

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ
ВАЗИРЛИГИ**

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

“Умумий кимё” кафедраси

**Маманазарова Нодира Фахритдиновнанинг 5440400-кимё таълим йўналиши
бўйича бакалавр даражасини олиш учун “Лупининдан эпилупинин синтез
қилиш усулини ўрганиш” мавзусидаги**

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШИ

Бажарувчи:

Маманазарова Н.

Кафедра мудири:

к.ф.н. доц. Абдурахмонова Ў.

Илмий рахбар:

к.ф.н., доц. Гафуров М.Б.

Гулистон-2010 йил

Мундарижа

Кириш

I Боб. Адабиётлар шархи	3
I.1. Лупининнинг табиатда учраши ва олинishi.	5
I.2. Лупининнинг ҳосилалари	8
I.3. Лупининнинг ҳосилаларининг биологик фаоллиги	28
II Боб. Олинган натижалар таҳлили	35
II.1. Anabazin .A.L ўсимлигидан лупининни ажратиб олиш ва тозалаш ...	35
II.2. Лупининдан эпилупинин олиш	36
II.1. Эпилупининнинг физик кимёвий хусусиятларини ўрганиш ...	36
III Боб.Тажрибалар бўлими	37
III.1.1. Анабазин сульфат техник маҳсулотдан анабазин лупинин олиш.	37
III.1.2. Анабазин лупинин аралашмасидан лупинин олиш. . .	38
III.1.3. Лупининдан эпилупинин олиш	39
Хулоса.	40
Адабиётлар рўйхати.	41

Lupinindan epilupinin sintez qilish usulini o'rganish.

Kirish

Alkaloidlar o'simligidan ajratib olinadigan, o'zida azot atomini tutgan, asos xususiyatiga ega, ikkilamchi metabolitlar qatoriga kiruvchi tabiiy birikmalardir. Ular o'simlik organizmida muhim rol o'ynaydi.

Alkaloidlarni kimyoviy jixatdan chuqur o'rganishga, ularning bir qator fiziologik faol xususiyatlari sabab bo'lmoqda. Xozirgi kunda 4500 ta aniqlangan alkaloid tuzilishidan 1800 tasini o'zbek olimlari o'rgangan va aniqlagan. Alkaloidlar sinflanishi, tuzilishiga qarab oddiydan murakkabga qarab boradi, anabazin, lupinin, epilupinin, sitizin va xokazo.

O'zining kimyoviy tuzilishi bo'yicha xinolizidin alkaloidlari, alkaloidlar orasida alohida o'rin tutadi. Xinolizidin alkaloidlarini modifikatsiyalash, ularni fiziologik faol xususiyatlarini yo'naltirilgan tomonga olib kelish mumkin. Ana, shunday modifikatsiyalashga oson bo'lgan xinolizidin alkaloidlar qatoriga kiruvchi lupinin alkaloidi hisoblanadi.

Lupinin xinolizidin alkaloidlari katta guruhining oddiy vakili. Lupinin va uning enimeri birlamchi spirt guruhiga ega. Ularning farqi xinolizidin xalqasini konformatsiyasiga bog'liq, lupininda oksimetil guruhi oksial holatda bo'lib xinolizidin xalqasi trans holatda bo'ladi va xinolizidin xalqasidagi azotni protonlanishi uni konformatsion holatini o'zgarishiga olib keladi, ya'ni trans holatdan sis-holatga o'tib ketadi.

Epilupininda oksimetil guruh ekvatorial holatda bo'lib, xinolizidin xalqasi trans holatda bo'ladi.

Ko'p tadqiqotchilar lupinin olishning qulay usullarini ishlab chiqishgan.

Mavzuning dolzarbligi shundan iboratki, lupinin va uning hosilalari asosida har xil xususiyatga ega moddalarni sintez qilish mumkin.

Bitiruv malakaviy ishining maqsad va vazifalari:

1. Lupinin alkaloidini uning anabazin sulfat aralashmasidan ajratib olish.
2. Lupinin hosilalari va uning biologik faolligiga doir adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilishdan iborat.

Maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalar hal qilinishi rejalashtirildi.

1. Anabazin sulfat eritmasidan alkaloidlar yig'indisi ma'lum usul bilan ajratib olinadi.
2. Alkaloidlar yig'indisidan vaakum xaydash usulida lupinin-anabazin aralashmasi ajratib olindi.
3. Lupinin-anabazin alkaloidlari aralashmasidan nitrolash usuli orqali sof holda lupinin ajratib olinadi va uning ayrim fizik-kimyoviy va spektral parametrlari aniqlanadi.
4. Lupinindan epilupinin olish va uning ayrim fizik-kimyoviy va spektral parametrlarini aniqlash.

Bitiruv malakaviy ishim ... bet bo'lib, I-bob adabiyotlar ro'yxati, II-bob olingan natijalar tahlili, III-bob tajriba qism hamda xulosadan iborat. Shuningdek 21 ta adabiyotdan foydalanilgan, 1 ta jadval keltirilgan.

Lupinning tabiatda uchrashi va olinishi

Xinolizidin alkaloidlari *Leguminosae* oilasiga mansub o'simliklar urug'ida, asosan *Papilionaceae* oiladoshlarida keng tarqalgan. [1]

Hozirgi vaqtda xinolizidin alkaloidlarining 150 tasini kimyoviy tuzilishi aniqlangan. Ularni 5 guruhga ajratish mumkin: 1) Lupinin guruhi, 2) Nufaridin guruhi, 3) Sitizin guruhi, 4) Spartien guruhi, 5) Matrin guruhi. [6]

Lupinin-xinolizidin alkaloidlari katta guruhining oddiy vakili. U tabiatda alkaloidlarning boshqa guruhlari bilan uchraydi. Lupinin *Anabasis Aphylla* alkalodlari yig'indisining katta qismini tashkil qiladi. Ko'p tadqiqotlar lupinin olishning qulay usullarini ishlab chiqishgan, uni lupinany va [12] erkin asos ko'rinishida olishgan. Lupininni birinchi marta 1834 yil Kossola *Lupinus luteus L* va *L niger Pharm* oilasida aniqlashgan.[2]

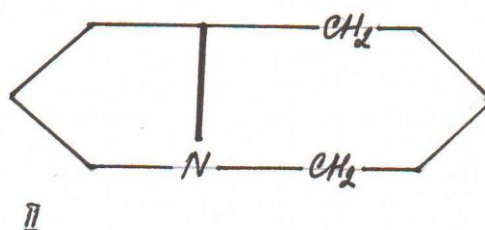
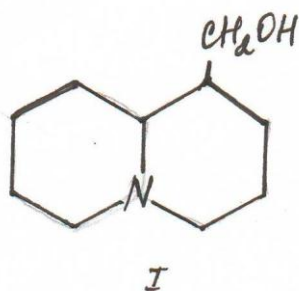
1931 yilda Orexov va Menshinovlar O'rta Osiyoda o'suvchi *Chenopodiaceae* oilasiga kiruvchi *Anabasis Aphylla* Lo'simligidan ko'p miqdorda ajratib olishgan.

Lupinning exiperin furleurasi 1902 yilda aniqlangan, u quyidagicha $C_{10}H_9NO$ [6].

Lupinin uchlamchi asos bo'lib, tarkibida $N-CH_3^-$ guruh tutmaydi.

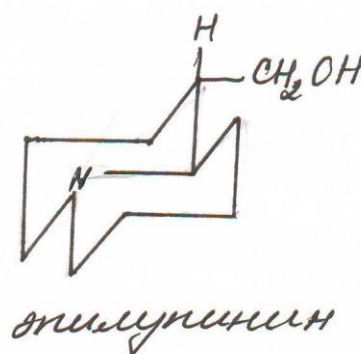
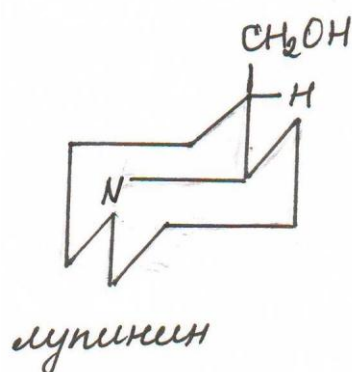
Kislород birlamchi spirt guruhida joylashganligini, benzoil va fenilkarbamid hosilalarini olish bilan isbotlangan [7]. Lupinin organik asosli kristall modda. Petroley efirida rombik kristall ko'rinishda kristallanib, $T_{suyuq} -68-69^0C$, $T_{qaynash} = 269-270^0C$ bo'lib kuchli asos hisoblanadi. Xrom kislota oksidlashda oltingugurtli kislotalarida bir asosli lupinin kislotalari olingan, va nihoyat lupinin birlamchi spirt guruhi to'planganligi tasdiqlangan.

Lupinindagi azot atomining uchlamchi tavsifi nuqtayi-nazaridan ikkita quyidagi ko'rinishdagi, tuzilish formulasi taqdim etilgan [5].



Lupininni tuzilishini o'rganishda, fizik-kimyoviy usullar orqali lupininni ikkita tuzilishdagi formulasi to'liq tasdiqlandi.

Olib borilgan fizik-kimyoviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki lupinin va epilupininlar trans xinolizidin sistemasidan iborat bo'lib, ular oksimetil guruhi konfiguratsiysi bilan farq qiladi, lupininda u oksial holatda, epilupininda ekvatorial holatda bo'ladi. Buni quyidagi chizmalarimizda ko'rish mumkin.[8]



Lupinin va epilupinin tuzilish formulalari bir necha marta ko'rsatilib tasdiqlangan va ko'pgina tadqiqotlar natijasida normal lupinin va epilupininning o'zi ham sintez qilingan. Lupinning muhimligi shundan iboratki, uni ajratib olish usullari yordamida va asosida berilgan turli xil biologik moddalarni sintez qilishga asoslangan.

Lupininni farmokologik tadqiqoti shuni ko'rsatadiki u ham zaxarli preparat hisoblanib, bakteriosetli, sidativ jihatdan ta'siri muhim bo'lmagan, shuningdek qisqa vaqtli istain va gipotenzivli xossalarni namoyon qiladi.

Yuqorida aytilgan lupinin asosida turli xil ko'rinishdagi moddalar, jumladan, antimolyar, anazmatik, gipotenzivlik va antigenofenli xossali moddalarni hosil qilish mumkin.

Bularning bari shuni ko'rsatadiki bu barcha tadqiqotlar alohida farmakologik testlar orqali amalgam oshirilgan.

Bundan shu xulosa kelib chiqadiki, lupinin asosida har xil xususiyatga ega bo'lgan moddalarni sintez qilish mumkin.

Lupininni ajratib olishni ko'plab usullarini olimlarimiz ishlab chiqishgan. Bu usullar kitoblar va monografiyalarda keltirilgan.

Orexov va Menshinovlar birinchi marta anabazinni nitrolash va benzollash yo'li bilan ajratib olish usulini ishlab chiqqanlar. Anabazin ikkilamchi asos kabi nitrozaaminlarni va N-benzoil hosilalarni hosil qiladi hamda vakumda xaydash orqali lupinin ajralib chiqadi.

[10] Nitrolash usulida anabazin-lupinin aralashmasi xlorid kislotada eritiladi, sovutish jarayonida suvda eritilgan natriy nitrit eritmasi tomchilatib qo'shiladi. Aralashtirish jarayonida harorat o'zgartirilmasdan 2 soatlar olib boriladi. So'ng natriy nitrit bilan ishlanib ekstraksiya qilinadi. Efirli eritma erituvchilardan tozalanadi, vakumda xaydaladi, buning natijasida lupinin olinadi.

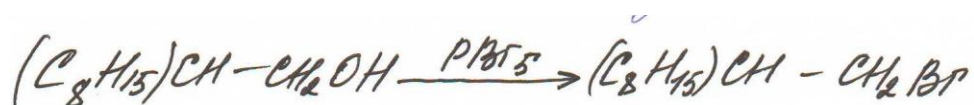
Lupininni hosilalari

1931 yil Orexov va Menshinovlar O'rta Osiyoda o'suvchi *Chenopodiaceae* oilasiga kiruvchi *Anabasis Aphylla* Lo'simligidan ko'p miqdorda ajratib olishgan.[6]

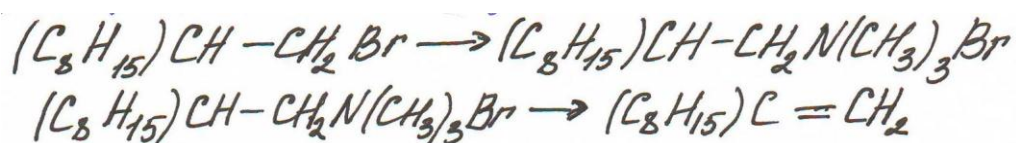
Shuningdek, lupinidan bir molekula suvni chiqarish bilan angidrolupinin $C_{10}H_{17}N$ hosil qilish mumkin.

Karrer va uning xodimlari lupininni Gofman usulida parchalanishini va olingan mahsulotni gidridlash bosqichlarida olib borishgan. Natijada, tarkibida $C_{10}H_{22}O$ bo'lgan to'yinmagan spirt ajratib olingan, buni gidridlaganda $C_{10}H_{22}O$ ga aylanadi. [6]

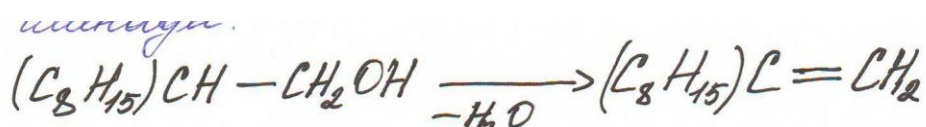
Fosfor V bromide ta'siridan to'yingan spirt, optic faollikka ega bo'lgan brom hosilalari birikmaga aylanadi.



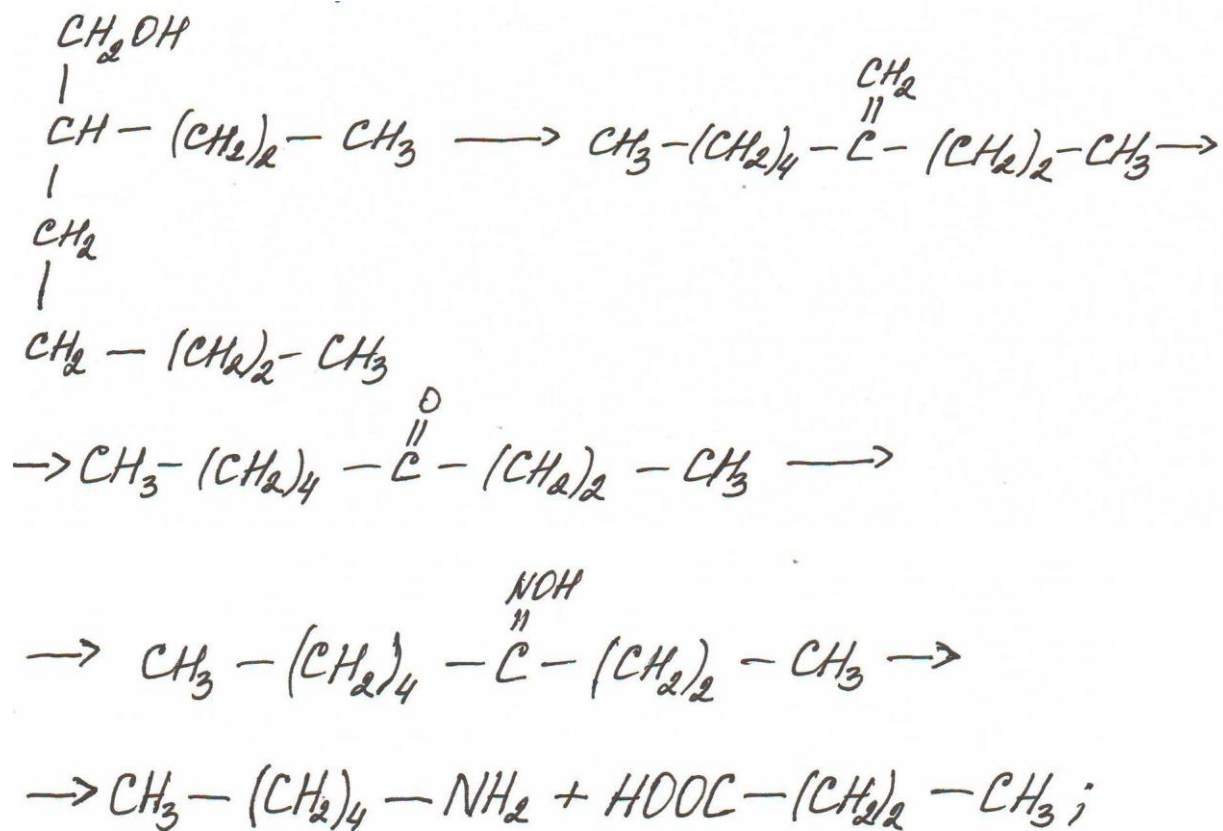
Bromli birikma bilan uchmetilaminni o'zaro ta'sirlanishidan optik faol ammoniyli asos hosil bo'ladi, keyin xaydalganda uchmetilamin, vodorod bromide va faol bo'lmagan to'yinmagan uglevorodga aylanadi.



