

ЎЗБЕКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҚАРЫ ҲӘМ ОРТА
АРНАЎЛЫ ТӘЛИМ МИНИСТРЛИГИ

БЕРДАҚ АТЫНДАҒЫ ҚАРАҚАЛПАҚ МӘМЛЕКЕТЛИК
УНИВЕРСИТЕТИ

УЛЫЎМА ҲӘМ ОРГАНИКАЛЫҚ ХИМИЯ КАФЕДРАСЫ

Қолжазба ҳуқықында
УДК 542.91:547.94:551.94

Досанова Гулзар Мауленбергеновна

**АМИНОЛУПИНИННИҢ ОРТО- ҲӘМ МЕТА-АЛМАСЫНҒАН
АМИНОБЕНЗОИЛ ТУЎЫНДЫЛАРЫ**

Қәнигелик 5A440410 – Химия

Магистр академиялық дәрежесин алыў ушын

ДИ С С Е Р Т А Ц И Я

МАК да жақлаўға рухсат
Магистратура бөқими баслығы:
_____ А.Гулимов

Илимий басшы:
х.и.к., доц. Д.А.Турениязова

Улыўма ҳәм органикалық
химия кафедрасы баслығы:
х.и.к. К.Утениязов
“ _____ ” _____ 2013 ж.

НӨКИС-2013 ж

МАЗМУНЫ

КИРИСИҮ	3
I-БАП. ӘДЕБИЯТЛАРҒА ШОЛЫҮ	6
I.1. Орта Азияның дәрилик өсимликлери ҳаққында	7
I.2. Anabasis arphylla өсимлиги алкалоидлары ҳәм оларды ажыратыу усыллары	10
I.3. Anabasis arphylla өсимлиги алкалоидлары ҳәм олардың туўындыларының фармакологиясы	18
I.4. Лупининң алкалоиды тийкарында синтезлер	24
I.5. Эпилупининниң қурамалы эфирлери	32
I.6. Лупининниң анестетик тәсирге ийе туўындылары	34
II-БАП. НӘТИЙЖЕЛЕР ҲӘМ ОЛАРДЫ ДОДАЛАҮ	43
II.1. Дәслпки шийки затлардың синтези	45
II.1.1. Аминолупининниң синтези	45
II.1.2. Алмасынған бензой кислоталарының метил эфирлериниң синтези	47
II.2. Аминолупининиң о- ҳәм м-алмасынған бензоил эфирлериниң синтези	50
I.3.1. Бирикпелерди ЖҚХ усылы менен анализлеу	55
III-БАП. ЭКСПЕРИМЕНТЛИК БӨЛИМ	60
III. 1. Тәжирийбеде пайдаланылған ериткишлерди тазалау ҳәм абсолютлеу	60
III. 2. Дәслепки бирикпелердиң синтези	62
III. 2.1. Хлорлупинин	62
III. 2.2. Калий фталимиди	62
III. 2.3. N–Лупининфталимид	63
III. 2.4. Аминолупинин	63
III. 2.5. о-Аминобензой кислотасының метил эфири	64
III. 2.6. N-ацетил-о-аминобензой кислотасының метил эфири	64
III. 2.7. N-ацетил-м-аминобензой кислотасының метил эфири	64

Ш. 2.8. N,N-димети-м-аминобензой кислотасының метил эфиринің синтези-----	65
Ш.3. Аминолупининнің аминобензоил эфирлеринің синтези-----	65
Ш.3.1. о-Аминобензой кислотасының аминолупинин эфири-----	65
Ш.3.2. N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфири-----	66
Ш.3.3. N,N-диметил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфири --	68
Ш.4.1. о-Аминобензой кислотасының аминолупинин эфиринің хлоргидраты-----	66
Ш.4.2. N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфиринің хлоргидраты-----	69
Ш.4.3. N,N-диметил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфири хлоргидраты-----	69
ЖУЎМАҚЛАР-----	70
ӘДЕБИЯТЛАР-----	72

К И Р И С И Ў

Жумыстың актуаллығы. Жоқары маманлыққа ийе илимий хэм илимий педагог кадрларды таярлаў хэм аттестациядан өткерийў дизимин жәнede жетилистирийў хаққындағы (2012 жыл 24-июль) нызамында келтирилгениндей, жоқары маманлыққа ийе илимий хэм илимий педагог кадрларды таярлаў хэм аттестациядан өткерийў дизимин жәнede жетилистирийў, Кадрлар таярлаў миллий дәстүриниң ўазыйпаларын хэм мәмлекетте әмелге асырылып атырған экономикалық хэм демократиялық реформаларды, алдыңғы жәхән тәжирийбеси хэм илимий кадрларды аттестациядан өткерийўдиң халық аралық стандартларын есапқа алған хәлда жоқары оқыў орнынан кейинги тәлим дизимин түптен реформалаў, сондай ак диссертация сыпатын, илимий хэм әмелий әхмийетин асырыў, жаслардың дәретиўшилиқ хэм интеллектуал искелигин көрсете алыў бүгинги күнниң ең зәрүр ўазыйпалараның бири болып табылады [1].

Хәзирги ўақытта медиклер, фармакологлар, химик, биолог илимпазлардың алдында турған үлкен ўазыйпалардың бири – дәрилиқ өсимликлер тийкарында тири организмге зиянсыз препаратларды жаратыў хэм оларды хәр қыйлы кеселликлерди емлеўде қолланыў болып табылады. Себеби, көпшилиқ өсимликлер халық медицинасында әййемнен түрли кеселликлерди емлеўде, олардың алдын алыўда пайдаланылып келген хэм хәзирги дәўирде де қолланылып атыр.

Өзбекстан Республикасы өсимлик ресурсларына бай үлке болып, бул жерде емлик қәсийетлерге ийе болған өсимликлер жүдә көп өседи. Тәбийғый бирикпелердиң бир классы болған алкалоидлар хәр қыйлы өсимликлерден ажыратып алынып, олар өзлериниң физиологиялық активликлери менен илимпазлардың дыққатын өзине аўдарады. Алкалоидлардың айырымлары жүдә қымбат баҳалы емлик препаратлар болғанлығы ушын, алкалоидлар тийкарында алынатуғын олардың туўындыларын хәр тәрәплеме изертлеўлер жүргизиў хәзирги заман илиминиң үлкен ўазыйпаларынан бири.

