poyasi	Iyul	0.2%
3	Ildizi	Iyul	.37%
4	Urug`i	Avgust	0.22%
5	Er ustki qismi	Gullash davri	0.34%

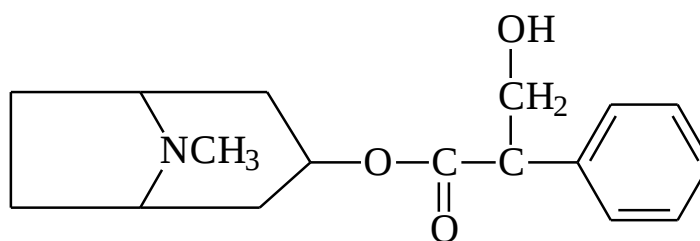
O`simlikning xloroform qism alkaloidlar yig`indisini silikagelli kalonkada bo`lish natijasida 10 ta alkaloid (giostsiamin, tropin, atropine, apoatropin, giostsin,  $\alpha$ -belladonnin,  $\beta$ -belladonnin, apogiostsin, 6-oksigiostsiamin, anizodin) ajratib olindi (2-jadval). Shulardan 8 ta alkaloid o`zining haqiqiy namunasi bilan identifikatsiya qilindi. 2 ta alkaloid – giostsiamin va 6-oksigiostsiaminning tuzilishi fizik kimyoviy usullar bilan isbotlandi.

2-Jadval. Datura stramonium L. o`simligining alkaloidlari.

№	Alkaloidlarning nomlanishi	Kimyoviy tarkibi	Suyuqlanish temperaturasi
1	Giostsiamin	$C_{17}H_{23}NO_3$	109-110
2	Tropin	$C_8H_{15}NO$	63-64
3	Atropin	$C_{17}H_{23}NO_3$	115-116
4	Giostsin	$C_{17}H_{21}NO_4$	moysimon
5	α -Belladonnin	$C_{34}H_{42}N_2O_4$	128-129
6	β -Belladonnin	$C_{34}H_{42}N_2O_4$	amorf
7	Apoatropin	$C_{17}H_{21}NO_2$	60-61
8	Apogiostsin,	$C_{17}H_{19}NO_3$	79-80
9	6-Oksigiostsiamin	$C_{17}H_{21}NO_4$	61-62
10	Anizodin	$C_{17}H_{21}NO_5$	197-200

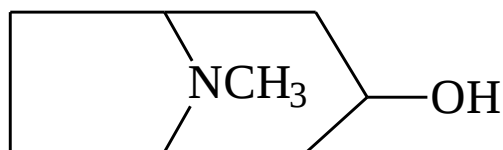
3.2. Datura stramonium L. o`simligi alkaloidlari [12, 13, 14, 15, 16, 17].

1. Giostsiamin (1), tarkibi- $C_{17}H_{23}NO_3$, suyuqlanish temperaturasi-109-110 °C



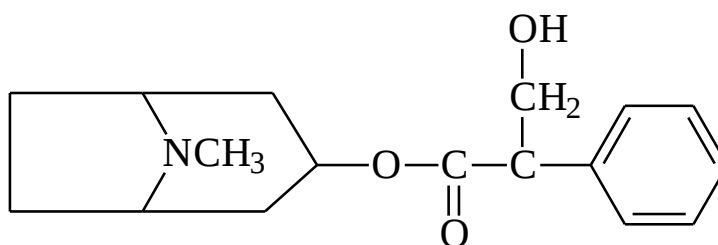
(1)

2. Tropin (2), tarkibi- $C_8H_{15}NO$, suyuqlanish temperaturasi-63-64 $^{\circ}C$,



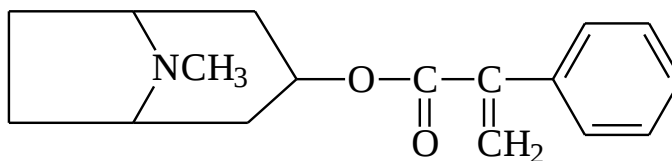
(2)