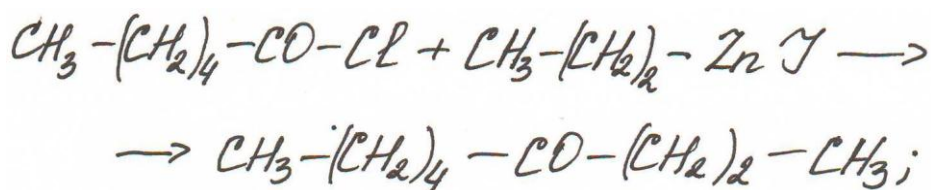
Ushbu uglevodorod to'yingan spirt $C_{10}H_{22}O$ dan suv molekulasini ajratib ham olinadi.



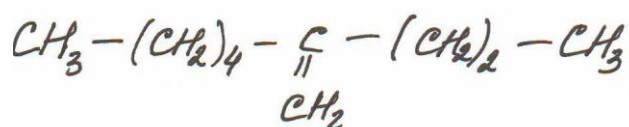
To'yinmagan uglevorodni ozon bilan oksidlantirilsa tarkibida quyidagicha bo'lgan keton $C_9H_{18}O$ olinadi. Uning oksimi bekman qayta guruhlanihiga uchrashi natijasida aminoketonga $C_9H_{19}O$ aylanadi, so'ng xlorid kislota bilan neytrallanib moy kislotasi va amilaminga bo'linadi. Bu o'zgarishlarni quyidagicha ko'rsatish mumkin.



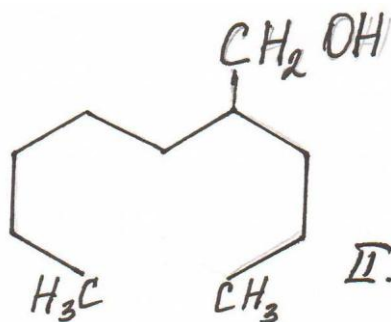
To'yinmagan uglevorodni ozonlashdan olingan keton, avvaldan sintez qilingan n-propil-n-aminoketon bilan pik ekanligi aniqlangan:



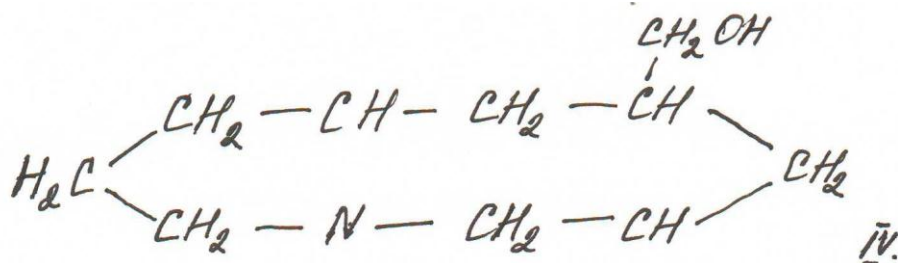
Bundan xulosa qilish mumkinki, qaysi keton kelib chiqishiga qarab, quyidagi I tuzilishga ega, birlamchi spirt II tuzilishga mos keladi



I.



Bu boshlang'ich ma'lumotlardan va uchlamchi azotni e'tiborga olib lupinin uchun quyidagi ikkita tuzilish III va IV formula taklif etilgan. [4]


$$(C_8H_{15}N)\dot{C}H-CH_2OH \rightarrow (C_8H_{15}N)C=CH_2 \rightarrow (C_8H_{15}N)CH-CH_3$$

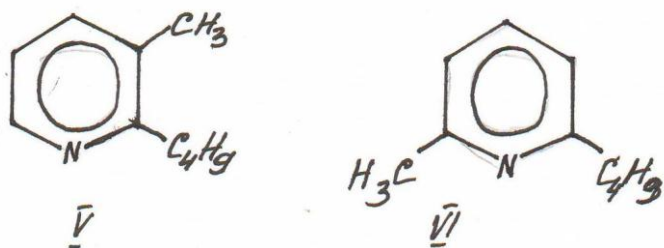
муксенон ангидромуллен муксан

Asos $C_{10}H_{15}N$ kaliy permanganate bilan oksidlanganda to'rtta piridinkarbon kislotalar:

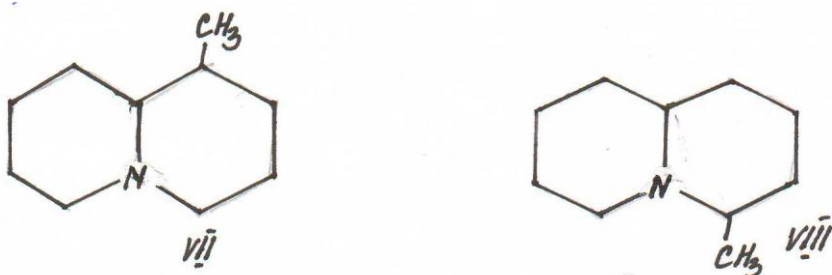
ридинкарбон кислоталар: α -метилин
ридин- α' -карбон, β -метилперидин
 α -карбон, α -H-бутилперидин- α' -кар
бон ва α, β -периденкарбон аминади.

Bularning tuzilishi sintetik usulda olingan kislotalar bilan bevosita solishtirilganda mos kelganligi tasdiqlangan. Olingan bu kislotalar lupinin uchun III formula to'g'riligini ko'rsatadi.

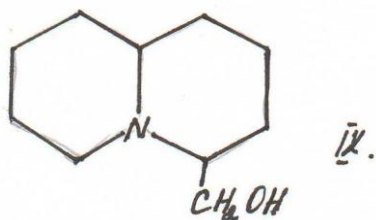
O'zida piridin yadrosi va n-butil guruhi tutgan $C_{10}H_{15}N$ birikmadan yuqorida keltirilgan kislotalarning hosil bo'lishini Vinterfeld va Gashneyderlar $C_{10}H_{15}N$ birikma ikkita α -n-butil- β metil piridin (V) va α^1 -metilpiridin (VI) izomerlarining aralashmasidan iborat ekanligi bilan izohladilar.



Shuningdek, boshlang'ich lupinin ham ikki izomer modda-lupinan (VII) va allalupinan (VIII) aralashmasidan iboratdir:



Mualliflar tabiiy lupinin tarkibida boshqa izomer birikma –Allalupinin aralashgan holda bo'ladi degan xulosaga keldilar.

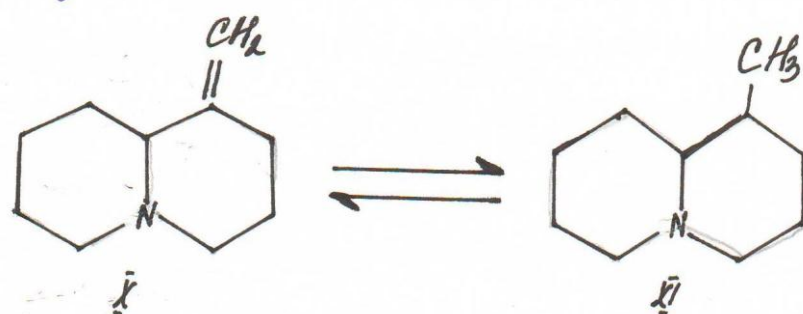


Lupinin III tarkibida ikkita assimmetrik uglerod atomi mavjud. Bundan uning ikkita ratsomati yoki to'rtta optik faol izomeri mavjud ekanligi ma'lum bo'ladi. Lupininning optik izomerlarini ko'pchilik tadqiqotchilar o'rganishgan.

Shenf va Tome [9] lupininni Velitettr va Furno usuli bilan degidratatsiya qilishi yo'li bilan angidrolupinin olishgan va maxsulot optik faol emasligini aniqlashgan. Bundan kelib chiqadiki, degidratatsiya jarayoni ikkala assimmetrik markazda sodir bo'ladi.

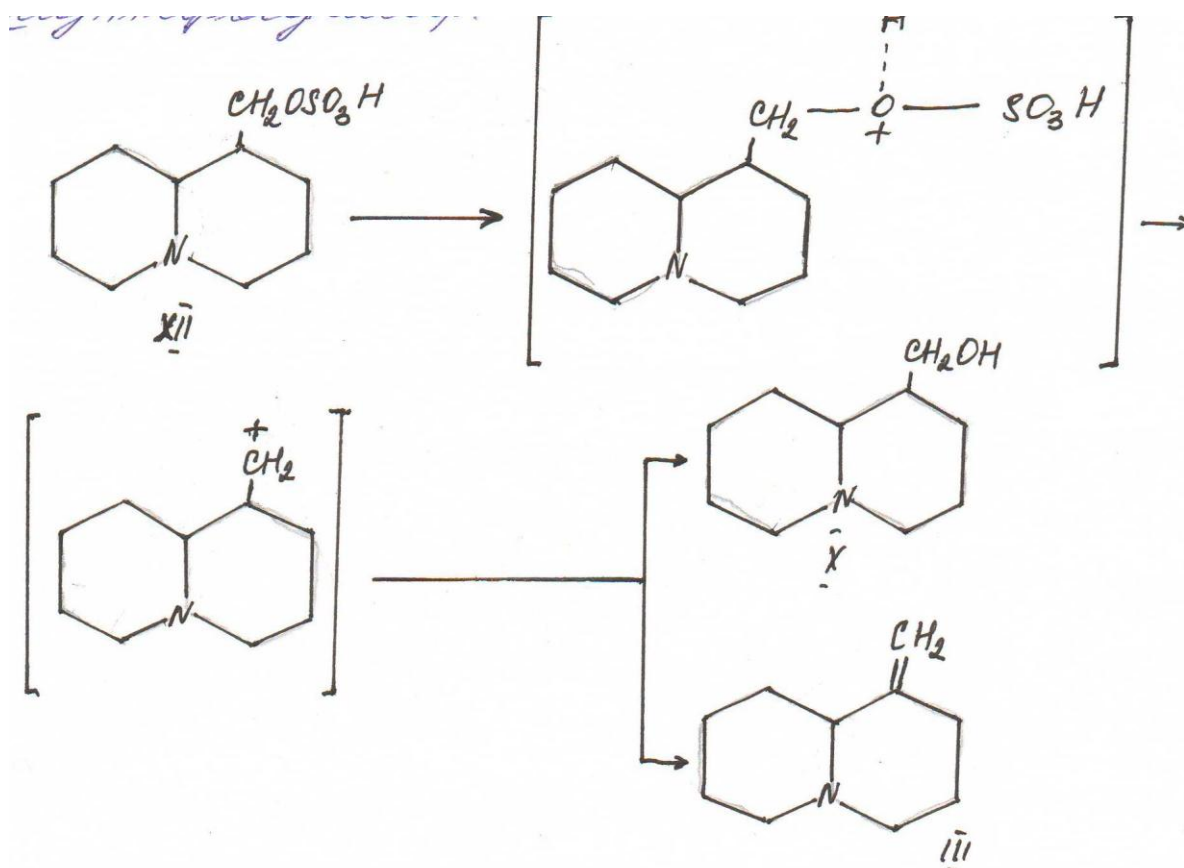
Shuning uchun mualliflar angidrolupinin X va XI ko'rinishidagi ikkita izomer

shakllarda mavjud bo'lishi mumkin. O'z navbatida degidratatsiya jarayoniga ko'ra bir-biriga o'tishi mumkin.



Angidrolupininni palladiy katalizatori bilan kalsiy karbonat ishtirokida gidridlanganda lupinning ikkita optic faolligiga ega bo'lmagan izomerlari (α va β -lupinin) hosil qilinadi. Angidrolupinin optic bo'lmaganligi uchun unga assimmetrik uglerodi bo'lmagan XI formula mos keladi.

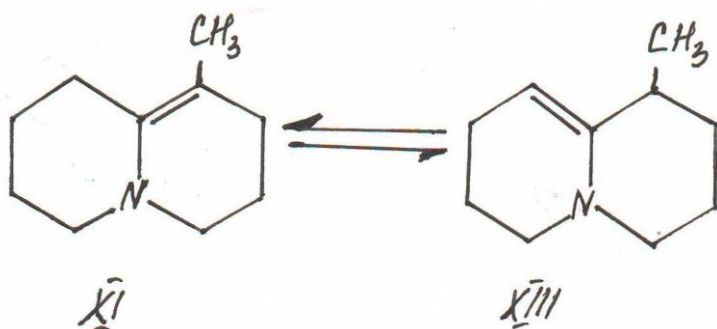
Oxirgi vaqtlarda angidrolupininning sulfat kislotali efiridan XII ajratib olinadi. Mualliflar angidrolupininning hosil bo'lishini quyidagi sxema bilan tushuntiradilar.



Bu yerda almashinish reaksiyasi bilan birga to'yinmagan birikma angidrolupinin hosil bo'lishi bilan boradigan ajralish reaksiyasi ham kuzatiladi. Angidrolupinin tuzilishini aniqlash uchun IQ, PMR va mass-spektrlari o'rganilgan.