Өзбекстан Республикасы Илимлер Академиясы академик А.С.Садыков атындағы Биоорганикалық химия хәм Өсимлик затлары химиясы институты илимпазлары көп жыллардан бери Өзбекстан Республикасы сонын ишинде Қарақалпақстан территорияларында өсетуғын өсимликлердин алкалоидлары, оларды ажыратып алыў усыллары, олардың структураларын анықлаў, алкалоид молекулаларын модификациялаў, буннан алынған жаңа бирикпелердин арасынан жоқары эффектли препаратларды табыў хәм оларды практикада қолланыў бойынша изертлеўлер жүргизип киятыр.

Усындай изертлеўлердин бири Орта Азия территорияларында өсетуғын *Anabasis arylla* өсимлиги алкалоидлары болып табылады[2-7].

Anabasis arylla өсимлигиниң ең баслы алкалоиды анабазинди хәр тәрәплеме изертлеўлер нәтийжесинде хроник никотинизм кеселлигин емлеўде жана препаратлардан бири болған - анабазин-гидрохлоридти медицина практикасына енгизиўге алып келди Сондай-ақ лупинин алкалоиды тийкарында синтезленген лупикаин препараты да өзиниң анестетик қәсийети бойынша медицина практикасында қолланылып жүрген новокаин препаратына қарағанда активликке ийе екенлиги анықланған [8,9,10].

Бул өсимликтен ажыратып алынған лупинин алкалоиды хәм оның туўындылары да хәр қыйлы физиологиялық активликлерге, атап айтқанда, анестетик, ыссылықты түсириўши, анальгетик, сондай-ақ бир қанша басқа да қәсийетлерди көрсетеди [9].

Анальгетик қәсийетлерге ийе препаратлар тийкарынан аязға қарсы қәсийетлерге де ийе болады [11]. Көпшилик кеселликлердин тийкары болған аязлаўды дәри-дармақ пенен жөнге салыў ямаса ретлестириў хәзирги заман фармакологиясының актуал мәселелериниң бири болып табылады.

Жумыстың максети - Қарақалпақстан Республикасы территорияларында өсетуғын өсимликлерден ажыратып алынатуғын тәбийғый бирикпелер тийкарында жаңа физиологиялық актив бирикпелерди табыў, олардың арасынан жаңа жоқары эффектли емлик препаратларды синтезлеў

хәм оларды келешекте медицина практикасына енгизиўге усыныў болып табылады.

Кафедрадағы көп жыллық илим-изертлеў жумысларын даўам етип, *Anabasis arphylla* өсимлиги алкалоидларының бири - лупинин алкалоидының туўындысы аминолупинин тийкарында оның бир қанша туўындыларын – айырым орто- хәм мета алмасылғанбензоиламидолупининлерин синтезлеў, синтездин методикасын ислеп шығыў, синтезленген бирикпелердин структурасын хәр қыйлы физика-химиялық усыллар менен анықлаў хәм олардың басқа да физика-химиялық көрсеткишлерин үйрениў усы илим-изертлеў жумысының тийкарғы мақсети болып табылады.

Жумыстың илимий жаңалығы. Лупинин алкалоидының туўындысы аминолупинин тийкарында айырым орто- хәм мета- алмасқан аминобензой кислоталары менен лупининнің амид байланыслы туўындылары синтезленди.

Соңғы өнимлерди синтезлеў усыллары ислеп шығылды. Синтезди әмелге асырыў ушын хәм соңғы өнимнің шығым муғдарын асырыў ушын реагентлердин өз-ара қатнасын табыў, ериткишти дурыс таңлап алыў, реакция температурасын дурыс ретлестириў хәм катализаторды дурыс таңлап алыўдың ҳ.т.б. оптимал шәриятлары табылды.

Синтезленген бирикпелердин структуралары ИК-, ПМР- хәм масс-спектрлер жәрдемінде анықланды хәм олардың дурыслығы дәлилленди. Бунда лупинин молекуласының транс-хинолизидинли бөлеги өзгермей қалалатуғынлығы анықланды. Барлық синтезленген бирикпелердин физикалық хәм химиялық константалары үйренилди.

Жумыстың практикалық әҳмийети. Лупининнің амид байланыслы бир қатар орто- хәм метаалмасқан бензой кислоталы туўындылары синтезленди. Синтезди әмелге асырыў реакцияларының оптимал шәриятлары үйренилди. Синтезленген бирикпелердин фармакологиясын үйрениў ушын, олардың суўда еригиш дузлары – орто- хәм мета-алмасқан бензоиламидолупининлердин хлоргидратлары синтезленди.

Изертлеу ұсыллары хәм материаллар. Лупинин алкалоиды туўындысы аминолупинин тийкарында, оның амид байланысы арқалы бириккен айрым орто- хәм мета-алмасқан аминобензоил эфирлерин синтезлеу ұсылы ислеп шығылды. Реакцияларды өткеріу үшін катализаторлар хәм ериткишлер таңлап алынды. Реакция өнімлерин хәр қыйлы қосымшалардан тазалау үшін бир қатар ериткишлер: ацетон, хлорлы метилен, этанол х.т.б. ериткешлерден де пайдаланылды. Сондай-ақ изертлеудің хроматографиялық ұсылларынан пайдаланылды. Олардын ЖҚХ хәм колонкалы хроматография ұсылы қолланылды. Хроматография үшін хәр қыйлы ериткишлер системасы ислеп шығылды хәм пайдаланылды.

Жумыстың апробациясы. Магистрлик диссертация темасы бойынша изертлеу нәтижелери бойынша хәр жылы кафедрада хәм конференцияда баянатлар исленди. Илим-изертлеу жумысының жуўмағы бойынша ТашГАУ Нөкис филиалы «Аўыл хожалық өнімлерин жетистириудің агротехнологиялық мәселелери» атамасындағы илимий әмелий конференцияда (2012 ж) хәм ҚМУ магстрантларының илимий мийнетлеринің топламында (2013 ж) еки тезис жәрияланды.

Жумыстың структурасы хәм көлеми. Магистрлик диссертация жумысы кирисиу, әдебиятларға шолыу, нәтижелер хәм оларды додалау, тәжирийбе бөлими, жуўмақ хәм пайдаланылған әдебиятлар дизиминен турады.

I-БАП. ӘДЕБИЯТЛАРҒА ШОЛЫҰ

I.1. Орта Азияның дәрилик өсимликлери хаққында

Қарақалпақстанның географиялық жақтан жайласыуы жағдайы өзиниң территориясында хәр қыйлы экологиялық жағдайларда өсимликлердиң өсип раўажланыуына жағдай туўдырып береді. Орта Азияның еки уллы шөлиниң кесискен жеринде жайласқан Қарақалпақстан әжайып тәбийғый ресурслар, яғный Әмиўдәрья дельтасы, Арал теңизиниң түслик жағалауларын хәм Үстирт платасының көпшилик бөлегин өз ишине алады.