3. Atropin (3), tarkibi- $C_{17}H_{23}NO_3$, suyuqlanish temperaturasi-115-116 $^{\circ}C$,



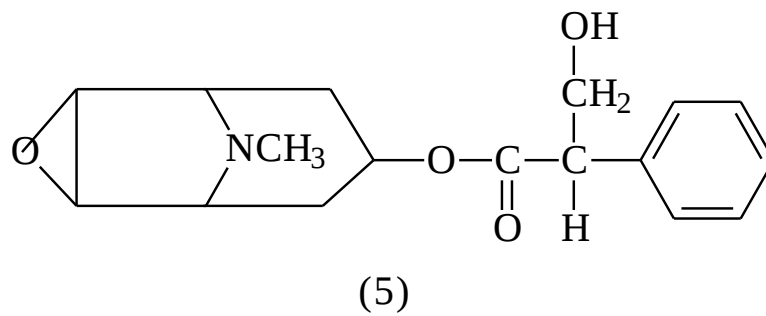
(3)

4. Apotropin (3), tarkibi- $C_{17}H_{21}NO_2$, suyuqlanish temperaturasi-60-62 $^{\circ}C$,

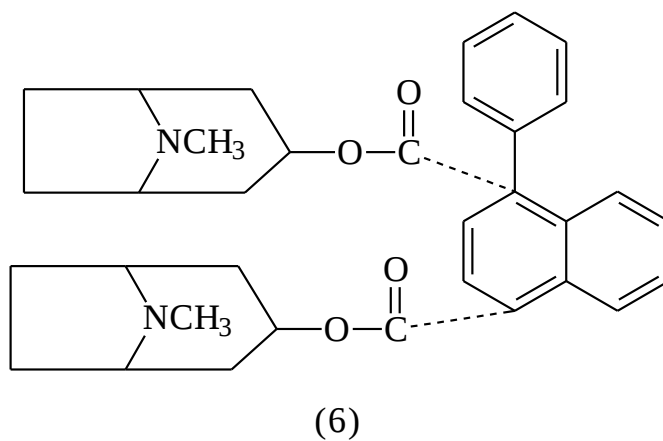


(4)

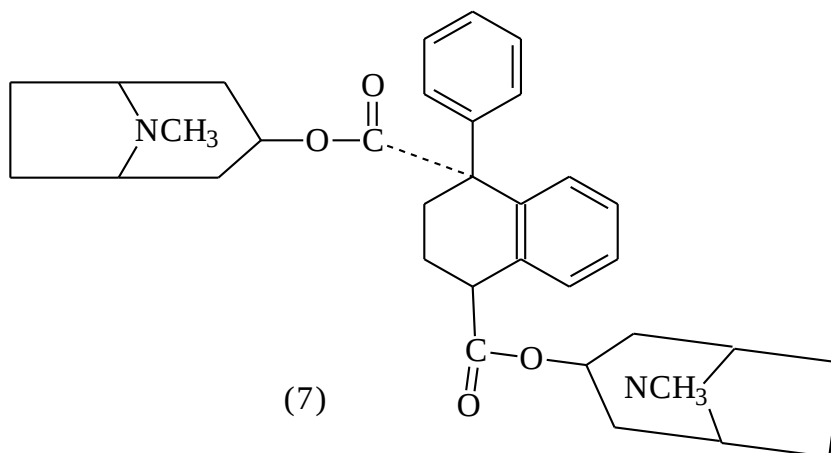
5. L-Skopolamin, (giostsin) (5), tarkibi- $C_{17}H_{21}NO_4$, suyuqlanish temperaturasi-moysimon suyuqlik.