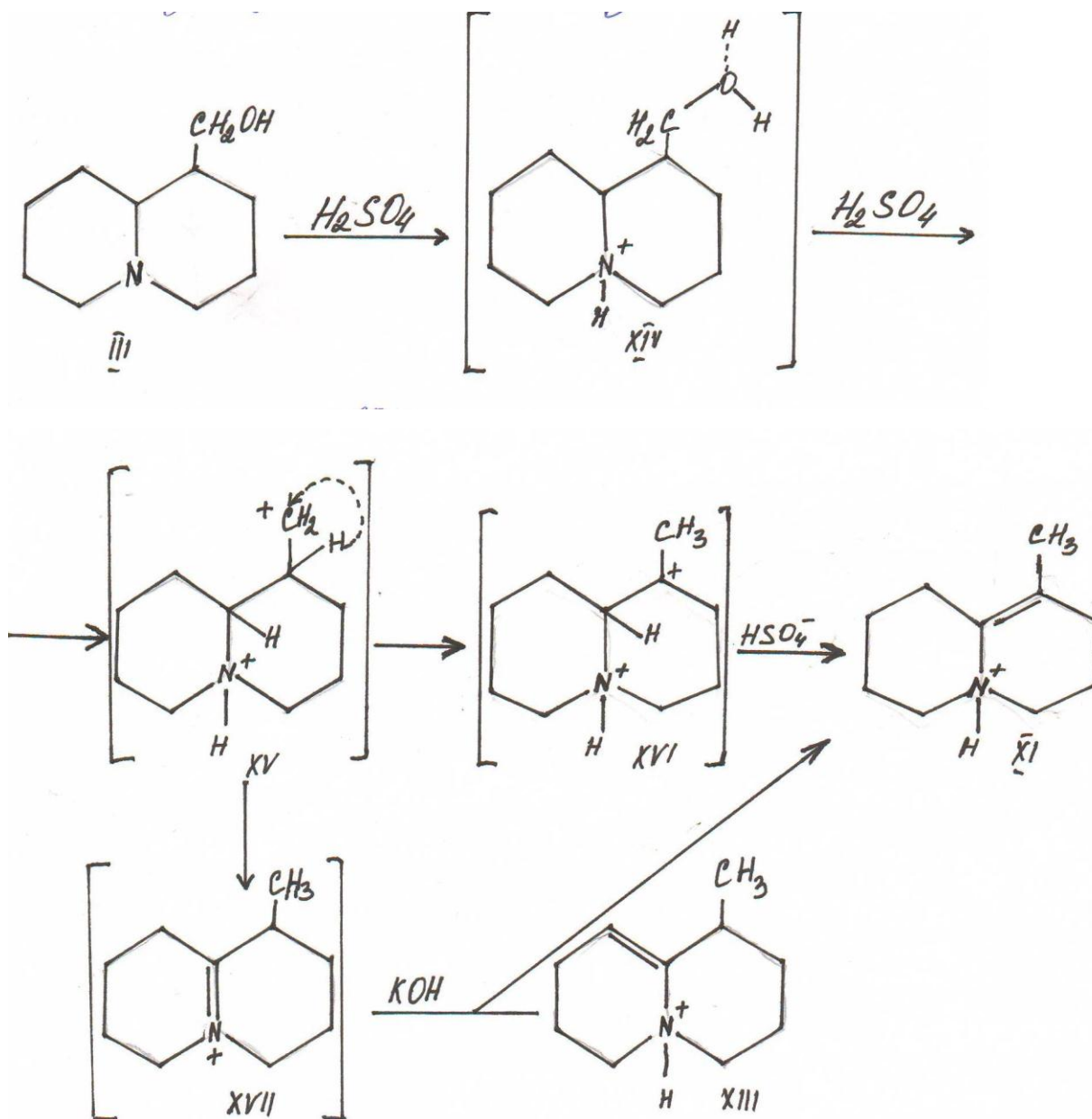
Sintez qilingan asosni IQ spektri olingandan keyin tezda $2800-2700\text{ sm}^{-1}$ da trans-xinolizidinga xos kichik intensivlikka ega va 1600 hamda 1700 sm^{-1} da α va β to'yinmagan siklik aminlarga xos intensiv yutilishi xarakteri ko'rilgan.

Moddani IQ spektri nirsutkadan keyin olinganda trans-xinolizidinga xos $1650-1730\text{ sm}^{-1}$ dagi yutilish chiziqlari intensivligi tenglashadi. Angidrolupinin olish jarayonida ikkita – α - β tushunilgan izomerlar aralashmasidan XI va XIII dan iborat bo'ladi, qo'shbog' joylashganligi bilan bir-biridan farq qiladi. Bu birikmalar olingan vaqtda bittasining ortiq bo'ladi, bir sutkadan so'ng esa ikkalasi o'rtasidagi muvozanat qaror topadi.



Bu holatni tasdiqlash uchun va qo'shbog' holatini aniqlashda isomer XI va XIII larning PMR spektrlari olinib quyidagi spektrlar olingan: $11,07\text{ m.u}$ da dublet, $1,7$ va $4,5\text{ m.u}$ da singlet. $1,07\text{ m.u}$ dagi dublet dagi metal guruhi protonlariga xos, $1,7\text{ m.u}$ dagi singlet esa to'yinmagan uglerod bilan bog'langan metal guruhining uchta protonlariga javob beradi. $4,5\text{ m.u}$ dagi multiplet alifatik $-\text{CH}_2$ guruh bilan o'zaro ta'sirlashuvchi qo'shbog' protonlariga xos.

Ikkita metal guruhlarining intensive signallarini solishtirishdan ko'rinadiki, angidrolupinin $3:7$ nisbatdagi ikkita izomerda, iborat bo'ladi. Singlet signalining kuchsiz maydonga siljishi qo'shbog'ning metal guruhi protoniga anizatron ta'siri bilan izohlanadi. Ikkita forma XI va XII ning hosil bo'lishini quyidagi sxema bilan tushuntirish mumkin.

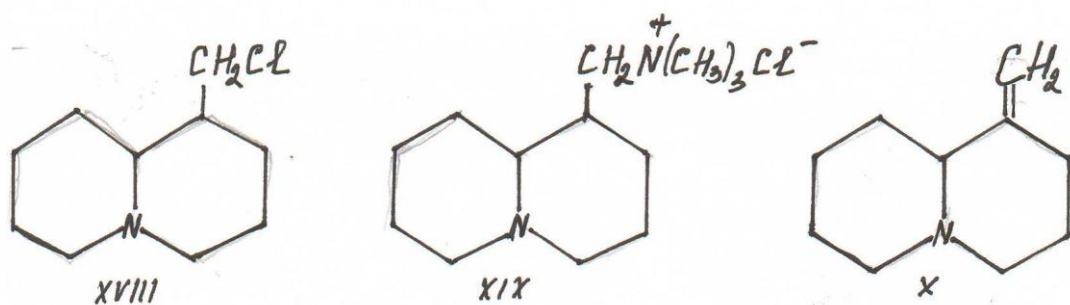


Hosil bo'lgan karboniy ion (XV) qayta guruhlanish xossasiga ega.

Beqaror karboniy ionidan(XV) vodorod migratsiyasi natijasida nisbatan barqaror ion (XVI) hosil bo'ladi.

Konsentrlangan sulfat kislotaning mo'l miqdori degidratatsiyaga yordam beradi. Bundan tashqari hosil bo'lgan mahsulot protonlangan forma (XVII) da bo'ladi, ishqorlash ta'sirida XI ga hamda degidraasosga o'tishi mumkin.(XIII)

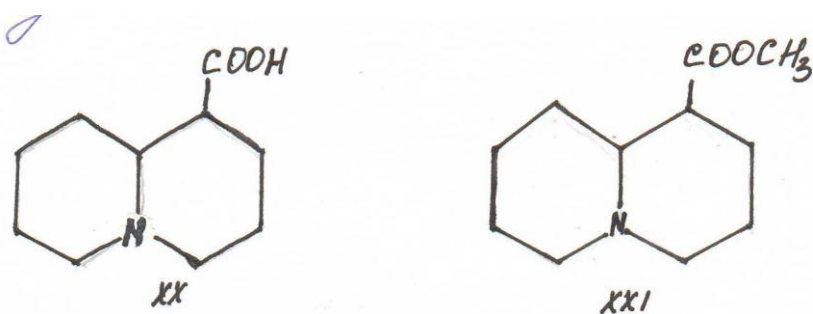
Karrer va Fogt lupinidan xlorlupinin orqali optic faollikka ega bo'lgan angidrolupinin olishgan.



To'rtlamchi tuzni (XIX)ni kumush oksidi orqali qizdirish yo'li bilan olingan angidrolupinin (X) optic faolligi $[\alpha]_{-49,8}^{\circ}\text{C}$ ga teng. Angidrolupinan platina oksidi ishtirokida gidridlanganda lupinin hosil bo'ladi, solishtirma optic faolligi kichik $[\alpha]_{-0,65}^{\circ}\text{C}$, ma'lumki buni enimeri lupinin aralashmasi hosil bo'lishini qarama-qarshi aylanish qiymatiga ega bo'lishi bilan tushuntirish mumkin. Angidrolupinanning tuzilishi to'rtlamchi tuzidan aniqlangan (X-tuzilish) lupininning enimirizatsiyasi birlamchi spirt guruhi bilan qo'shni uglerodda ro'y beradi.

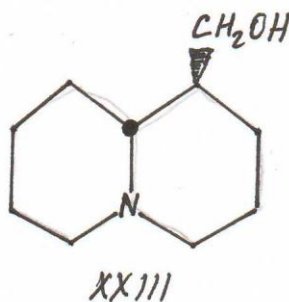
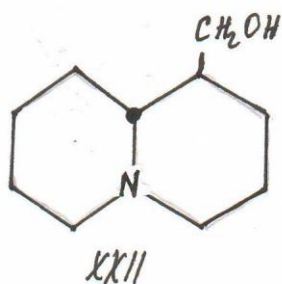
Optik faollikka ega bo'lgan lupinin $[\alpha]_{-9,4}^{\circ}$ bilan xlorlupininni spirtida natriy bilan bevosita qaytarish orqali sintez qilingan. Lupinin kislotasining murakkab (XX) efirining epirimizatsiyasini o'zgarishi natijasida shunga o'xshash natija olingan.

Tabiiy lupinin chapga buruvchi Shiff va Toma [15] tomonidan olingan metal lupinant (XXI) ning $\alpha_{\text{D}} -19,4^{\circ}$ dan $+5,8^{\circ}$ gacha bo'ladi.



Bu murakkab efirni xlorid kislotada gidrolizlanganda (-) lupinin kislotaning gidroxloridi hosil bo'ladi. Uni xlorgidridiga aylanishdan va keyin metal efiri olinganda enimerining murakkab efiri metil-(+)-enilupinant olinadi. Shunday qilib, optic faolligi bo'lgan diastereoizomer yoki aniqrog'i enimer bo'ladi. Ular C_{10} da bir xil C_1 da qarama-qarshi konfiguratsiyaga ega. Metil-(+)-enilupinantni spirtida natriy bilan qaytarib lupininning izomeri epilupinin olinadi.

Keltirilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, lupinin va epilupinin trans-xinolizidin sistemasiga kiradi va oksimetil guruhining konfiguratsiyasi bilan farq qiladi. Lupininda u (oksimetil) oksial holatda (XII) epilupininda ekvatorial holatda (XXIII) joylashgan.

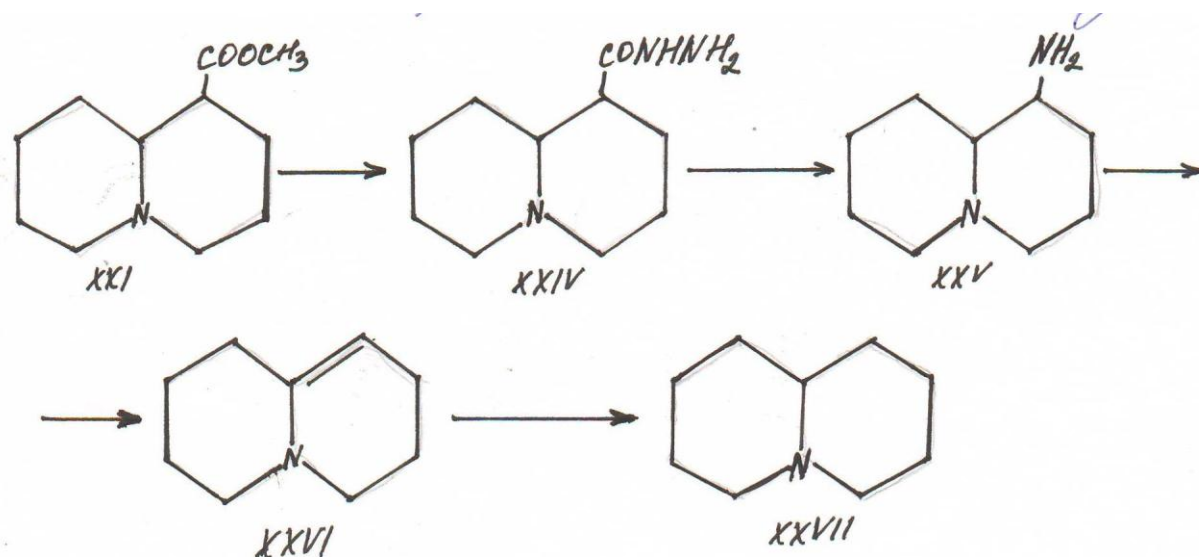


α - epilupinin va α , l- epilupinin tabiatda topilgan. Keltirilgan lupinin va epilupinin tuzilish formulalari norlupinin, lupinan va shu alkaloidlarning o'zini sintez qilish yo'li bilan tasdiqlangan.

Norlupinin sintezi

Norlupininning ikkita fazoviy konfiguratsiyasi mavjud: A va B. Bu ikkita A va B konfiguratsiyasi bilan bir-biridan fazoviy tuzilishi orqali farq qiladi. Norlupininning A va B izomeri hosil bo'lish usuli va sintez sharoitiga bog'liq. Ta'kidlab o'tish lozimki, norlupinin B Klimensen usuli bo'yicha 1-va 3- ketoxinolizidinlari (α -aminoketon) qaytarish bilan olinadi. Boshqa barcha usullarda norlupinin B hosil bo'ladi.

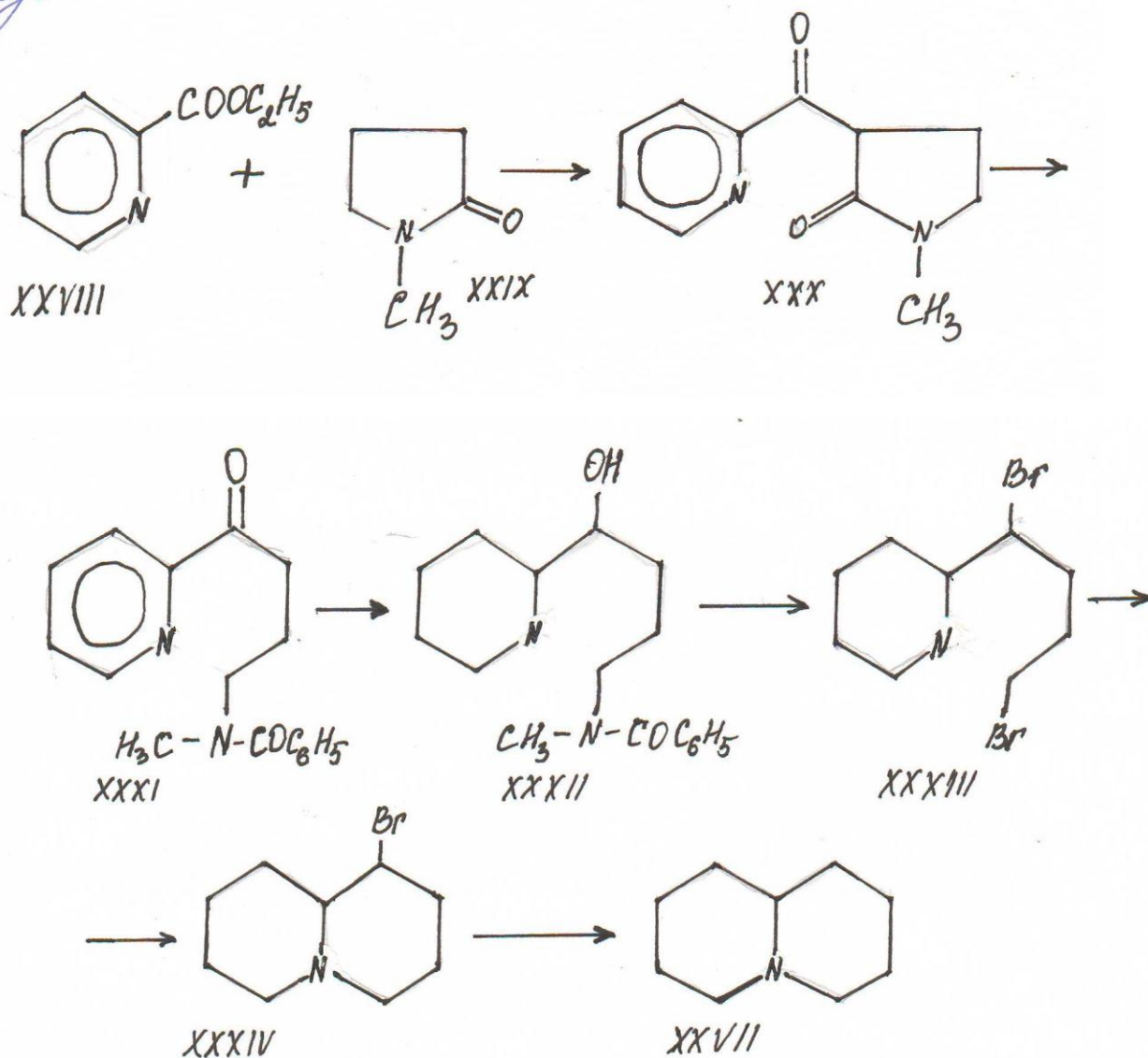
Xinolizidin birinchi marta lupinin kislotasini natriy ishqori bilan xaydash natijasida dekarboksillab olinadi. Dekarboksillab olingan, so'ngra metillupinantdan olingan (XXI) quyidagi yo'lda olingan: gidrozidni (XXIV) Kurtsius bo'yicha parchalash natijasida aminolupinan (XXV) hosil bo'ladi, o'z navbatida nitrat kislota ta'sirida to'ynmagan sosga (XXVI) aylanadi. Ushbu asosni palladiyli ko'mir ishtirokida gidridlash norlupinin (XXVII) hosil bo'lishiga olib keladi.