1965-1975 – жыллар аралығындағы изертлеулер Қарақалпақстан Республикасы территориясында 435 туўыс хәм 87 семействоға киретуғын өсимликлердиң 950 түри бар екенлигин анықлаған [12].

Өзбекстан Илимлер Академиясы Қарақалпақстан филиалының илимпазлары Қарақалпақстан флорасын анализлегеннен соң бул жерде дәрилик өсимликлердиң 239 туўыс хәм 78 семействоға киретуғын 343 түри, яғный улыўма Қарақалпақстан территориясында өсетуғын өсимликлердиң 30% ин курайтуғын бөлеги өсетуғынлығын анықлаған.

1938-жылы өсимлик шийки затларынан пайдаланыуы хәм үйрениу бойынша бир неше илимий мақалаларды өз ишине алатуғын “Өсимлик шийки затлары” мийнети баспадан шығып, оның ишине М.М.Ильинниң “Хожалық мәселелерин шешиўде ийтсийгек өсимлигин изертлеудиң перспективасы”, Ф.А.Сациперованың “Дәрилик өсимликлер хәм оларды экспорт ушын пайдаланыуы”, Л.А.Уткинниң “Туркистан хәм Қазақстанның айырым ферула хәм доремалары” х.т.б. [12] мийнетлери кирген.

Орта Азияның халық медицинасында пайдаланылатуғын дәрилик өсимликлер хаққында мағлуматлар А.Х.Роллова, А.Ф.Гаммерман, А.В.Виноградова, хәм О.Дадобаева [12] мийнетлеринде берилген.

Н.В.Павлов [12] мийнетинде Қазақстан, сондай-ақ Орта Азияның бир неше республикаларында, сонын ишинде Қарақалпақстан Республикасы территорияларында кең тарқалған өсимликлердиң 100 ге жақын түри

үйренілген. Бул өсімликлердің хәр бири ушын латын, рус хәм жергиликли атамасы, химиялық курамы хәм практикалық пайдаланыўлары берилген.

П.С.Массагетов Орта Азияның 536 түрден аслам өзінде алкалоид тутыўшы өсімликлерин үйренген. Ол биринши рет Орта Азия территориясынан жыйналған шеркез (солянка Рихтера) өсімлигинен салсолин хәм салсолидин алкалоидын ажыратып алды. Бул алкалоидлар хәзирги ўақытта медицинада қан басымы кеселлигин емлеўде кең қолланылады. Сондай-ақ П.С.Массагетов Орта Азия территорияларында 30 мәрте илимий экспедицияда болып, изерлеўлер нәтийжелери оның “Заветные травы” мийнетлеринде берилген [13,14].

Дәрилик өсімликлердің химиялық курамын үйрениўде А.П.Орехов, Г.В.Лазуревский, А.Садыков, А.А.Рябинин, Е.М.Ильин, С.Ю.Юнусов, Б.Х.Жарекеев, Ж.Курбанов өзлериниң бахалы үлеслерин қосты. Олар Қарақалпастанда өсетуғын дәрилик өсімликлердеги алкалоидлардың қәсийетлерин , ажыратып алыў усылларын үйренди. Мысалы, ийтсийгек, көкнар, әдираспан ҳ.т.б. өсімликлериниң химиялық курамы изертленди [2-5].

С.Ю.Юнусовтың мийнетлеринде [3] Өзбекстан Республикасында, соның ишинде Қарақалпақстан Республикасы аймағында өсетуғын 800 түр өсімликлердің алкалоидлық курамын изертлеўлердің нәтийжелери бойынша мағлуматлар берилген. Солардың көпшилиги хәзирги ўақытта елимиздің фармацевтика санаатында дәри-дармақлардың хәр қыйлы түрлерин ислеп шығыўда кең қолланылмақта.

Т.А.Адыловтың [15] “Өзбекстанның жабайы дәрилик өсімликлери” мийнетинде Қарақалпақстан Республикасының Қызылқум шөллеринде өсетуғын зәхәрли өсімликлердің алкалоидлары ҳаққына мағлуматлар берилген.

Х.Х.Халматовтың [16] ”Өзбекстанның жабайы дәрилик өсімликлери” монографиясы хәзирги ўақытта дәрилик өсімликлер бойынша қәнийгелер ушын бахалы қолланба болып хызмет етип киятыр.

Әмиўдәрьяның төменги жағалаўларында өсетуғын *Anabasis aphylla* (ийтсийгек) өсимлигиниң тәбийғый шийки зат ресурсларын үйрениў бойынша Р.С.Верник, З.А.Майлун В.И.Миневаринниң [12] мийнетлерин көрсетиўге болады. Олар ийтсийгектиң өсиў жағдайы хәм өнимдарлығына сыпатлама береди. В.Н.Миневарин бул жерлерде өсетуғын ийтсийгек өсимлигинен шийки зат таярлағанда Қазақстанның Чимкент химфарм. заводына таярлайтуғын шийки заттан еки есе көп шийки зат дерегин таярлаўға болатуғынлығын атап көрсетеди.

Anabasis aphylla (ийтсийгек) хаққында, яғный оның систематика, биология, экология, анатомия, морфологиясы, сондай-ақ тәбияттағы хәм мәденийлестирилген ийтсийгектиң өнимдарлығын арттырыў жоллары хаққындағы толығырақ мағлуматлар Л.К.Клышев [17] мийнетлеринде келтирилген.

Қарақалпақстанда өсетуғын өсимликлер бойынша топланған материаллар тийкарында О.Н.Бондаренко “Қарақалпақстанның жоқарғы өсимликлериниң анықлағышы” мийнетин баспадан шығарды.

Қарақалпақстан Республикасының Арқа-Батыс Қызылқум аймағында өсетуғын дәрилик өсимликлер хаққындағы мағлуматларды [12,17] илимий мийнетлеринде ушыратыўға болады.

Төменги Әмиўдәрья жағалаўларында өсетуғын боян өсимлигиниң өсетуғын орынлары, экологиясы хәм т.б. хаққындағы мағлуматлар А.Бахиевтың [18] “Әмиўдәрьяның төменги ағысындағы боянлық” атлы монографиясында берилген.