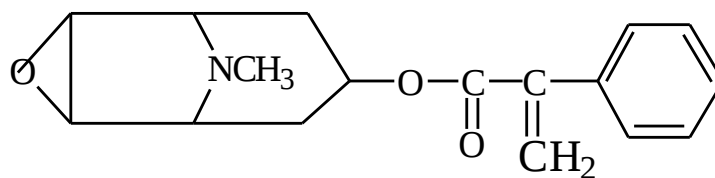
6. α -Belladonnin (6), tarkibi - $C_{34}H_{42}N_2O_4$, suyuqlanish temperaturasi-128-129 $^{\circ}C$,



7. β -Belladonnin (7), tarkibi- $C_{34}H_{42}N_2O_4$, suyuqlanish temperaturasi- amorf modda,

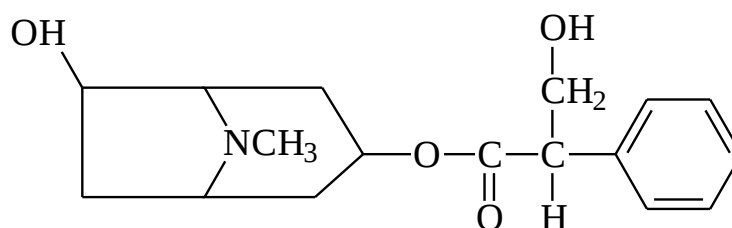


8. Apogiostsin (8), tarkibi- $C_{17}H_{19}NO_3$, suyuqlanish temperaturasi-79-80 $^{\circ}C$,



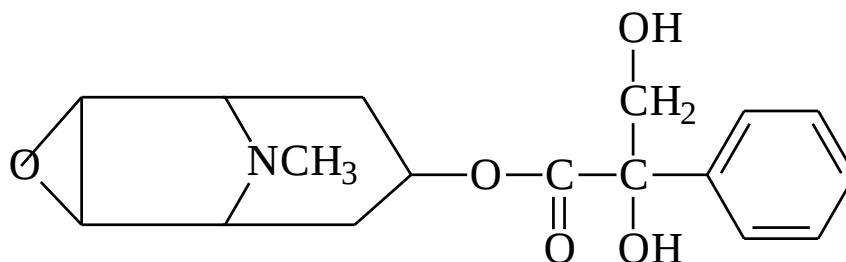
(8)

9. 6-Oksigiostsiamin (9), tarkibi- $C_{17}H_{23}NO_4$, suyuqlanish temperaturasi-61-62 $^{\circ}C$,



(9)

10. Anizodin (10), tarkibi- $C_{17}H_{21}NO_5$, suyuqlanish temperaturasi-197-200 $^{\circ}C$,



3.3. Giostsiaminning tuzilishi.

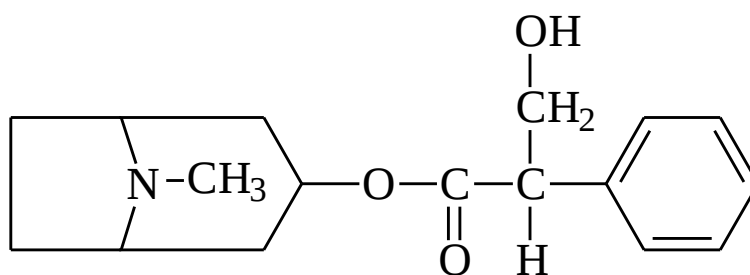
Giostsiamin (1) – $C_{17}H_{23}NO_3$ tarkibli, suyuqlanish temperaturasi 109-110 °C ga teng kristall modda bo`lib, organic erituvchilarda yaxshi eriydi.

Alkaloid (1) ning UF-spektrida λ 250-270 nm oralig`ida keng yutilish chiziqlarining bo`lishi, tropan qatori alkaloidlarining spektri bilan bir xilligini ko`rsatadi.