Vinterfeld va Golfshneyderlar[16] norlupinin sintezini birinchi marta amalga oshirdi.

α pikolin kislotasining etil efiri (XXVII) bilan 1-metil-2-pirrolidin (XXIX) n natriy alkogolyat yordamida kondensatsiyadan hosil bo'lgan birikma (XXX) gidroliz qilinganda α -piridin- γ -metil aminopiroliketonga o'tadi. Bu moddadan benzoil hosilasi (XXXI) olinib sirka kislota eritmasida platina oksidi ishtirokida gidridlannganda (XXXII) modda hosil bo'ladi. U fosfor V bromid bilan qayta ishlanganda 1-(α pipiridin) -1,4 dibrom butan (XXXIII) ni hosil qiladi. Ichki molekulyar alkillash natijasida (XXIV) ga o'tadi. Bu brom hosila qaytarilganda xinolizin tuzi hosil bo'ladi.

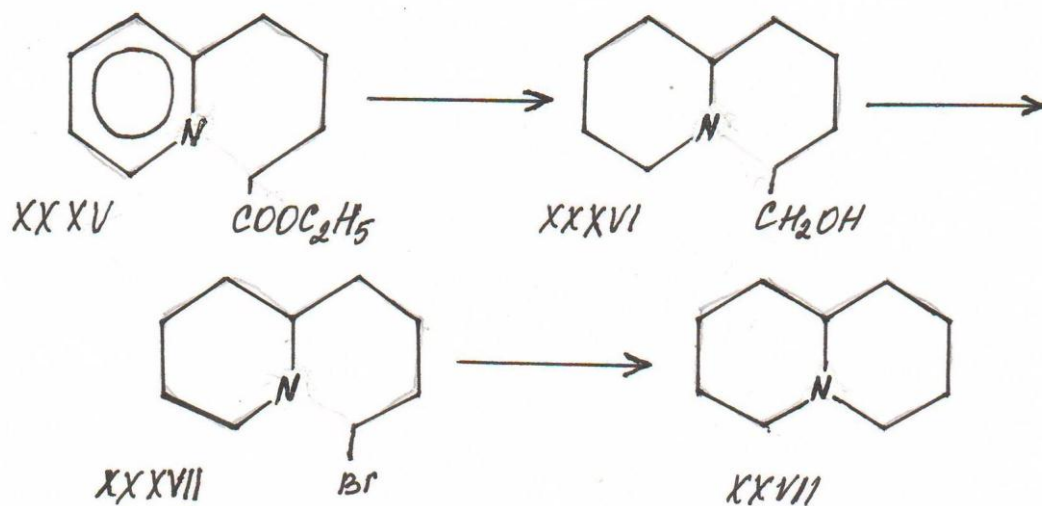
agru.



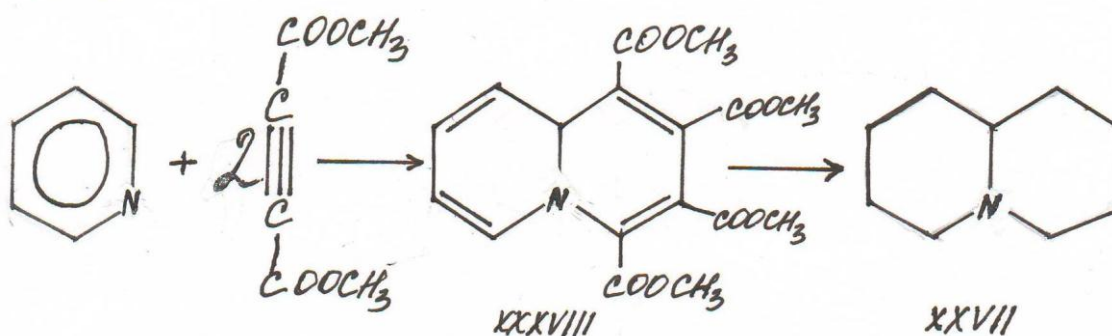
Klema, Romaj va Rapera [15] ishlarida xanthenlarni sintez qilishning boshqa usullari keltirilgan.

4-(α -piridin) butirat-1 (XXXV) spirta natriy bilan 4-(α -piridin)-butanol-1 (XXXVI) gacha qaytariladi.

Uni fosfor V bromid bilan qayta ishlanganda 4-(α -piridin)-1-brombutan (XXXVII) hosil bo'ladi. Bu ichki molekulyar alkilashga uchrab xanthen (XXXVIII) ga aylanadi.



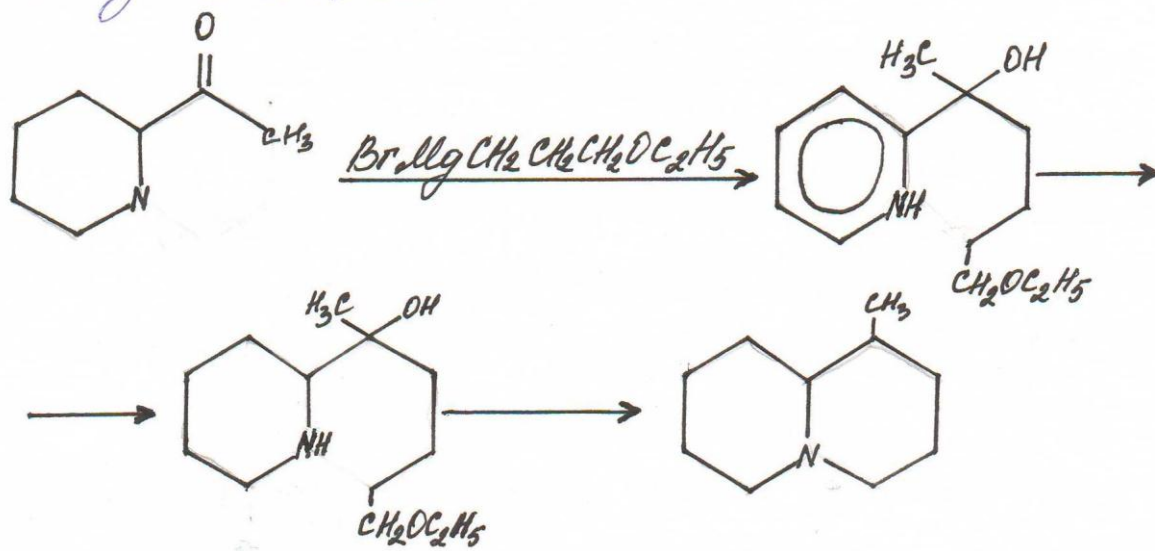
Dels va Alder [19] piridin va atsetilin dikarbon kislota dimetil efiri kondensatsiyadan hosil bo'lgan XXXVIII birikmani dekarboksillash va gidridlash yo'li bilan xinolizidin olingan.



Prelok va Bozitev oddiy usul bilan 5-amino 1,9-dikarboinonan (XXXIX) ni ichki molekulyar dealkillab xinolizidin sintez qilgan, avtorlar hosil qilgan ichki yadroli birikma bir-biri bilan azot ko'prigi orqali bog'langan.

Xinolizidin 4-ketoxinolizidindan elektrokimyoviy qaytarib ham olinadi, gidridlash sirka kislota eritmasida platina oksidi ishtirokida va qaytarilish mis xromat ishtirokida yuqoti temperaturada olib boriladi.

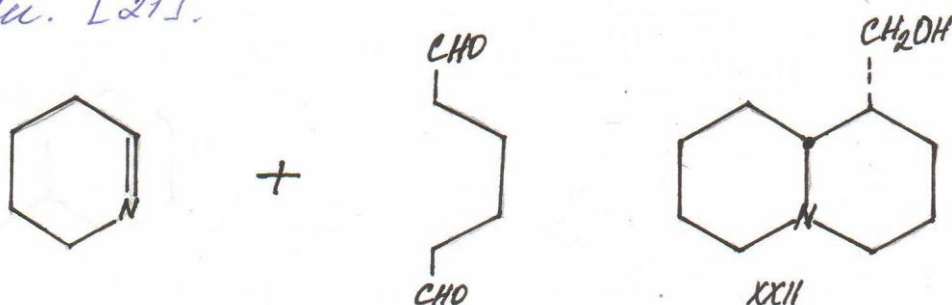
Vinterfeld va Goldshneyderlar lupinanni quyidagi sxema bo'yicha sintez qilishgan.



Lupinin va epilupinin sintezi.

Lupinin o'simlikda, bitta aminovalerin aldegid yoki uning ekvivalenti Δ^1 pipiridin bilan glutar dialdegidining aldol-kondensatsiyasi natijasida hosil bo'ladi va qaytariladi. [21]

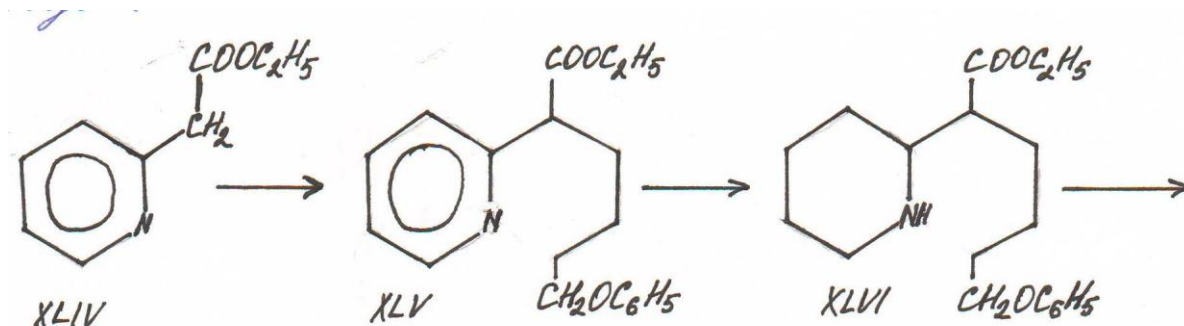
u. [21].

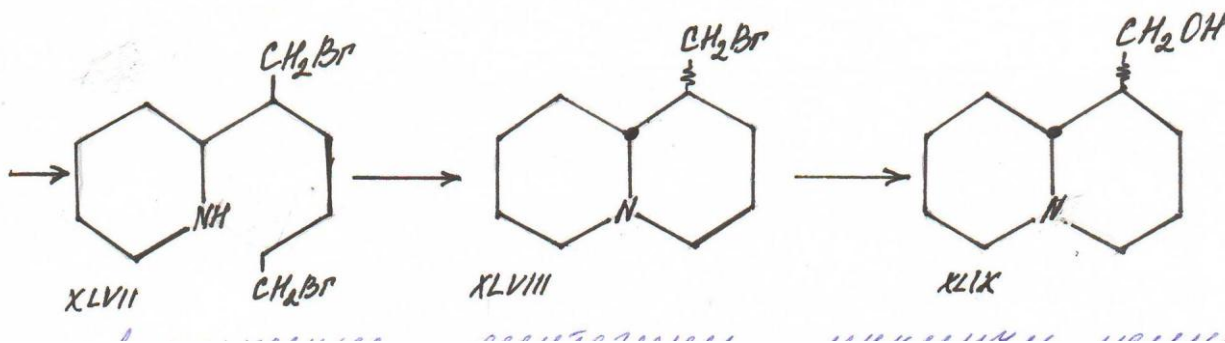


Labaratoriya sharoitida lupinin sintezi Klemo va Morganlar amalgam oshirgan, dastlabki modda sifatida etil-2-piridilatsetatdan (XLIV) dan foydalananganlar. XLIV bilan γ fenozksipropilbromidning kaliy ishtirokida kondensatsiyasidan 1-(α -piridil)-1-etil-5-fenooksivaleriat (XLV) uni sirka kislota ishtikokida platina oksidi bilan gidridlab, so'ng etil spirti natriy bilan qaytarib karbinol (XLXI) ga aylantiriladi. Keyin bu karbinol fosfor V bromide bilan o'zaro ta'sirlashishidan brom tarkibli asos (XLVII), so'ng oson xalqalantirilib 1-etilxinolizidinning (XLVIII) ikkita ratsematiga aylanadi.

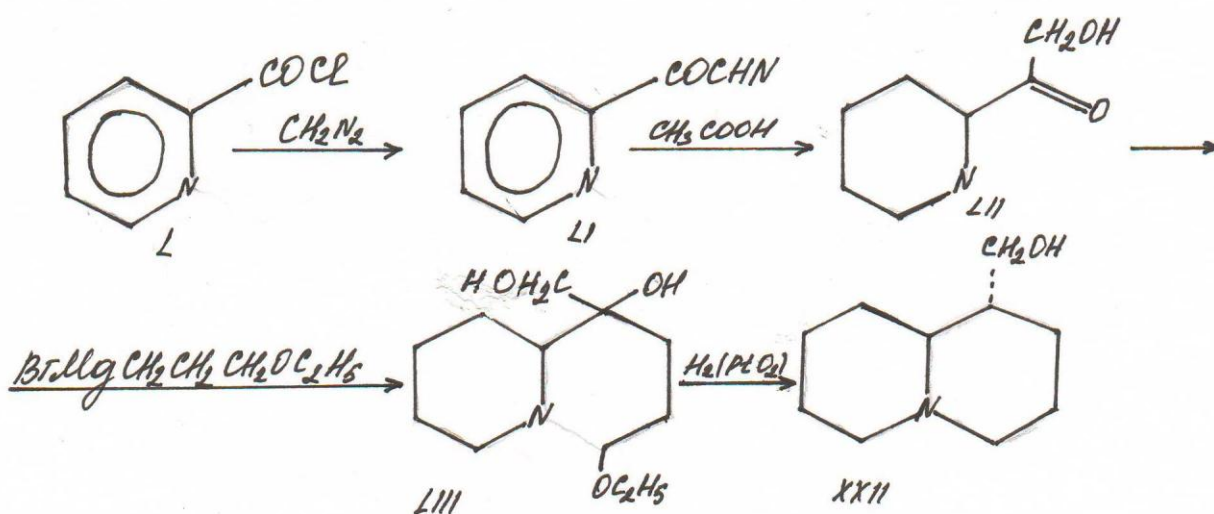
Natriy atsetatnung suvli eritmasi qaynatilganda har xil ratsemat o'zgarishga uchrab 1-oksimetil xinolizidin (XLIX) formasiga o'tadi.