1971-жылы С.Ережеповтың “Қарақалпақстандағы жабайы өсетуғын дәрилик өсимликлер хәм олардың әҳмийети” мийнети баспада жәрияланды. Бул жумыс Қарақалпақстан Республикасы территориясында өсетуғын дәрилик өсимликлер туўралы биринши илимий мийнет болып, оған өсимликлердиң 228 түри киргизилгенлиги хәм олардың 176 түри еле анализленбегенлигин атап өтеди. С.Ережепов [19] Қарақалпақстан территориясында өсетуғын дәрилик өсимликлердиң өсетуғын орынларын

картаға түсириў, олардың биологиялық запасы хәм өнімдарлылығын аныклаў зэрүр екенлигин айтып өтеди. 1978-жылы С.Ережепов өзиниң “Қарақалпақстан флорасы хәм оның хожалық характеристикасы, пайдаланыў хәм қорғаў” мийнетин баспадан шығарды . Бунда ол жабайы түрде өсетуғын 876 түр өсимликлерди көрсеткен хәм олардың хожалықтағы әҳмийети бойынша классификациясын берген [20].

Р.Абдурахманов [12], П.К.Закировлардың илимий мақалаларында [21] Султануездаг аймағында өсетуғын өсимликлердиң толық қурамы хәм фармациялары хаққында, сондай-ақ Қарақалпақстанның дәрилик өсимликлери хаққында мағлуматлар берилген.

И.Аллаяров, Т.Каримов, З.Х.Сарымсаков [22] Әмиўдәрьяның төменги ағысының пайдалы өсимликлерин изертлеп, баҳалы өсимлик боянның сақланып қалған майданы 4000 га екенлиги хаққында мағлуматларды бередиди. Сондай-ақ бундай мағлуматларды [12] авторлары да келтирип өтеди.

Хәзирги ўақытта Орта Азия территорияларында өсетуғын дәрилик өсимликлер хаққында көплеген илимий жумыслар алып барылмақта. Сонын ишинде Өзбекстан Илимлер Академиясы Қарақалпақстан бөлими илимпазлары да Қарақалпақстанның дәрилик өсимликлериниң жайласыў орны, биологиясы, химиялық қурамы, оларды қорғаў, көбейтиў, халық хожалығында пайдаланыў, ден саўлықты қорғаў тараўларын дәрилик өсимликлер менен тәмийнлеў ҳ.т.б. саласында үлкен илим-изертлеў жумысларын алып бармақта.

I.2. *Anabasis arphylla* өсимлиги алкалоидлары хәм оларды ажыратыў усыллары

Биологиялық актив бирикпелердиң, соның ишинде алкалоидлардың, химиялық тәбиятын тереңнен үйрениў, тири организмлердиң келип шығыў, хәм тиришилик жағдайларын түсиниўге базис болыўы мүмкин. Алкалоидлардың химиялық жақтан хәр қыйлылығы биосинтез механизмин хәм олардың өсимликлердеги тиришилик етиўин түсиндириў машкаласын қыйынластырады.

Сондай-ақ алкалоидлар өзлеринің структураларының хәр қыйлылығы менен де қызық. Бундай бирикпелер биоорганикалық химия пәнинің раўажланыўында да салмақлы орынды ийелейди.

Әдетте өсимликлер қурамында бир неше алкалоидлар болып, оларды бир-биринен ажыратыў жүдә қурамалы хәм қыйын мәселелердиң бири болып табылады. Алкалоидларды олардың суммасынан бөлек-бөлек ажыратыў ушын қандай да бир улыўма схеманы усыныўға болмайды: хәр қандай араласпаның өзгешелигинен ғәрезли хәр қыйлы усылларды қолланыў керек болады.

Егер араласпада бирикпелер бир-биринен қайнаў температуралары менен күшли парқ қылса, онда оларды ажыратыў ушын вакуумда бөлшеклеп айдаў усылы қолланылады. Сондай-ақ бирикпелерди бир-биринен ажыратыўға араласпаны туўры келетуғын ериткиш пенен қайта ислеў менен ерисиледи. Бундай жағдайда араласпадағы алкалоидлардан биреўи қолланылып атырған ериткиште жақсы, ал екиншиси жаман ерийтуғын болса, олардың бириншиси ериткишке өтеди. Көпшилик жағдайда бирикпелерди олардың тойынған еритпелеринен қайта кристаллаў жолы менен ажыратады [4].

Бирикпелерди олардың араласпаларынан ажыратыўдың эффектли усылларынан бири оларды дуз жағдайына өткерий болып табылады. Соң оларды ериткишлер менен қайта ислейди. Егерде араласпадағы алкалоидлар химиялық қәсийетлери менен бир-биринен парқ қылса, олардың туўындыларын пайда етиў менен де ажыратыўға болады. Бунда араласпадағы алкалоидлардың биреўи қандай да бир реагент пенен реакцияға кириссе, екиншиси өзгериссиз қалады. Буннан соң оларды ажыратыў ушын вакуумда айырым айдаў ямаса фракцияларға бөлип кристаллаў өткериледи. Бундай жағдайда алкалоидты оның туўындыларынан қайтадан аңсат алыўға болады.

Усындай изертлеўлердиң бири Орта Азия территорияларында өсетуғын *Anabasis arylla* өсимлиги алкалоидлары болып табылады. *Anabasis arphylla*

өсімлігі өзінің құрамында 10 ға жақын алкалоидты тұтатуғынлығы анықланған. [5]. Хәзирге шекем *Anabasis arphylla* өсімлігінен 10 алкалоид ажыратып алынып, соннан 9 алкалоид анабазин өндирисінде өндирислик шығын болып табылады [2-7].

Бул алкалоидларды бир-биринен ажыратыу үшін вакуумда бөлшеклеп айдау усылынан пайдаланылған.

Орехов хәм Меньшиков тәрәпинен өсімликтен ажыратып алынған алкалоидлардың суммасы дихлорэтан менен экстракцияланған хәм вакуумда айдау усылы қолланылған [5]. Бунда еки фракция: 1-фракция 136-139⁰С (12мм) анабазин-лупинин-85%, 2-фракция 195-205⁰С (12 мм) афиллин, афиллидин х.т.б. -15% тутады.

Anabasis arphylla өсімлігі алкалоидларын ажыратыудың тийкарғы методларының бири - олардың тууындыларын алыу болып табылады.

Анабазин-лупинин араласпасынан анабазин хәм лупининди ажыратып алыу бойынша көплеген илим-изертлеу жұмыслары жүргизилген болса да таза түрінде алакалоидларды алыу мүмкиншилигі болмады [4].

Биринши рет Орехов хәм Меньшиков алкалоидлар суммасынан анабазин хәм лупининди ажыратып алыудың нитрозолау хәм бензоллау методларын ислеп шықты [4].