Asos (1) ning IQ- spektrida 710, 745 cm^{-1} da monoalmashingan benzol xalqasiga, 1730 cm^{-1} da karbonil guruhining murakkab efiriga xos, shuningdek 3320-3480 cm^{-1} da gidroksil guruhlariga xos yutilish chiziqlari kuzatiladi [10, 11].

Alkaloid (1) ning YaMR-spektrida 2.73 m.u. da (3H, singlet, (6H, C_2 , C_4 , C_7 dagi protonlar), 2,65-2.95 m.u. da (2H, C_1 , C_5 dagi protonlar) 4.50 m.u. da (C_6H), 3.50-4.20 m.u da (5H, $>CH-CH_2OH$, $-OH$ C_6 da) va 6.99 m.u (5H, singlet, monoalmashingan benzol halqasi).

Mass-spektrida m/e 288 (M^+) ion cho`qqidan, shuningdek 261, 156, 140, 96, 95, 94, 83, 82, 81 tropan guruhi alkaloidlariga xos bo`lgan cho`qqi ionlarini kuzatish mumkin.



(1)

Shunday qilib, giostsiaminning UF- spektri, IQ-spektri, YaMR-spektri, mass-spektri, Shuningde barcha fizik konstantalari alkaloidning (1) tuzilishga ega ekanligini tasdiqlaydi.

3.4. 6-Oksigiostsiaminning tuzilishi.

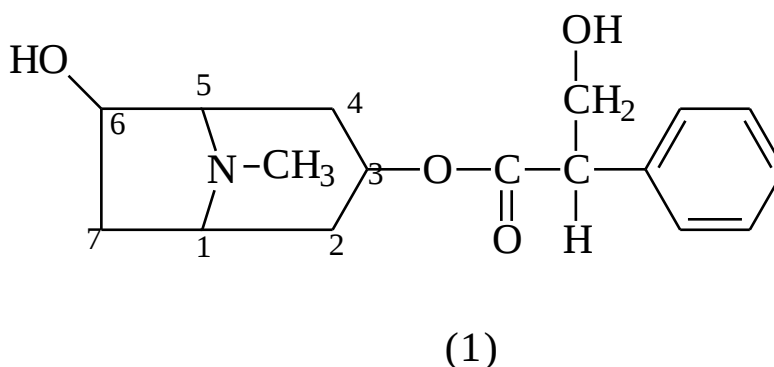
6-Oksigiostsiamin (2) – $C_{17}H_{23}NO_4$, tarkibli suyuqlanish temperaturasi 61-62 °C gat eng kristall modda bo`lib, organik erituvchilarda yaxshi eriydi.

Alkaloid (2) ning UF-spektrida λ 250-270 nm oralig`ida keng yutilish chiziqlarining bo`lishi, tropan qatori alkaloidlarining spektri bilan bir xilligini ko`ratadi.

Asos (2) ning IQ spektrida 710, 745 cm^{-1} da monoalmashingan benzol halqasiga, 1730 cm^{-1} da karbonil guruhining murakkab efirlariga xos, shuningdek, 3320-3480 cm^{-1} da gidroksil guruhlariga xos yutilish chiziqlari kuzatiladi [10, 11].

Asos (2) ning YaMR-spektrida 2.73 m.u da (3H, singlet, N-CH₃), 4.87 m.u da (C₃H, triplet), 1.45-2.35 m.u da (6H, C₂, C₄, C₇ dagi protonlar), 4.50 m.u da (C₆H), 3.50-4.20 m.u da (4H, >CH-CH₂OH) va 6.99 m.u (5H, singlet, monoalmashinganbenzol halqasi).

Mass-spektrida m/e 305 (M⁺) ion cho`qqidan, shuningdek 261, 156, 140, 96, 95, 94, 83, 82, 81 tropan guruhi alkaloidlariga xos bo`lgan cho`qqi ionlarini kuzatish mumkin.