α , l-lupinin boshqa- α ,l-epilupinin formalaridan bittadan olinadi. α , l-lupinin vinonamen kislotali yordamida optic antikodlarga ajratiladi, α , l-lupinin tabiiy lupinin bo'lib chiqadi.



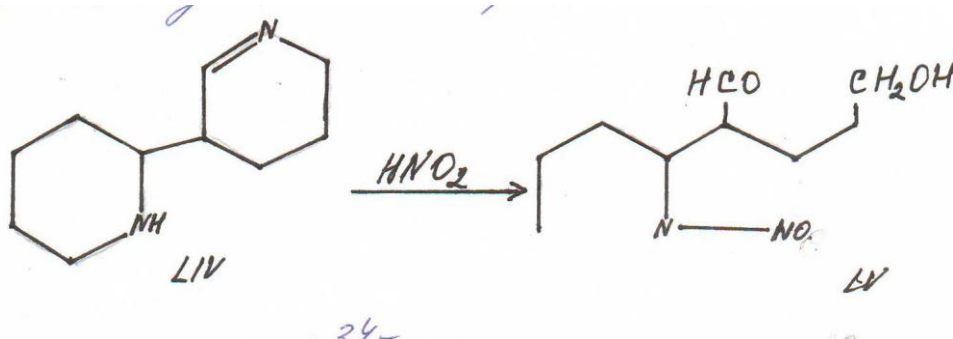


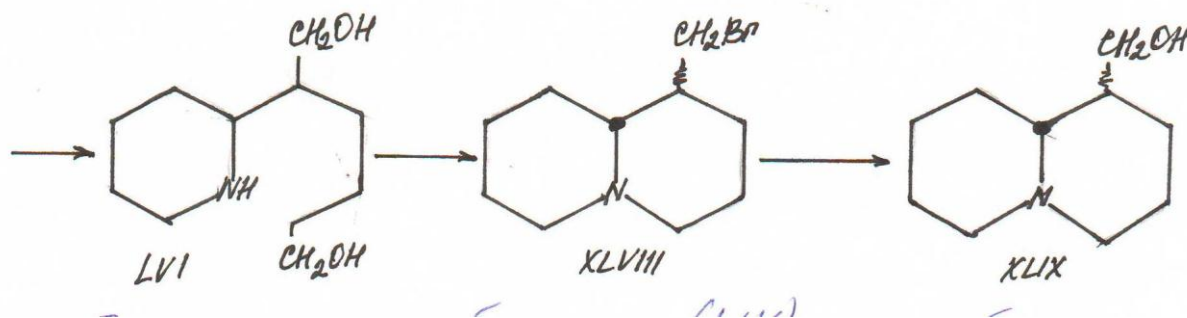
Lupininni sintezini ikkinchi usulini 1940-yilda Vinterfeld va xammualliflari [6] olib borishgan. Bu usul lupinin sinteziga o'xshash va biroz farq qilib dastlabji modda sifatida α -oksiatsetil piridin (LII) olingan.



Lupinin va epilupinin va uning hosilalarini sintezi bo'yicha qator maqolalar chop etilgan. [13-24]

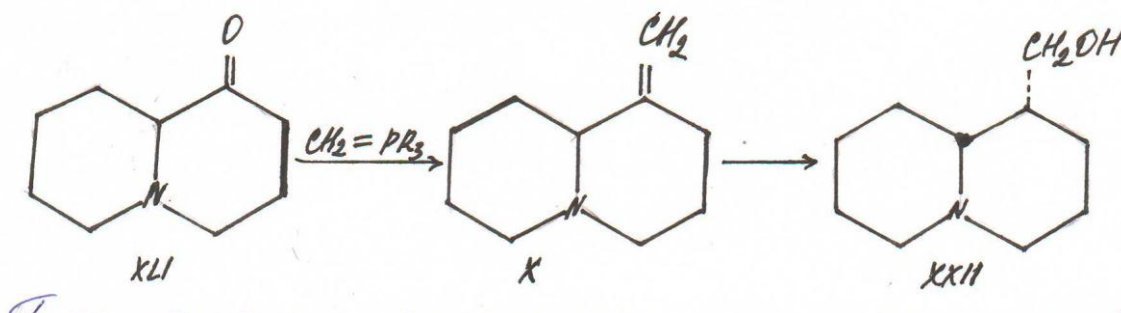
Shiff [13] lupinin va epilupininni oddiy va qulay usulda sintez qilishni 1957 yilda taklif etgan.





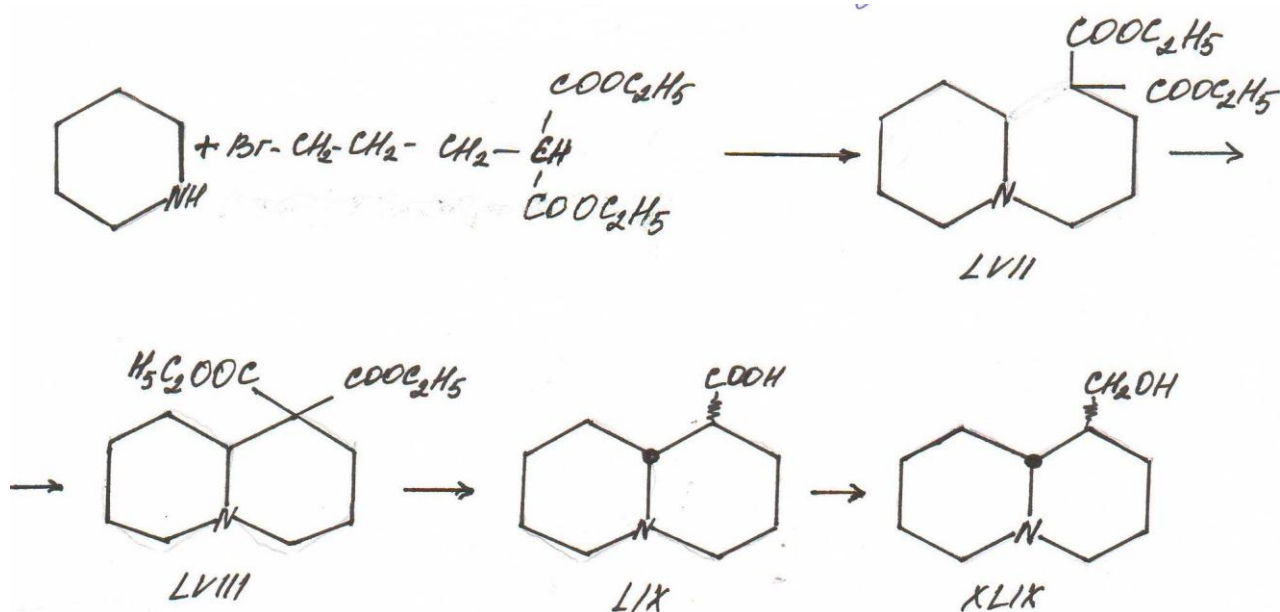
Tetragidroanabazin (LIV) dan birikmalar (LV) dan olinadi, buni gidridlab aminospirt (LVI) ga aylantiriladi.

Brom hosilali bu modda xalqalanishi bilan bromlupinan (XLVIII) hosil qiladi, gidrolizlanganda Lupinin va epilupinin aralshmasini hosil qiladi. 1969 yili Tenzis va xodimlari [8] optik faollikka ega bo'lgan α lupinan usulini ishlab chiqishdi. Optik faol α -1-metilxinolizidin (X) Vittik reaksiyasi bo'yicha α -geksagidroxinolizidin-1 (XLI) dan olingan. Uni gidroborlab α lupinin olish quyidagi sxemada keltirilgan.

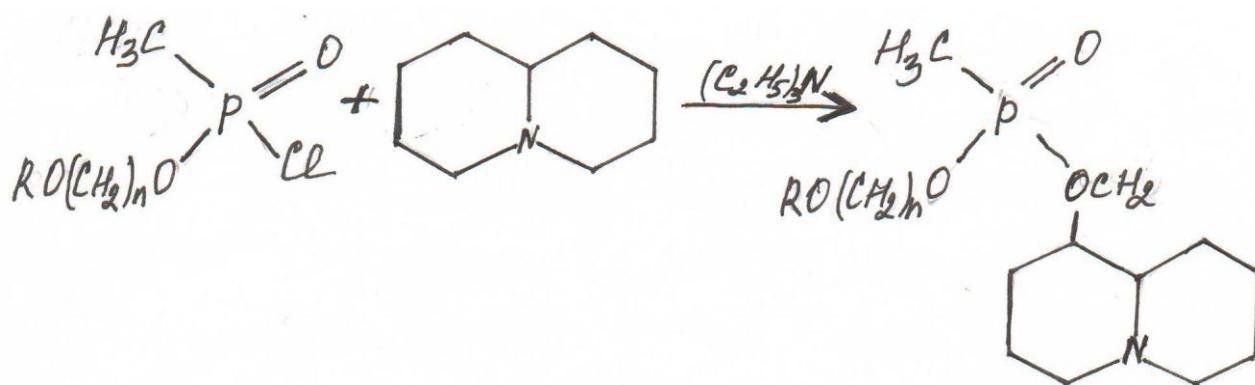


Gidridlash reaksiyasi stereoselektivlik to'g'risida mualliflar to'xtalmagan. Chunki α lupinin va epilupininning hosil bo'lish nisbati 10:1.

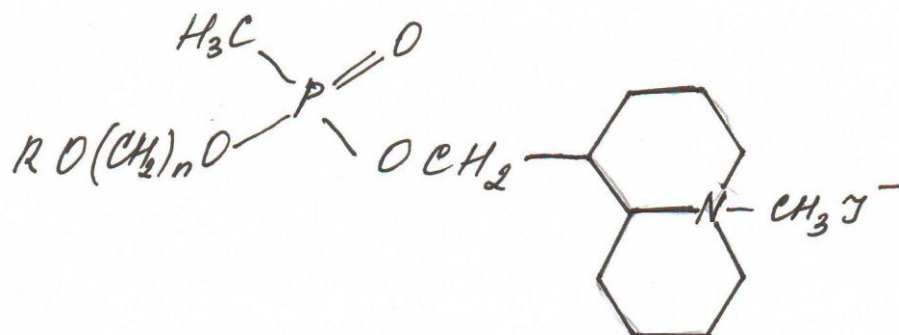
1969-yili Tamilin va Folts [19] qiziq sintez usulini taklif etishdi, uchbrompropil efiri bilan pipiridinining o'zaro ta'siridan N-(4,4 dekarboetoksi-n-butilpipiridin) (LVII) olingan. Birikma LVI ni simob atsetat degidrogenlab 1-1 dekarbietoksixinolizidin (LVII), buni aminlab va dekarboksillab 1-karboksixinolizidin (LIX) olinadi. Uni etirifikatsiya va metal alyuminiy gidrid bilan oxirigacha qaytatilib D-l lupinin va d-l epilupinin (LIX) aralashmasi olinadi.



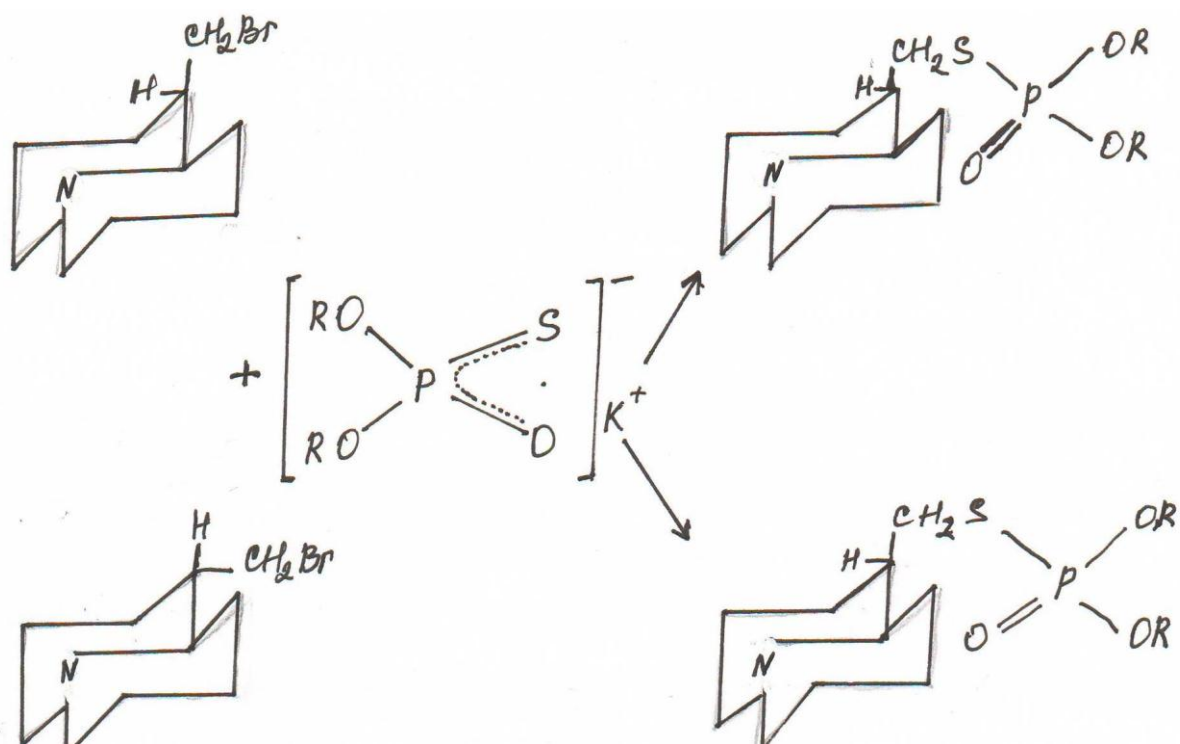
Lupininni o-(W-alkoksialkil) metil xlor fosfanat bilan trietilaminni absolyut efir ishtirokida o'zaro ta'siri natijasida metil-(W-alkoksialkil) fosfinil lupinin olinadi.[10].