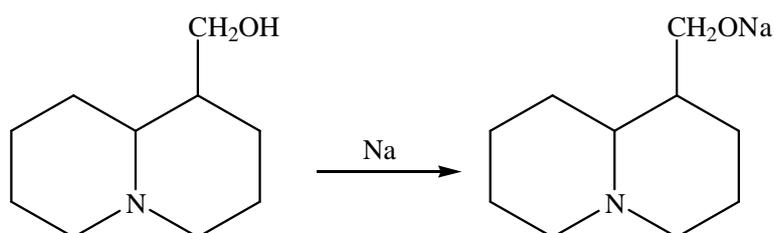
Орехов хәм Меньшиковлардың жұмысларынан соң *Anabasis arphylla* өсімлігі алкалоидларын ажыратыу бойынша бир қатар илим-изертлеу жұмыслары жүргизилди хәм көплеген нәтийжелерге ерисилди.

Забоев сирке кислотасында анабазин-лупинин араласпасын нитрозолау усылын ислеп шықты [4,25].

Соколов анабазинди ажыратыудың фтор силикатлы методын усынды [4]. Бул метод *Anabasis arphylla* алкалоидларының кремнефторлы водородлы дузларының этил спиртинде хәр қыйлы ериушеңлигине тийкарланған. Бул метод жүдә хәм әпиуайы болыуына қарамастан этил спиртинің көп муғдарын талап етилиуи хәм кремнефторлыводород кислотасын табуи

мүмкіншілігі аз болғанлықта үлкен масштабта қолланыу экономикалық жақтан мақсетке мууапық болмады.

Анабазин-лупинин араласпасына металл натрий тәсир еттирилсе лупинин молекуласында бирлемши спиртлик группа бар болғанлығы ушын, лупинат натрийди пайда етип реакцияға кириседи:



Реакцияны курғатылған ериткишлерде (петролей эфир, бензол хәм толуол) өткергенде пайда болған натрий лупинаты порошок түрінде шөкпеге түседи, ал өзгериске ушырамаған анабазин еритпеге қалады. Егерде реакциялық массаны араластырғыш пенен күшли араластырсақ хәм қыздырсақ процесс тез жүрип, ол 2-3 саатта тамам болады. Шөкпеге түскен натрий лупинаты филтрлеп алынады хәм бир неше мәрте курғатылған ериткишлер менен жууылады.

Алкалоидларды ажыратыу хәр қыйлы ериткишлерде алып барылыуы мүмкин. Бирақ жоқары нәтийжеге ериткиш ретинде петролей эфирин қолланғанда ерисиледи. Этил эфирин ериткиш ретинде қолланыу оның жоқары гигроскоп қәсийетке ийе болғанлығы себепли қолайлы болмады.

Петролей эфирин қолланып, анабазин-лупинин араласпасынан алкалоидларды нитрозлау усылы менен ажыратқанда таза лупининнің шығымы 97% болады.

Бирақ бул усылды санаатта қолланыу ериткишлердің өртке қәуипли болғаны ушын мақсетке мууапық деп табылмады. Тек ғана лаборатория жағдайында бул усылды қолланыу мүмкин.

Алкалоидлар араласпасын аммиак еритпесинде металл натрий хэм оның амиди жәрдемінде ажыратыў методын Садыков хэм Спасокукоцкий сынап көрди.

Бул усылда дәслеп суйық аммиак еритпесиндеги металл натрий менен лупининди шөкпеге түсиреди. Бунда лупинат натрий дерлик таза түринде алынады, бирақ реакция нәтийжесинде пайда болған водород реакция орталығынан толық ажыралып шықпайды хэм оның белгили муғдары анабазинниң гидрирлениўине жумсалады. Нәтийжеде анабазинниң шығымы төменлейди. Бул қыйыншылықтан металл натрийдиң орнына натрий амидин қолланыў менен шығыўға ерисилди. Булда дәслеп катализатор қатнасында суйық аммиак еритпесине майдаланған металл натрий қосып натрий амиди алынады. Соң реакциялық массаға суйық аммиактағы алкалоидлар араласпасы қосылады. Реакция тез барады хэм жоқары тазалықтағы соңғы өнімлерди алыўға болады. Бул усылда үлкен лабораториялық масштабта өткерийү жақсы нәтийжелерли берди [4].

Тәжрийбе төмендегише өткерилди: 12 г анабазин-лупинин араласпасы 15 мл суйық аммиакта еритилди. Алынған еритпеге 30 мл суйық аммиакта еритилген 0,6 г металл натрий қосылады. Реакциялық массаны аз ғана шайқағаннан кейин шөкпе пайда болады. Шөкпе филтрленеди хэм үш мәрте 25 мл суйық аммиак пенен жуўылады. Бунда 2,7 г лупинат (100%) алынады. Реакциялық араласпаның еритпе бөлегинен суйық аммиак ажыратып алынғаннан хэм 125-128⁰ (4 мм) температурада вакуумда айдаўдан соң анабазин алынады. Бунда шығым - 8 г (83,3%) қурайды.

Суйық аммиактағы натрий амиди жәрдемінде алкалоидлар араласпасынан алкалоидларды ажыратыў, металл натрийдиң аммиактағы еритпесин қолланыў усылынан онша парқ қылмайды. Бунда тек ғана реагентлерди қосыў тәртиби басқаша болады.

0,45 г металл натрий хэм 0,025 г Fe₂O₃ ампулаға жайластырылады хэм оған 20 мл суйық аммиак қосылады. Бунда дәрхал водородтың ажыралып шығыўы менен натрий амиди пайда бола баслайды. Реакция тамамланғаннан

соң алынған амидке өзінде 20% лупинин тутқан анабазин-лупинин араласпасының 25 мл сұйық аммиактағы еритпесинен қосылады. Шөкпеге түскен лупинат фильтрленіп екі мәрте сұйық аммиак пенен жууылады. Шығым -3,3 г. Соң қалған еритпеден аммиак айдалғаннан соң ол вакуумда 137⁰ (5 мм) айдалып 11,5 г (96%) анабазин алынды.

Анабазин-лупинин араласпасын хлоргидратлы усыл менен ажыратуы усылын қолланып, Удовенко хәм Введенская анабазиннің балқыу температурасы 193-194⁰ болған хлоргидратын анабазиннің ацетондағы еритпесинен хлорлы водородты өткеріу менен алды [4].