Shunday qilib, 6-oksigiostsiaminning UF- spektri, IQ-spektri, YaMR-spektri, mass-spektri, Shuningde barcha fizik konstantalari alkaloidning (2) tuzilishga ega ekanligini tasdiqlaydi.

Xulosa

1. *Datura stramonium* o'simligi tarkibidagi alkaloidlar kimyoviy jihatidan o'rganildi va ajratib olingan alkaloidlar tropan guruhiga mansubligi aniqlandi.

2. *Datura stramonium* o'simligining turli a'zolarida vegetatsion davridagi alkaloidlar yig'indisi miqdori tekshirildi. Tekshirish natijasida o'simlikning erustki qismi gullash davrida alkaloidlar miqdori yuqori bo'lishi aniqlandi.

3. *Datura stramonium* o'simligidan 10 ta alkaloid ajratib olindi, shulardan 8 ta alkaloid o'zining haqiqiy namunasi bilan identifikatsiya qilindi, 2 ta alkaloid-giostsiamin va 6-oksigiostsiaminning tuzilishi fizik kimyoviy usullar yordamida isbotlandi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO`YXATI.

1. Mirziyoyev SH.M. 2017-2021 Harakatlar strategiyasi. T., Adolat 2017 yil.
1. Orexov A.P. Ximiya alkaloidov. M., 1985.
2. Nesmyanov A.N., Nesmyanov N.A. Nachala organicheskaya ximiya. T.2, M., "ximiya", 1970.
3. Belikov V.G. Farmasevticheskaya ximiya. M., 1985.
4. Malentyeva G.A. Farmasevticheskaya ximiya. T.1.2. M., 1976
5. Preobrajenskiy N.A., Evstigneyeva R.P. Ximiya biologicheski aktivnix prirodnix soedineniy. M., 1976.
6. Xolmatov X.X. Axmedov O`.A. Farmakognoziya. T., "Ibn Sino", 1995.
7. Yaxontov L.N., Glushkov R.T. Sinteticheskiye lekarstvennie sredstva. M., 1983
8. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennie sredstva. M., 1984
9. Kixner Yu. Tonkosloynaya xromatografiya. M., 1981.
10. Kazisina L.A., Kupletskaya N.B. Primenenie UF, IK, YaMR-spekroskopii v organicheskoy ximii M., 1971.
11. Ionin B.I., Ershov B.A. YaMR-spektroskopiya v organicheskoy ximii. L., Ximiya, 1967 .
12. Yunusov S.Yu. Alkaloidi (spravochnik) Fan, Tashkent, 1980.
13. Aripova S.F. Tropanoviye alkaloidi. Itogi issledovanie alkaloidonosnix rasteniy T., Fan, 1993.
14. Mirzamatov R.T., Malikov V.M., Lutfullin K.L. Yunusov S.Yu. XIIC, 493, 1972.
15. Mirzamatov R.T., Malikov V.M., Lutfullin K.L. Yunusov S.Yu. XIIC, 680, 1973.
16. Mirzamatov R.T., Malikov V.M., Lutfullin K.L. Yunusov S.Yu. XIIC, 415, 1974.