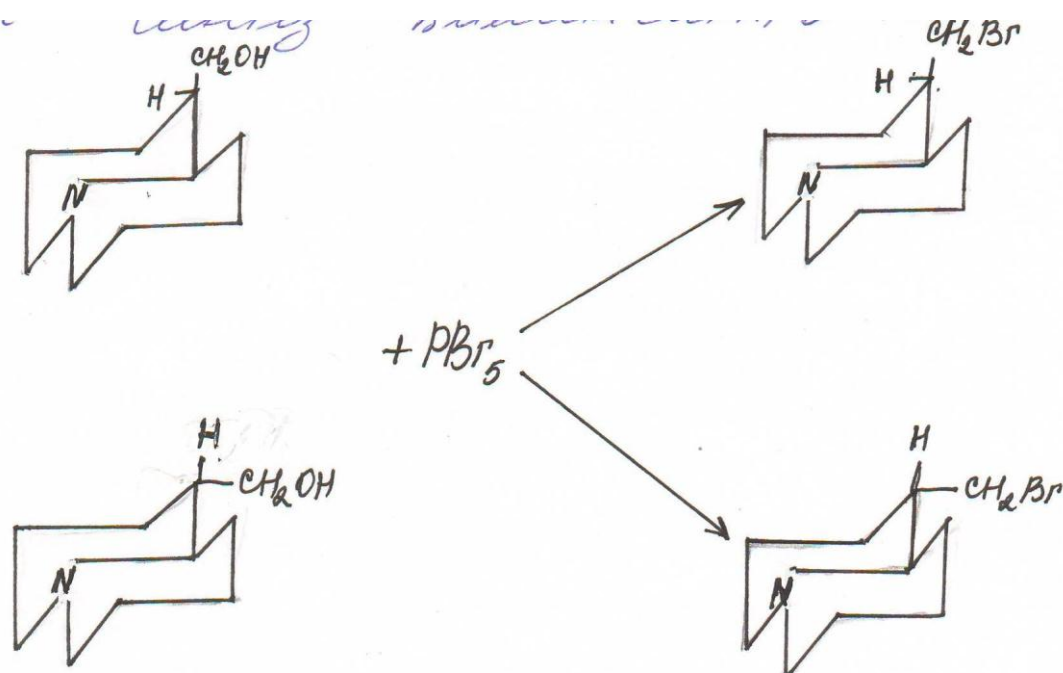
Metil yodid ta'sirida (W-alkoksialkil) fosfinli lupinin yod metilatga o'xshab o'zgaradi.



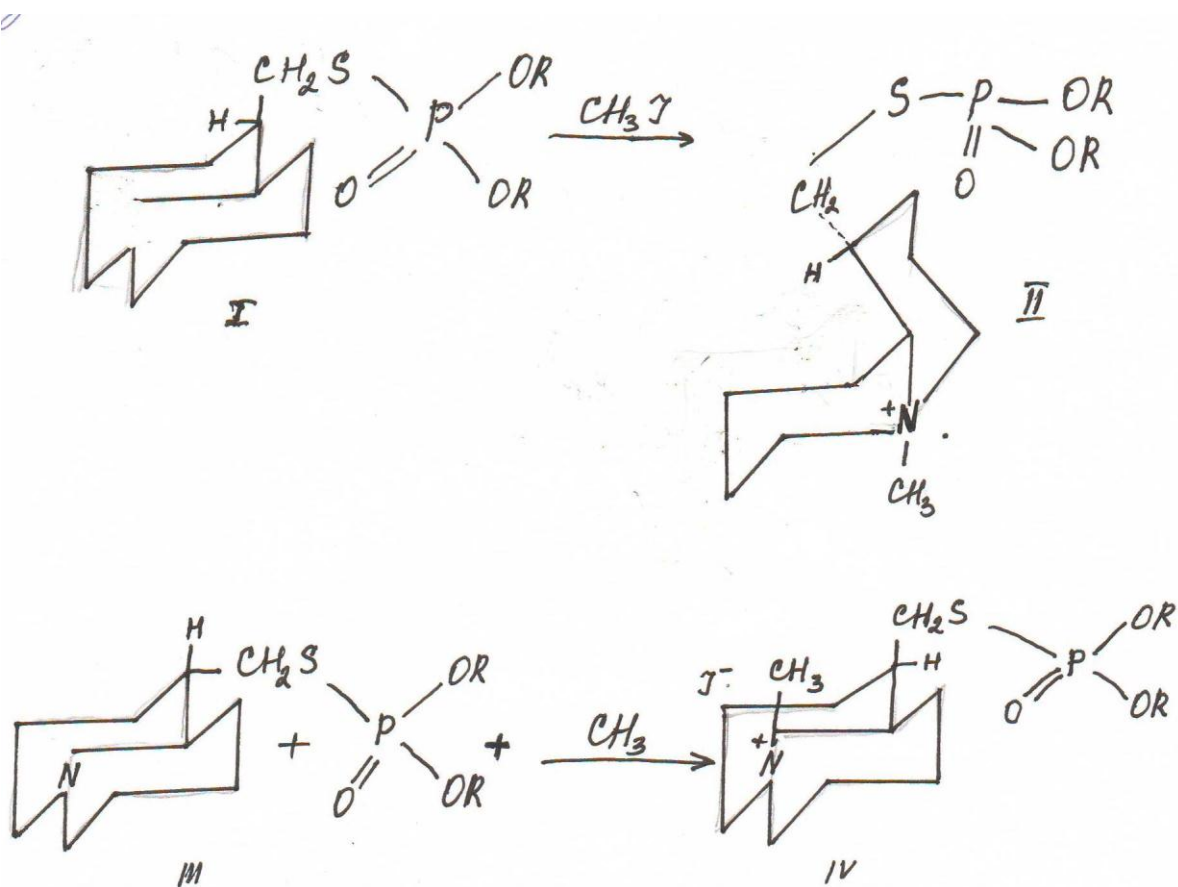
Brom lupinanga va absolyut etanoldagi kaliy dialkiltiofosfat bilan ozaro ta'sirlashishi natijasida o,o-dialkil-S-lupinantiofosfat va o,o-dialkil-s-epilupinantiofosfatlar olingan.[10-11]



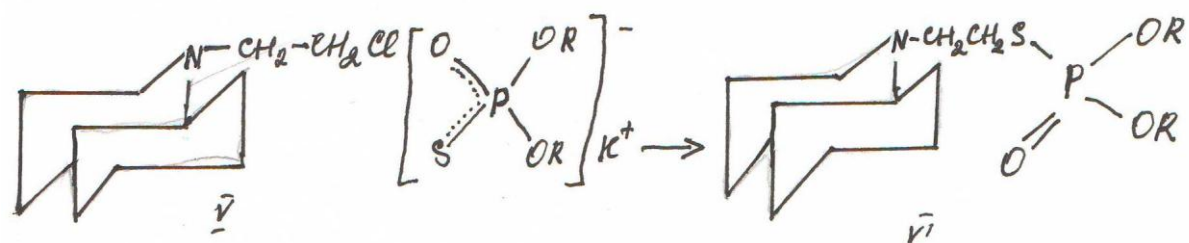
Dastlabki brom lupininni (epilupinan) absolyut benzoldagi fosfor V brom bilan o'zaro ta'sirlashishi natijasida sintez qilingan. [9-11]



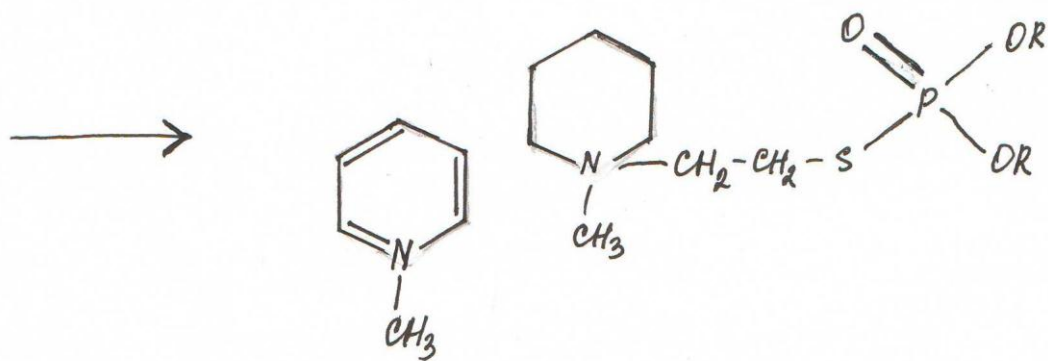
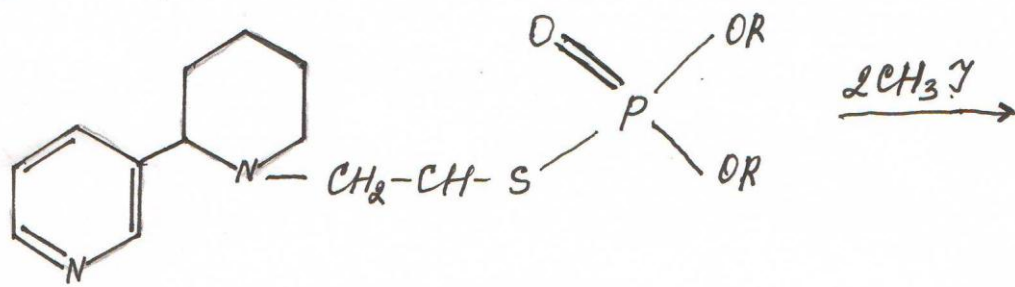
Metil yodid ta'sirida o,o-dilakil-s-epilupinantiofosfat (III) va o,o dilalikils-lupinantiofosfatlar yod metilatga o'xshab o'zgaradi. [10-11]



N-B xloretildekagidroxinolina va absolyut efirdagi kaliy dealkiltiofosfat bilan o'zaro ta'sirlashishi natijasida N-[B-(dialkoksifosfinil) merkaptotetil] dekagidroxinolinar olingan, quyidagi sxema bo'yicha [10].



N-[B-(dialkoksifosfinil) merkaptotetil] anabazin diyodmetilga o'xshab o'zgaradi.



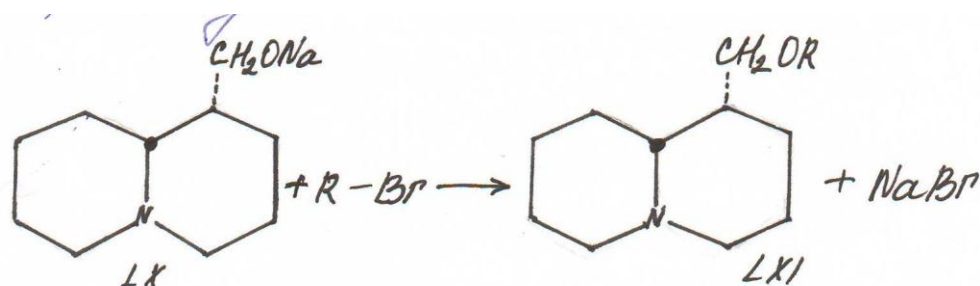
Lupinin hosilalarining biologik faolligi

Lupinin-xinolizidin alkaloidlari katta guruhining oddiy vakili. U tabiatda alkaloidlarning boshqa guruhlari bilan birgailkda uchraydi.

Lupinin *Anabasis Aphylla* L alkaloidlari yig'indisining katta qismini tashkil qiladi, anabazin sulfat ishlab chiqarish uchun xom ashyo sifatida va qishloq xo'jaligida insektisid sifatida ishlatiladi. Adabiyotlarda oxirgi yillarda lupinin hosilalari sintezining har xil usullari haqida ishlar ko'p ko'zga tashlanmoqda.

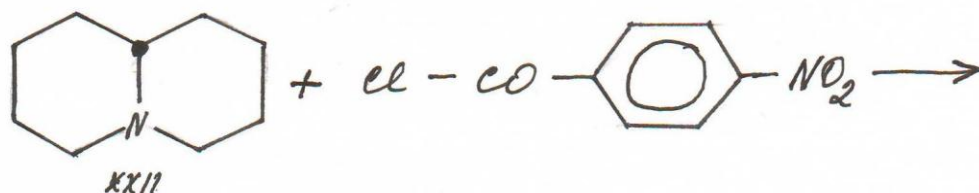
Ko'p tadqiqotchilar lupinin olishning qulay usullarini ishlab ciqishgan, chunki lupinin asosida har xil xususiyatga ega moddalarni sintez qilish mumkin. [62]

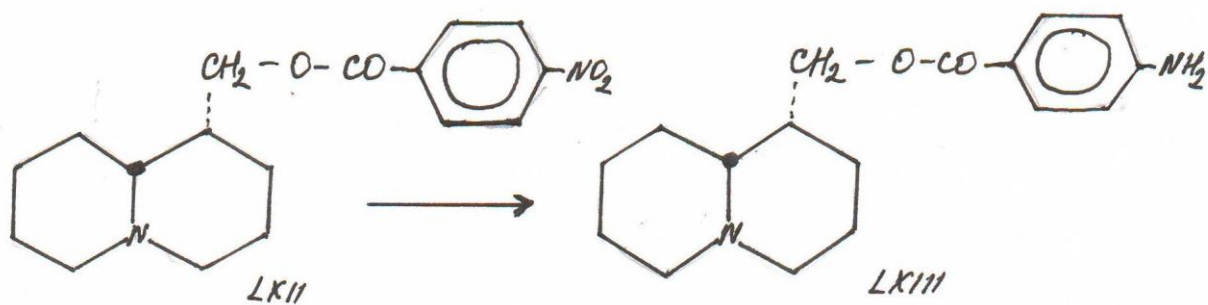
O.S.Sodiqov lupinin alkaloidlari bilan bog'langan va aromatik radikallar bo'lgan lupininning oddiy o-efirlari seriyalarini sintez qilgan. [67], o-efirlar spirt eritmasida natriy lupinantni uning galogen hosilalari bilan o'zaro ta'sirlashishidan hosil bo'ladi. Reaksiya natriy lupinantni va galogen hosilasining aralashmasini qaytarishi bilan 3-5 soat olib boriladi.



Sintez qilingan efir yaxshi kristallanadi, oddiy organic erituvchilarda va suvda eriydi.

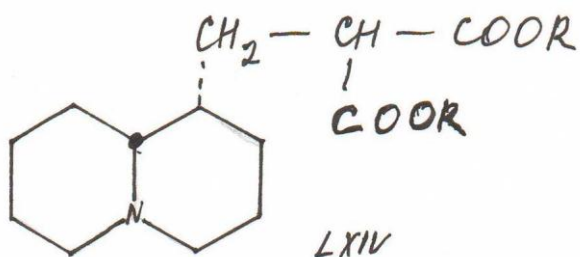
Natsinelson va Nabachkin [68, 69] n-aminobenzoylupinin kislota efiri sintez qilishdi. Bu n-nitrobenzoilxlorid va lupinindan keltirib chiqarildi va u oxirigacha qaytarilsa nitrobirikma olinadi.



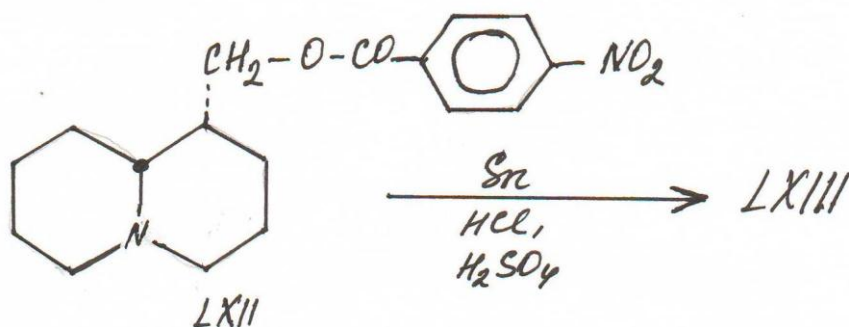
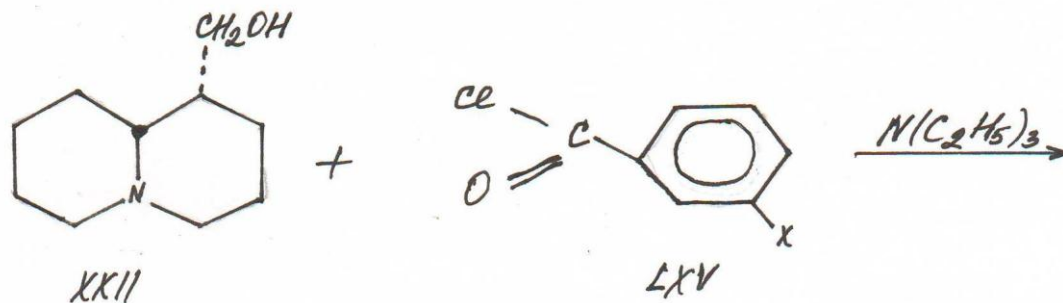


Lupininni farmakologik tekshirish shuni ko'rsatadiki, u yaxshi mahalliy og'riq qoldiruvchi vosita hisoblanadi. [10]

Mualliflar lupininmalon efiri va uning har xil hosilalarini sintez qilishdi.