Усыған тийкарланып, анабазин-лупинин араласпасының ацетондағы еритпесине хлорлыводородты жиберіу менен анабазиннің хлоргидраты арқалы алыуға хәрекет етилди. Бирақ араласпадағы лупинин де хлорлы водород пенен тәсирлесіп екі алкалоидттың да хлоргидратларының араласпасы шөкпеге түсти хәм бул усыл менен алкалоидларды ажыратып алыу мүмкин болмады. Бирақ анабазин молекуласындағы пиридин циклине карағанда пиперидин циклиндеги азот атомының күшлирек тийкарлық қәсийетке ийе екенлигин есапқа алып, жетерли емес муғдардағы хлорлы водородты жиберіп анабазиннің монохлоргидратын алыуға хәрекет етилди.

Буның ушын анабазин-лупинин араласпасындағы анабазиннің муғдары 75-80% мл екенлиги көзде тутылып, араласпаның ацетондағы еритпесине керекли муғдардағы хлорлыводород жиберилди. Бунда анабазиннің монохлоргидраты 96-97% шығым менен алынды.

Анабазин-лупинин араласпасынан анабазинди ажыратып алыу ушын араласпадағы анабазиннің муғдарын алдыннан анықлап алыу зәрүр. Буның ушын анабазиннің муғдарын анықлаудың фотоколорометрлик метод қолланылды. Сондай-ақ артық муғдардағы хлорлы водородты араласпаның ацетондағы еритпесине жибермеу керек.

215 г анабазин-лупинин араласпасы (анабазиннің муғдары 85,7%) 600 мл құрғақ ацетонда еритилди. 250 мл ацетонда еритилген 41,5 г хлорлы водород бәрха араластырғыш пенен араластырылып хәм сууытылып тұрған

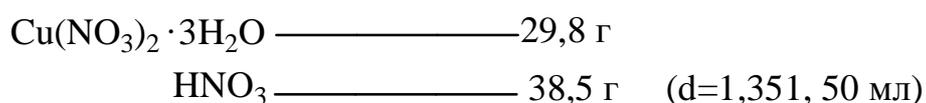
еритпеге қосылады. Керекли муғдардағы хлорлы водород қосылғаннан соң анабазиннің хлоргидраты шөкпеге түседі. Буннан соң шөкпе тындырылады хәм фильтрленип алынады хәм құрғақ ацетон менен бир неше мәрте жуўылады хәм құрғатылады. Фильтрден қалған еритпеден ацетонды пуўландырыўдан және де азғана анабазиннің хлоргидраты алынады.

Анабазиннің хлоргидраты ажыратып алынғаннан соң қалған еритпеден ацетон айдалғаннан соң қаралтым май сыяқлы зат алынды хәм ол 10% ли сульфат кислота менен қайта исленди. Бунда техникалық анабазин сульфаттан алынатуғын анабазин-лупинин араласпасында бәрха болатуғын 3 г керосин алынды.

Күкирт қышқыл еритпе 40% ли кўидиргиш натрий менен силтиленеди хәм петролей эфири менен экстракцияланады хәм кўидирилген поташ пенен құрғатылады, ериткиш айдалады хәм қалған масса вакуумда қайта айдалады. Бунда балқыў температурасы 68-69⁰ лупинин алынады. Шығым 95% [22-24].

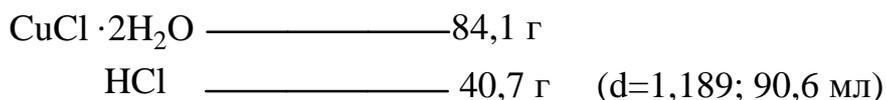
Удовенко, Гранитова хәм Введенская анабазин-лупинин араласпасын курамы $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 4\text{HNO}$ болған қыйын ерийтуғын дузы арқалы ажыратыўды әмелге асырды [4].

Өзинде 80% анабазин тутқан анабазин-лупинин араласпасының 100 г ушын бирикпелерден төмендеги муғдарда алыў керек:



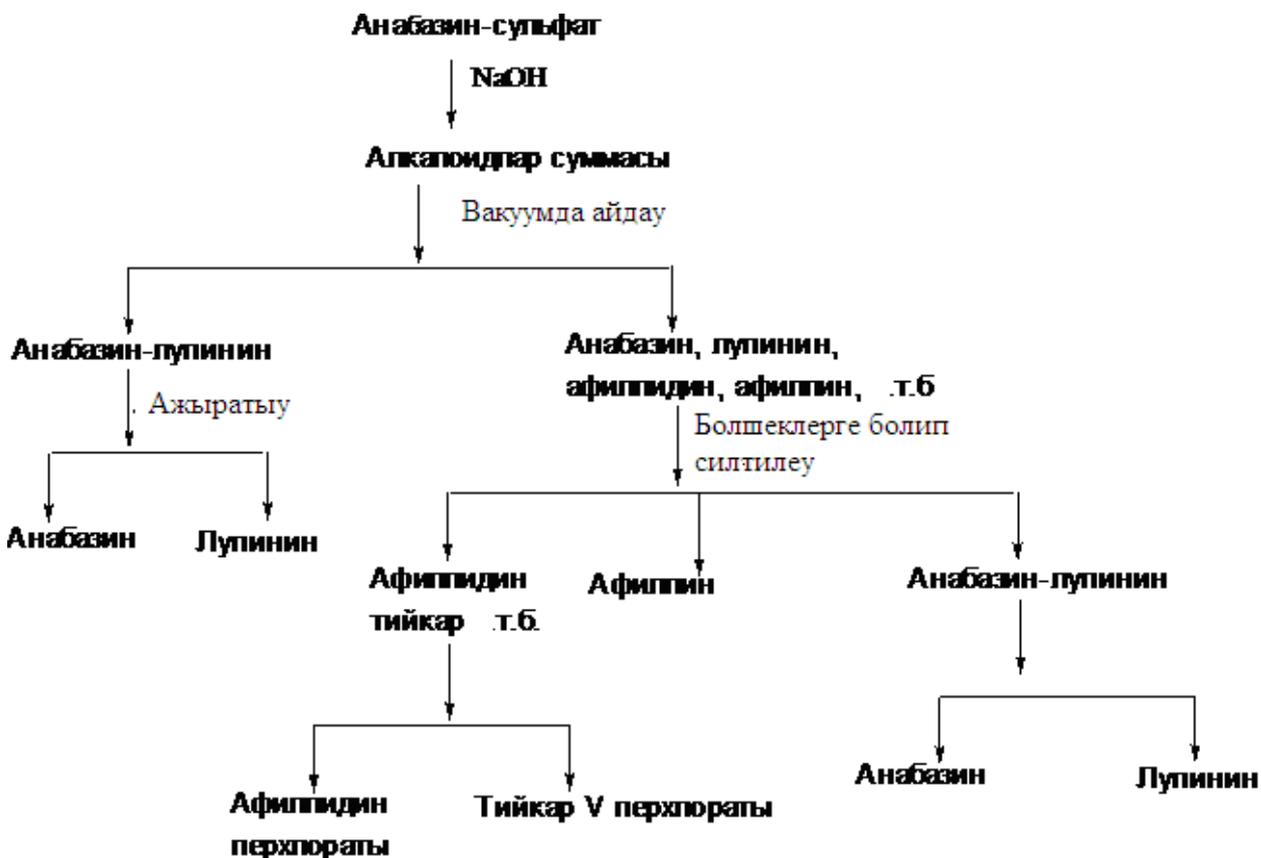
Мыс нитратының концентрациясы еритпесине әсте-ақырынлық пенен анабазин-лупинин араласпасы қосылады хәм механикалық араластырғыш жәрдемінде араластырылады. Соң оған суйылтырылған азот кислотасы қосылады. Еритпе суўытылады. Егер бунда кристаллар шөкпеге түсийди басламаса онда еритпени кристалл плёнка пайда боламан дегенше пуўландырыў керек. Шөкпеге түскен кристаллар фильтрленеди хәм бир-еки мәрте суў менен жуўылады. Соң ол силти менен қайта исленип, бензол менен экстракцияланады. Бензол айдалғаннан соң, қалған қалдықты вакуумда айдаўдан анабазин алынады. Лупининди алыў ушын анабазиннің дузынан