17. Mirzamatov R.T., Malikov V.M., Lutfullin K.L. Yunusov S.Yu. ХПС, 540, 1974.
18. *Paul M Dewick*. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. Second Edition. — Wiley, 2002. — С. 348—367. — 515 с. — ISBN 0471496405
19. *Manfred Hesse*. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH, 2002. — С. 333—335. — 414 с. — ISBN 978-3-906390-24-6
20. ^{1 2} *Manfred Hesse*. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH, 2002. — С. 316. — 414 с. — ISBN 978-3-906390-24-6
21. *Орехов А. П.* Химиуа алкалоидов. — Изд.2. — М.: АН СССР, 1955. — С. 616. — 859 с.
22. *Л. Элдерфилд*. Гетероциклические соединениуа. — М.: Издательство иностранной литературы, 1954. — Т. 3. — С. 5.
23. *Leland J. Cseke et al.* Natural Products from Plants. Second Edition. — CRC, 2006. — С. 30. — 569 с. — ISBN 0-8493-2976-0
24. *Hiromitsu Takayama*. Chemistry and Pharmacology of Analgesic Indole Alkaloids from the Rubiaceoos Plant, *Mitragyna speciosa* // *Chem. Pharm. Bull.* — 2004. — Т. 52. — № 8. — С. 916—928.
25. *Блинова К. Ф. и др.* Ботанико-фармакогноотический словарь: Справ. пособие / Под ред. К. Ф. Блиновой, Г. П. УАковлева. — М.: Вышш. шк., 1990. — С. 10. — ISBN 5-06-000085-0
26. *Tadeusz Aniszewski*. Alkaloids — secrets of life. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — С. 37—39. — 335 с. — ISBN 978-0-444-52736-3
27. *Michael E. Peterson, Patricia A. Talcott*. Small Animal Toxicology. — Saunders, 2005. — С. 1086. — 1190 с. — ISBN 0721606393
28. *Monika Waksmundzka-Hajnos, Joseph Sherma, Teresa Kowalska*. Thin layer chromatography in phytochemistry. — CRC Press, 2008. — С. 625. — 865 с. — ISBN 978-1-4200-4677-9
29. *Tadhg P. Begley*. Encyclopedia of Chemical Biology. — Wiley, 2009. — С. 5—7. — 3188 с. — ISBN 978-0-471-75477-0

30. *Paul M Dewick*. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. Second Edition. — Wiley, 2002. — C. 356. — 515 c. — ISBN 0471496405
31. *Richard A. Glennon*. Strategies for the Development of Selective Serotonergic Agents // The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics. — Humana Press, 2006. — C. 96. — 618 c. — ISBN 1-58829-568-0
32. *Richard A. Glennon*. Neurobiology of Hallucinogens // The American Psychiatric Publishing textbook of substance abuse treatment. — American Psychiatric Publishing, 2008. — C. 183. — 616 c. — ISBN 978-1-58562-276-4
33. *Kenneth R. Alper*. Ibogaine: a Review // The Alkaloids. — Academic Press, 2001. — C. 8. — ISBN 0120532069
34. *Froldi Guglielmina; Silvestrin Barbara; Dorigo Paola; Caparrotta Laura*. Gramine: A vasorelaxing alkaloid acting on 5-HT_{2A} receptors // *Planta medica*. — 2004. — T. 70. — № 4. — C. 373—375.
35. *B. T. Larson et al*. Ergovaline Binding and Activation of D₂ Dopamine Receptors in GH₄ZR7 Cells // *J Anim Sci*. — 1995. — T. 73. — C. 1396—1400.
36. *Bertram G. Katzung*. Basic & clinical pharmacology. — McGraw-Hill Medical, 2009. — C. 272. — 1200 c. — ISBN 0071604057
37. *Torsten Passie et al*. The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2008. — T. 14.— C. 295—314.
38. ^{1 2 3} *Paul M Dewick*. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. Second Edition. — Wiley, 2002. — C. 353. — 515 c. — ISBN 0471496405
39. *Kenneth R. Alper*. Ibogaine: a Review // The Alkaloids. — Academic Press, 2001. — C. 2—19. — ISBN 0120532069
40. *Jordi Riba et al*. Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics // *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. — 2003. — T. 306. — № 1. — C. 73—83.

41. *Weil AT, Davis W.* Bufo alvarius: a potent hallucinogen of animal origin // *J Ethnopharmacol.* — 1994. — Т. 41. — № 1—2. — С. 1—8.

42. *Племенков В. В.* Введение в химию природных соединений. — Казан, 2001. — 376 с.

43. *Tadeusz Aniszewski.* Alkaloids — secrets of life. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — 335 с. — ISBN 978-0-444-52736-3