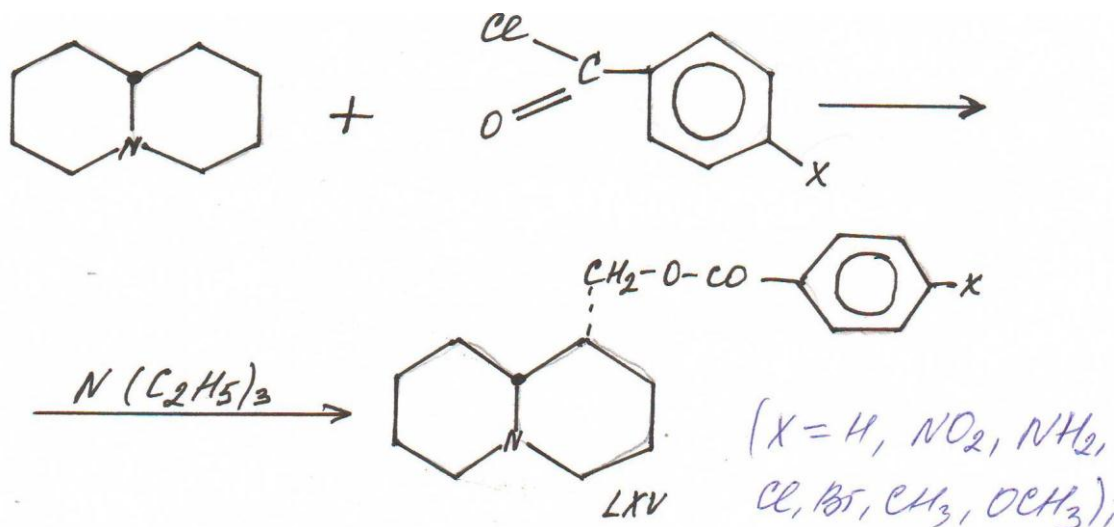
O.S.Sodiqov [20] natriy lupinatdan lupinin sintez qilishning yangi yo'lini taaklif etgan.



Lupinning yuqori og'riq qoldirish faolligi hamda fenil yadrosidagi n-holatdagi boshqa o'rinbosarlarning birikmalar faolligiga ta'sirini o'rganish maqsadida lupinning n-nitro,

n-xlor, n-brom, n-metil va n-metoksibenzoy kislotalari bilan murakkab efirlari olingan.

[71]

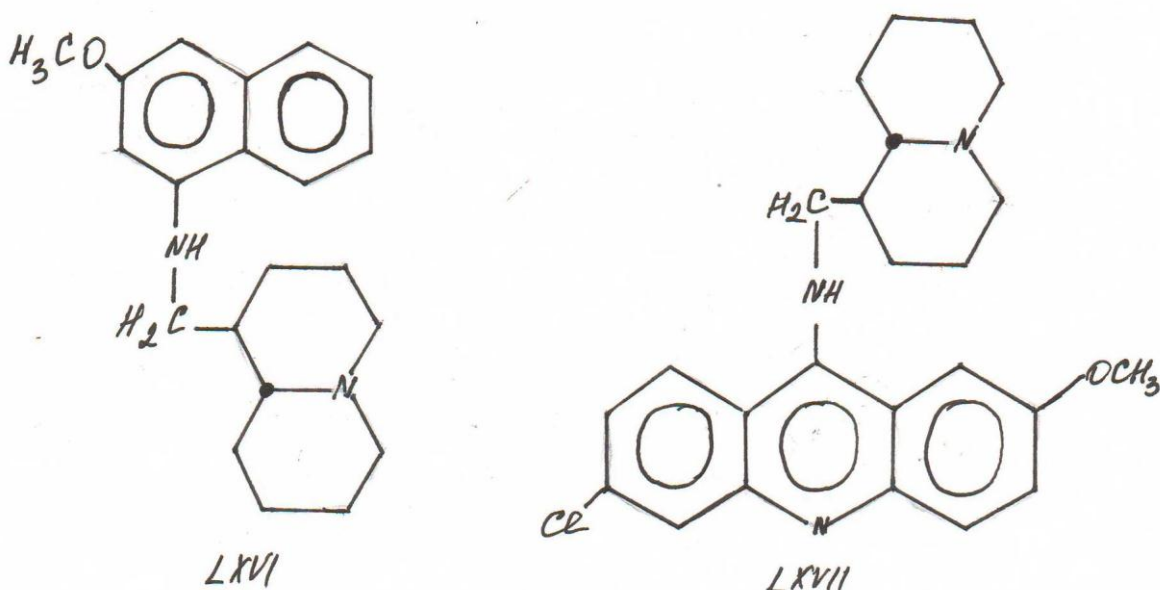


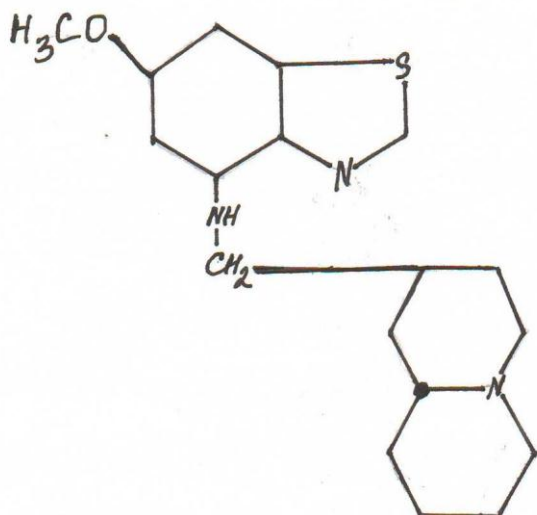
Reaksiya mahsuloti yuqori unumga erishishi uchun reagentlarni qo'shgandan so'ng aralashmani qisqa muddat qizdirish talab qilinadi.

Reaksiyani trimetilamin qo'shmasdan olib boorish mumkin. Bunday holatda reaksiya aralashma 2-3 soat davomida qizdiriladi. Sintez qilingan birikmadan faqat benzolupinin suyuq holatda, qolgan moddalar kristallsimon.

Sintez qilingan moddalarning IQ, PMR, mass-spektrlari olingan. Bu birikmalarni farmakologik o'rganish shuni ko'rsatadiki, ular novakainga nisbatan qo'shimcha zaxarli ta'sir ko'rsatmasligi ahamiyatga ega.

Knuryans va Benivasinskaya [73] lupininning plazmoxin anrixin va 5-metoksi-7-amino 2-metil benzotiazal bilan analoglarini olishgan.



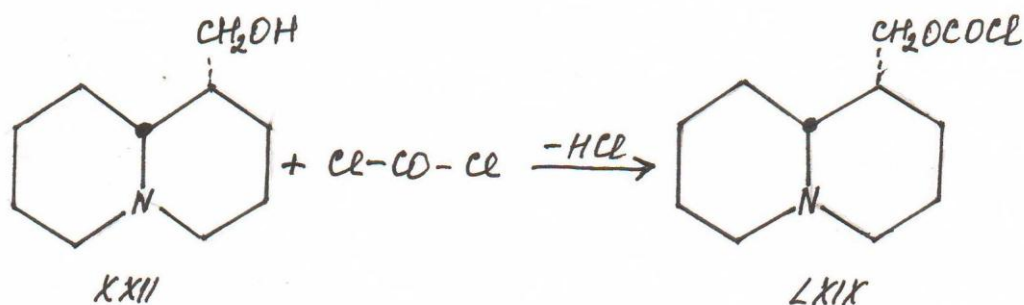


Olingan preparatlardan ikkitasi malerilga qarshi ta'sirga ega.

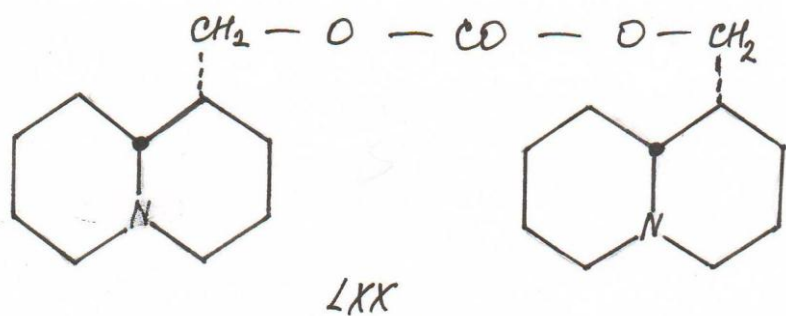
Udavenno va Aleksandrova [16] lupinin bilan mis xlorid tuzining o'zaro ta'sirini o'rganishib, lupinin mis bir xlorid bilan tarkibi $C_{10}H_{18}NOHCuCl_2$ va alkogolyat $C_{10}H_{18}NOHCuCl$ birikmalar hosil qilishini aniqlashgan.

Bu yerda mualliflarning ko'rsatishicha, lupinin bilan diaminoetanol va mis xlorid havo kislorodi ishtirokida o'zaro ta'sirlashib bu alkogolyatlar aralashmasini hosil qiladi.

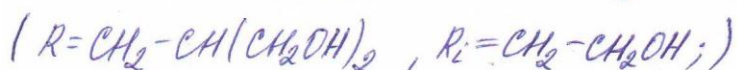
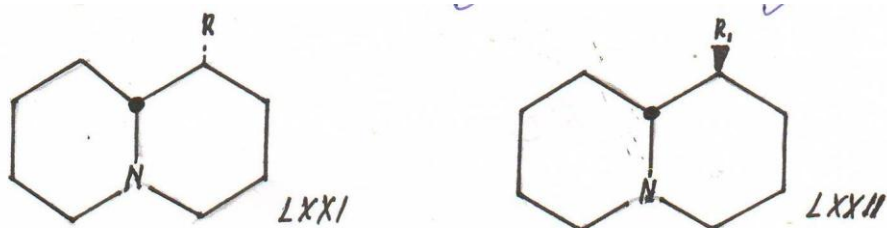
Lupinin (yoki natriy lupinat) bilan fosgenning o'zaro ta'sirlashtirib xlor ko'mir kislotasining lupinin efiri olingan. [15]



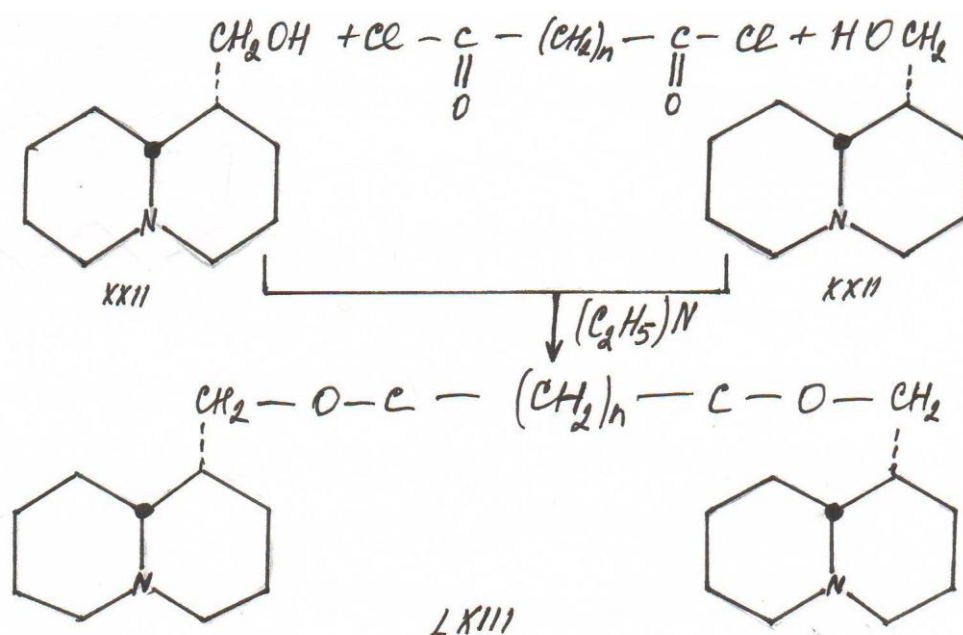
Qizdirishni toluolda davom ettirsak-ko'mir kislotasining dilupinin efiri hosil bo'ladi.



Mlasakonyan va boshqalar [16] lupininning fiziologik faolligini o'rganish maqsadida qator aminospirtlar tabiiy 1-lupinin va uning diastereomer d-epilupininning gomologlari va hosilalarini sintez qilishdi.

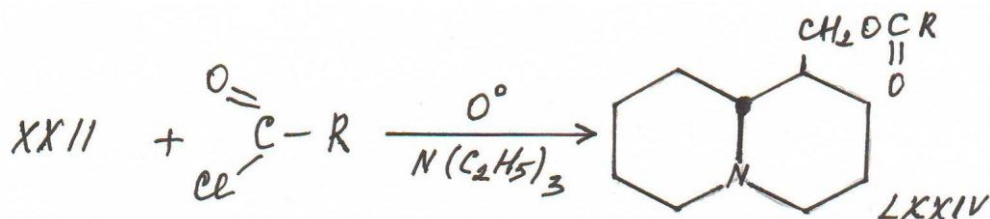


IQ spektrlari o'rganilib, sintez qilingan birikmalar trans-xinolizidinning hosilalari ekanligi aniqlandi. Farmokologik nuqtai nazardan qaraganda sintez qilingan dikarbon kislotalar tarkibida ikkita lupinin qoldig'i mavjud bo'lishi tushuniladi. Lupinin ta'sirida dikarbon kislotasining xlorangidridi va trietilamin ishtirokida bis-lupinin efiri sintez qilingan, metal yodidni alkillash natijasida ular yod metilatga aylantirilgan.[17]



Dikarbon kislota efirlari haminometik yoki halinomimetik ta'sir namoyon qilish uchun aney guruhlar bo'lishi, hamimantar markaz anionlari bilan o'zaro ta'sirlanishi xususiyati, musbat zaryadlangan azot atomidagi o'rinbosarlar xarakterli, muhim rol o'ynaydi. Shuning uchun lupininni alifatik karbon kislotalar bilan murakkab efirlari sintez qilish va tadqiq etishga qiziqish uyg'ondi. Bu birikmalarning strukturasi karbon kislotaning efirlari strukturasi o'xshab ketadi. Bisiklik xinolizidin sistemasida azot atomining bo'lishi spesifik fiziologik xossalar qatorining paydo bo'lishiga olib keladi. Shuning uchun sirka,

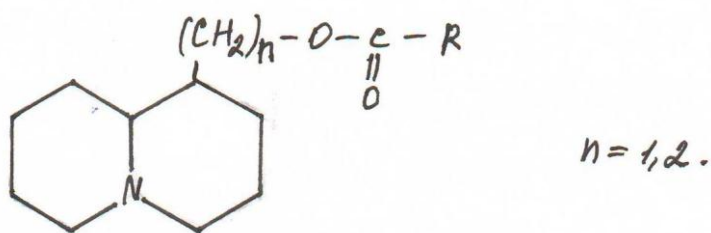
propion, moy, valerian va karbon kislotalar bilan lupinning murakkab efirlari sintez qilingan. Bu birikmalar lupinin bilan mos keluvchi karbon kislotaning xlorangidridini absolyut efirda va trietilamin ishtirokida ta'sirlashtirib olinadi. [18]



Barcha hollarda reaksiyani aralshmasini tekis $0^\circ C$ gacha sovutish bilan olib boriladi. Murakkab efirlarni yaxshi unum bilan hosil bo'lishi karboksil guruhi uglerodidagi alkil radikalining uzunligiga bog'liq emas. Olingan mahsulotlarning IQ, PMR mass-spektrlari xarakterlangan. Sintez qilingan birikmalarning optic faolligi qiymati va ishorasini tahlil qilish mumkin, chunki xinolizidin molekulalari konfiguratsiyasi murakkab efirlarda o'zgarmas bo'lib qoladi.