ажыратып алынған филтратты силти менен қайта исленеди хәм бензол менен экстракцияланады. Бензол айдалғаннан соң, қалған лупининди суўытыўдан соң кристалланады хәм ол филтрленип 1-2 мәрте ацетон ямаса петролей эфир менен жуўылады. Егер анабазин-лупинин араласпасын ажыратыў ушын $\text{CuCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ қолланылса, өзінде 80 г анабазин тутқан 100 г араласпаға төмендеги муғдарда бирикпелерди алыў керек:



Жоқары температурада қайнайтуғын алкалоидлар суммасын ажыратыў усылын Орехов хәм Меньшиков ислеп шықты [4]. Бунда араласпаның дуз қышқыл еритпесин бөлшеклерге бөлип силтилеўден афиллидин, афиллин х.т.б. алкалоидлар ажыратып алынды.

Anabasis arylla алкалоидлары араласпасын ажыратыў



I.3. *Anabasis arhylla* өсімлігі алкалоидлары хәм олардың туўындыларының фармакологиясы

Хәзирги күнде жаңа жоқары эффектке ийе, зәхәрлилиги аз болған аязлаўға хәм жараға қарсы тәбийғый өсімликлер тийкарында алынатугын препаратларды излеп табыў практикалық әҳмийетке ийе.үлкен. Хәзирги заман клиникасында көпшилик препаратлардың бар болыўына қарамастан, аязлаўға хәм хәр қыйлы жараларды емлеў ушын ислетилетуғын препаратлардың арсеналы жүдә тар. Усыған байланыслы өсімлик тийкарында жаңа, хәр тәрәплеме зәрүр қәсийетлерге ийе препаратларды табыў хәзирги күннің әҳмийетли мәселелериниң бири. Сонлықтан *Anabasis arhylla* өсімлігі алкалоидлары хәм олардың туўындыларының (анабазин, анабазамин, лупинин, афиллин кислотасының метил эфири, о-метилбензоиллупинин х.т.б.) жара хәм шамаллаў кеселликлерине қарсы қәсийетлери үйренилди [8,26-30]. Изертленип атырған бирикпелер суўда ерийтуғын хлоргидратлар үйренилди.

Синтезленип алынған жаңа бирикпелер ақ балпақ тышқан хәм қәдим-ги тышқанларда сынап көрилди. Тәжирийбелер бурыннан белгили препа-ратлар вольтарен хәм индомицитинлер менен салыстырылып үйренилди.

Айырым *Anabasis arhylla* өсімлігі алкалоидлары хәм олардың туўындыларының гистамин препараты жәрдемінде оятылған (шақырылған) аязлаўға қарсы тәсирин үйрениў нәтийжелери бул бирикпелердиң гистаминли аязлаўды тоқтататуғынлығын көрсетти. Анабазамин алкалоидын 5 мг/кг дозада тәсир еттиргенде 16,9 % ке, 10 мг/кг дозада 28,8 %, 25 мг/кг дозада 50 % эффект береди.

Буннан соң афиллин кислотасының метил эфири алкалоидының аязлаўға қарсы тәсири үйренилди. Ул препараты 10 хәм 25 мг/кг дозадағы тәсири 10 хәм 12 % ти қурады. Дозаны 50 мг/кг ға шекем арттырғанда, тәсир етиў эффекти 25 % ке жетти. лупинин алкалоиды хәм оның туўындысы ортометилбензоиллупинин де аязлаўға қарсы эффект көрсетти, яғный ортометилбензоиллупинин 10 мг/кг дозада аязлап исиниўди 12% ке шекем

қайтарды. Дозаны 50 мг/кг ға арттырыу менен эффектлик тек ғана 12,3 % ке жетти. Лупинин алкалоидының өзи болса, 10 мг/кг дозада активлик көрсетпеди, ал 25 мг/кг дозада эффектлик 25 % болды, ал 50 мг/кг дозада исиниуди қайтарыуда активлик көрсетпеди. Анабазин алкалоиды болса 0,1 хәм 0,5 мг/кг дозаларда гистаминли исиниуге сәйкес 8,8 хәм 11,1 % қарсы активлик көрсетти.

Anabasis aphylla өсимлиги алкалоидлары хәм олардың тууындыларының серотонинли исиниуге қарсы активлиги үйренилди [8]. Серотонин препараты жәрдемінде шақырылған исиниудин дауам етиу уақты 5-6 саатты қурады, ал 24 сааттан кейин исинген орын қәлнине келген. Бул жағдайда анабазин алкалоидын 5 мг/кг дозада тәсир еттиргенде 35,7 %, 10 хәм 25 мг/кг сәйкес 57,2 хәм 64,3 % активлик көрсетти. Афиллин кислотасының метил эфирин 10 мг/кг дозада серотонинли исиниуге тәсир еттиргенде исик 20 % ке, ал дозаны 25 хәм 50 мг/кг ға арттырғанда активлик сәйкес 17 хәм 18 % ке кемеиди. Исиниуге қарсы лупинин алкалоидының тәсири үйренилгенде 10 мг/кг дозада 10 %, 50 мг/кг дозада эффектлик 25 % болды. Усыған усаған активликти ортометилбензоиллупинин де көрсетти.