Lupinning farmokologik xususiyati shuni ko'rsatadiki kam taqsimli preparat bakteriosid, ozgina tinchlantiruvchi xususiyati va qisqa vaqtga ta'sir qiluvchi gistogen va gipotenziv xususiyatga ega.

I.M. Sharipov [15] aminolupinin dixlorgidrat bilan birgalikda faol gangleoklovchi xususiyati aniqlangan, nerv impulslarining o'tkazuvchanligini pasaytiradi, ikita proton almashtirib aminoguruhga, gangleoblok faoloyatini yo'qotadi. Shu narsa isbotlandiki, alfa epilupinin kislotaning 0,2-2 foizli kons.li filtratsiyasi o'rtanchi apestiziya xususiyatiga ega bo'lgan. Ushbu ma'lumotlarga qaraganda ya'ni tajribalar o'tkazilgand benzoy kislota efirda uxlatadigan preparatlarga qaraganda tezroq ta'sir qiladi.



V.A. Mulatsakanyan [6] lupininni aminli xosilalarini sinov paytida sintez qilganda qon tomirlarini kengaytiradigan, spazmni oladigan, tinchlantiruvchi, gangliobloklovchiga ta'sirga ega bo'lishi aniqlangan.

Bundan shu xulosa kelib chiqadiki, lupinin asosida lupinindan har xil xususiyatga ega bo'lgan moddalarni sintez qilish mumkin, sintez qilingan moddalar bezgakka qarshi, muskullarni qotishini, bo'shashini, tinchlanishini, muskorinometrik, qon quyiltirishi xususiyatlarini misol qilamiz. Bu barcha ma'lumotlar ayrim farmokologik testlar qilib ko'rilgan, isbotlangan.

Olingan natijalar tahlili.

Anabazin a.l o'simligidan lupininni ajratib olish va tozalash.

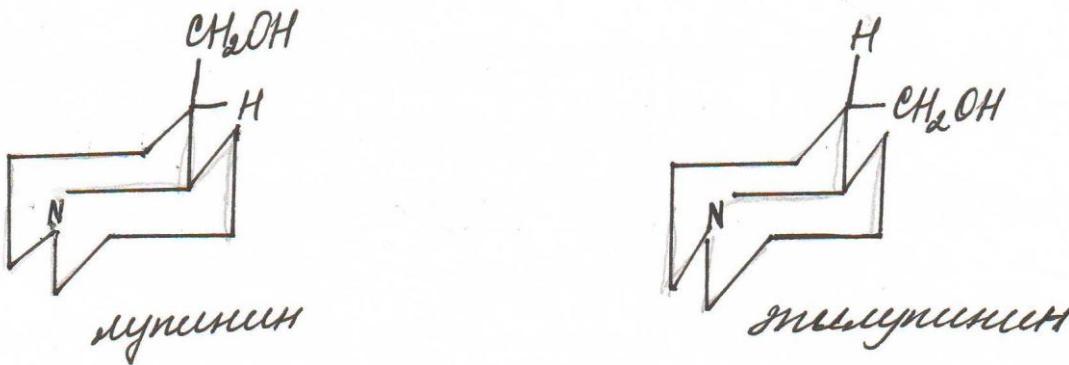
Ma'lumki *Anabasis Aphylla L* o'simligi alkaloidlarga boy bo'lgan o'simliklar qatoriga kiradi. Uning asosiy alkaloidlari anabazin va lupinin hisoblanadi. Bu alkaloidlarni o'simliklardan ajratib olish usuli akademiklar A.P.Orexov va O.S.Sodiqovlar tomonidan ishlab chiqilgan. Alkaloidlar yig'indisi o'simlikdan organic erituvchilar yordamida ekstraksiya qilinib, sulfat kislota bilan ishlanib, anabazin sulfat deb nomlanuvchi mahsulotga aylantirildi.

Bu anabazin sulfatni vakumli nasos yordamida xaydab 80-150 C 3 mm fraksiya yig'ib oldik. Bu anabazin va lupinin alkaloidlari aralashmasidan iborat. Bu alkaloidlarning qaynash temperaturalari bir-biriga yaqin bo'lgani uchun A.P.Orexov aralashma tarkibidagi anabazinni nitrolash usuli bilan ularni ajratish yo'lini ishlab chiqqan. [7] Biz anabazin-lupinin aralashmasini 10 foizli xlorid kislota eritib natriy nitrit bilan qayta ishlab, efir bilan ekstraksiya qilib, qoldiqni vakum nasos yordamida xaydab oldik. 1-fraksiya lupinin, 2-fraksiya lupinin aralashmasi, 3-fraksiya nitroza-anabazin ajratib oldim.

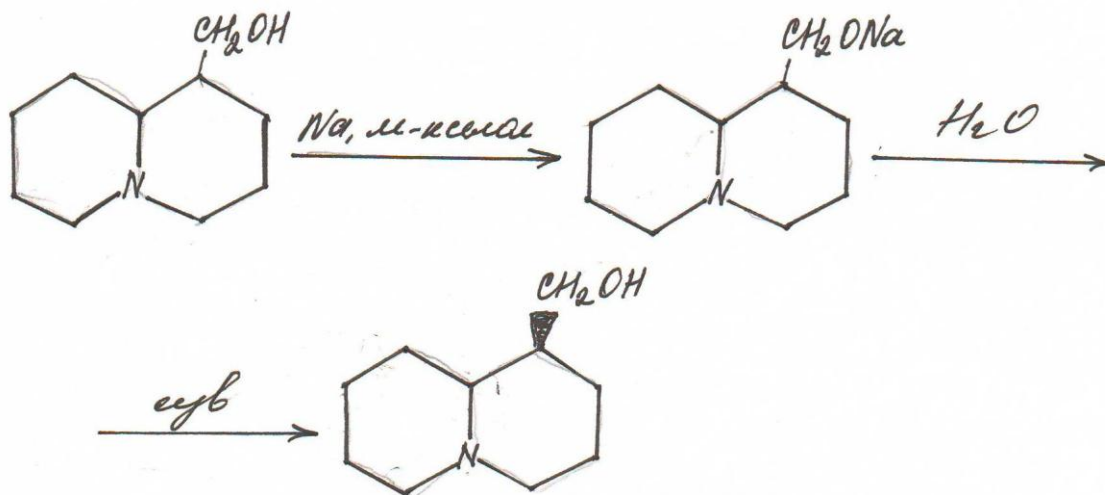
Lupinindan epilupinin olish.

Navbatdagi bosqichda oldimizga qo'yilgan vazifa lupinin alkaloiddan epilupininni olish edi.

Ma'lumki epilupinin lupininning enimeri bo'lib, oksimetil guruhining fazoviy tuzilishiga qarab bir-biridan farq qiladi.



Lupinindan epilupinin olish uchun alkaloidni metaksiloldagi eritmasiga dispergirlangan natriy metali solib, lupininning natriyli tuzini oldim. Erituvchidan ajratib, tozalab olib, natriy lupinatga suv qo'shdik. Hosil bo'lgan epilupininni xloroform bilan ekstraksiya qilib, suvsiz natriy sulfat yordamida quritdik. Erituvchini xaydab olib, qoldiqni vakuum nasos yordamida xaydab oldik. Reaksiya unumi 45-50 foizni tashkil etdi.



Epilupinin lupinindan shunisi bilan farq qiladiki undan oksimetil guruhi trans-xinolizidin xalqada ekvatorial joylashgan bo'ladi. bunday xususiyat fiziologik faol modda ekanligini anglatadi. [6]

Shunday qilib, biz bir necha bosqichda anabazin sulfat texnik mahsulotdan lupinin va so'nggi bosqichda epilupinin alkaloidini oldik.

Tajriba qism.

Anabazin sulfat texnik maxsulotdan anabazin-lupinin olish

500 ml tubi yassi kolbaga 100 gr anabazin-sulfat jigarrang suyuqlikdan solib ustiga 10 foizli 50 ml kaoliy gidroksid eritmasini quyamiz. Ushbu kolbadagi eritma ustiga 100 ml xloroformni qo'shib aralashtiriladi. Yog'simon qatlam ajraladi va bu qatlam uch marotaba ekstraksiya qilinadi. Tayyor ekstraksiyani tubi yumaloq kolbaga solib unga qaytar sovutgich o'ranib xloroformni xaydab, boshqa kolbaga yig'ib olinadi, va bu saqichsimon moddani anabazin-lupinin olishga mo'ljallangan Andrev kolbasiga solib bir uchiga sovutgich va vakiimga ulanadi. Natijada yig'gichni birinchi kolbasiga alkaloidlar aralashmasi ajraladi, ikkinchi kolbaga 180-182 °C da anabazin-lupinin aralashmasi ajrala boshlaydi.

Anabazin-lupinin aralashmasidan lupinin olish

Texnik anabazin-sulfatdan ajratib olingan anabazin-lupinin aralashmasidan 85 gr olib 300 ml 10 % li xlorid kislotada eritiladi, sovutish jarayonida doimiy aralashtirib turgan holda tomchilatib 400 ml suvda eritilgan 56 gr natriy nitrit eritmasi qo'shiladi, reaksiya vaqtida harorat 5 °C dan oshmaydi. Aralashtirish jarayoni 2 soat davom etadi, reaksiya mahsuloti 1 kunga qoldiriladi. Keyingi kun 40 % li o'yuvchi natriy bilan ishlanadi va ajralib chiqqan moy qavat efir bilan ekstraksiya qilinadi. Efirli eritma qizdirilgan potash ustidan qutilib xaydaladi. Erituvchidan tozalangandan so'ng vakuumda xaydaladi, buning natijasida quyidagi fraksiyani oldik.

I-fraksiya:

---nazariy jihatdan

90-140 °C 9mm simob ustuni 17 gr-lupinin

---amaliy hisoblashlar

90-140 °C 9mm simob ustuni 15,5 gr-lupinin

II-fraksiya:

---nazariy jihatdan

140-142 °C 9mm simob ustuni 82 gr-anabazin va lupinin aralashmasi

---amaliy hisoblashlar

140-142 °C 9mm simob ustuni 79,5 gr-anabazin va lupinin aralashmasi

III-fraksiya:

---nazariy jihatdan

182-184 °C 9mm simob ustuni 57 gr-nitrozaanabazin

---amaliy hisoblashlar

182-184 °C 9mm simob ustuni 55,5 gr-nitrozaanabazin

Lupinindan epilupinin olish

Navbatdagi bosqichda lupinindan epilupinin olish maqsadimiz. Buning uchun 16,9 gr lupininni 100 ml quruq benzolda eritildi va qizdirdik, ($T=80^{\circ}\text{C}$ ni tashkil etadi) aralashtirib turgan holda 2,3 gr mayda disperslangan natriy metali qo'shiladi. Natruy batamom eriguncha qizdiriladi 15-20 soatlar. Reaksion aralashmadan benzolni quyib olib, cho'kmaga tushgan natriy lupinat 50 ml suv bilan parchalab, xloroform bilan 3-4 marta ekstraktsiya qildik. Ekstakt suvsiz natriy sulfat bilan quritiladi. Erituvchini xaydab olganimizdan keyin, qoldiq vakumda xaydaladi.

Epilupininni fizik-kimyoviy konstantalari:

$T_{\text{qaynash}}=120-130^{\circ}\text{C}$, 3 mm simob ustuni,

$T_{\text{suyuq}}=145-148^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}=1,5$

Reaksiya unumi-50-55 %

Xulosa

- Texnik-anabazin sulfatdan anabazin-lupinin olindi.
- Anabazin-lipnindan lupinin ajratib olindi.
- Lupinindan epilupinin olindi va uning fizik-kimyoviy konstantalari o'rganildi.

Adabiyotlar ro'yxati

1. M.Cassola. Lieb Ann 13 bet 1835-yil
2. V.Couch, J.An.Chem. Soc 56 1934-yil
3. A.S.Sodiqov. " Ximiya alkaloidov " Anabasis Aphylla. Toshkent. 1956-yil
4. A.A.Abduvaxobov, D.N.Dalimov, K.U.Uteniyazov, X.A.Aslanov " Lupinin " Nukus-toshkent 5,6,7 ,21 bet 1993-yil
5. A.S.Sodiqov. " Ximiya alkaloidov " Anabasis Aphylla. Toshkent. 158-bet 1956-yil
6. A.S.Sodiqov, X.A.Aslanov Yu.K.Qo'shmurodov. " Alkaloidi xinolizidinogo ryada " Izd-va " Nauka " 1975-yil
7. V.A Mnasakanyan " Izlodavaniya v oblasti ximii biologicheskie aktivnix veshestv nekotorig potentsialnogo lekarstvennix rastenii" Diss.Dok.xim. nauk-Erevan 198-yil
8. A.A.Abduvaxobov, A.S.Sodiqov D.N.Dalimov, X.A.Aslanov " Alkaloidi I ix prizbodnie kak instrument dlya izucheniya sistemi " Tashkent.FAN 1984-yil.
9. M.M.G'ofurov Sintez i issledovaniya mestnoanestizeroshix preparatov na osnova alkaloida lupinina. Diss.kond.nauk Tashkent 1982-yil
- 10.A.A.Abduvaxobov, A.S.Sodiqov D.N.Dalimov, X.A.Aslanov " Alkaloidi I ix prizbodnie kak instrument dlya izucheniya sistemi " Tashkent.FAN 288 1984-yil.
- 11.E.G.Sirotenko Mass-spektroschiskoe issledovanie v ryadu diterpenovix alkaloidov. Avtoref.diss.kond.nauk.Tashkent 1991-yil
- 12.R.T.Tlegenov Sintez i antiximicheskoe aktivnost novix proizvodnix alkaloida lupinina Tashkent 1991-yil
- 13.R.T.Tlegenov Sintez i antiximicheskoe aktivnost novix proizvodnix alkaloida lupinina. Avtoref diss.kond.nauk. Tashkent 22 1991-yil
- 14.A.S.Sodiqov, E.V.Rozingart, A.A.Abduvaxobov "Xolinesterazi. Aktivniy sentr I mexanizm deystviya Tashkent FAN 1976-yil
15. M.M.G'ofurov, A.A.Abduvaxobov. Sintez o-I m-monozameshennixbenzoilovix efirov lupinina. Uzb,xim,jurn 1978-yil
- 16.A.A.Abduvaxobov, X.A.Aslanov, A.S.Sodiqov. O prostransvennoy strukture slojnx efirov lupinina Uzb. AN 1973-yil

- 17.M.M.G'ofurov, A.M.Saitqulov, A.M.Maqsudov Sintez zamishennix benzoilovix proizvodnix lupinina i aminolupinina Uzb,xim,jurn N 3 36-38 1978-yil
- 18.S.Y.Yunusov “ Alkaloidi “Tashkent FAN 1974-yil
- 19.A.S.Sodiqov, X.X Xaitboyev, M.M.G'ofurov. Sintez mestnoanestizeroshix veshestv na osnova lupinina. Uzb. AN N 11 25-99 1983-yil