Анабазин алкалоиды 0,1 мг/кг дозада исиниуди 12 % ке 0,5 хәм 3 мг/кг дозада 17 хәм 19 % ке киширтти.

Сондай-ақ *Anabasis aphylla* өсимлиги алкалоидларының декстрин препараты менен қоздырылған исиниуге қарсы активлиги үйренилди. Бул тәжирийбелерде де гистаминли хәм серотонинли исиниулердеги сияқлы исиниу процесиниң рауажланыуын тоқтатыу қәсийетине ийе болды. Анабазамин алкалоиды декстринли исиниуге 5 мг/кг дозада 26,4 %, 10 мг/кг дозада 32 %, 25 мг/кг дозада 42,2 % активлик көрсетти. Тәжирийбе нәтийжелеринен көринип турғанындай, анабазаминниң дозасын арттырыу менен оның активлиги де артады. Изертленип атырған басқа бирикпелердиң де декстринли исиниуге қарсы активлиги үйренилгенде, олардың анабазамин алкалоидына қарағанда аз активлик көрсететуғынлығы анықланды. Мысалы, афиллин кислотасының метил

эфири 10 мг/кг дозада 8 %, 25 мг/кг дозада 21,5 % активлилик, ал, 50 мг/кг дозада активлилик 25,2 % ке түсип кетеди.

Лупинин алкалоидының 10 мг/кг дозадағы исиниўге қарсы активлиги, басқа бирикпелерге салыстырғанда аз айырмашылыққа ийе болды. Бул тәжірийбеде доза 25 хәм 50 мг/кг болғанда активлилик сәйкес 6,7 хәм 9,2 % болды. Ортометилбензоиламидолупинин 10 мг/кг дозада декстринли исиниўдеги исиниў процесин 9 % ке, 25 хәм 50 мг/кг дозаларда сәйкес 12 хәм 16 % ке қайтарды. Анабазин алкалоиды да тәжірийбедеги басқа препаратларға қарағанда айрықша эффект көрсетпеди.

Анабазамин алкалоиды гистаминли, серотонинли хәм декстринли исиниўлерге қарсы айрықша эффект көрсеткенликтен, оны формалинли исиниўге қарсы активлигин медицинада белгили препарат индомицитинге салыстырып сынап көрилди.

Анабазамин 12,5 мг/кг дозадан баслап, формалинли исиниўди 13,4 % ке қайтарады. Бундай картина индомицитинде де байқалады. Анабазамин алкалоиды 25 хәм 30 мг/кг дозаларда исиниўге қарсы айқын активлилик көрсетеди, яғный исикти 33,4 % хәм 46,7 % ке қайтарады. Ал, бундай дозаларда индомицитин препараты болса, анабазаминге қарағанда хәлсизирек активлиликке ийе болды [8].

Анабазамин алкалоидының исиниўге қарсы активлигин тереңирек үйрениў мақсетинде, оның активлиги белгили препаратлар вольтарен хәм индомицитинге салыстырылып үйренилди.

Анабазамин 1 мг/кг дозада вольтарен сияқлы исиниўге қарсы хәлсиз активлилик көрсетти., яғный оның исикти қайтарыўшылық активлиги 7,2 ; ти Курады. Оның 3 мг/кг дозадағы активлиги 33,4 % болып, ал вольтареннің усы дозадағы активлиги 27,8 % ти курады. 5 мг/кг дозадағы анабазаминнің активлиги 44,4 %, вольтарендики 38,9 %, ал индомицитиндики тек анна 33,3 % болды. Препаратлардың дозасын 10 мг/кг ға асырыў менен олардың активлиги де артты: анабазаминде – 46,7 %, вольтаренде – 40 %, индомицитинде – 36,7 % болды. 15 мг/кг дозада

анабазамин исиниў процесин 55,9 % ке, вольтарен 52,9 % ке, индомицитин 47 % ке шекем қайтарды. Солай етип, анабазамин алкалоиды, әсиресе 15 мг/кг дозада вольтарен хәм индомицитинге қарағанда жоқары исиниўге қарсы активлилик қорсетти.

Anabasis aphylla өсимлиги алкалоидлары хәм олардың туўындыларының жараларға тәсири ақ аламан хәм қәдимги тышқанларда сынап көрилди [8]. Олардың жараларды емлеўши тәсирин сирке кислотасы жәрдемінде пайда етилген некро жараларында бақланды. Изертленип атырған бирикпелер урацил препараты менен салыстырылып үйренилди.

Анабазин алкалоиды 25 мг/кг дозада зиянланған орынды тәўир қылыўда 90,3 % активлилик көрсетти. Ол сондай-ақ 5 хәм 10 мг/кг дозаларда сәйкес 59 % хәм 78 % ке шекем активлилик көрсетти. Анабазин 3 мг/кг дозадан, ал хлорикаин 25 мг/кг дозадан баслап жараның жазылыўына анық тәсир етип баслайтуғынлығы анықланды. Бунда зиянланған орын 70 % ке шекем жазылды. лупинин алкалоиды хәм ортометилбензоиллупинин 10 мг/кг дозада контроль менен салыстырғанда 50 % эффект көрсетти.

Anabasis aphylla өсимлигиниң басқа алкалоидлары да, жоқарыдағыдай хәр қыйлы препаратлар менен пайда етилген жараларда сынап көрилди хәм олардың активликлери үйренилди. Бул тәжирийбелердиң жуўмақлары 1-кестеде келтирилген.

Солай етип, өткерилген тәжирийбелердиң нәтийжелери *Anabasis aphylla* өсимлигиниң алкалоидлары хәм олардың туўындылары исиниў хәм хәр қыйлы жараларға қарсы қәсийетлерге ийе болды. Анабазамин алкалоиды анағурлым жоқары активлиликке ийе болып, ол исиниўге қарсы белгили препарат индомицитинге салыстырғанда жоқары эффектлилик көрсетти, ал, вольтарен препаратынан активлилик дәрежеси бойынша қалыспады. Сондай-ақ анабазамин алкалоиды жараларға қарсы активлилик көрсетип, оның активлилиги медицинада жараларды емлеўде қолланылып жүрген препарат – урацилге қарағанда 1,5-2 мәрте күшли болды.

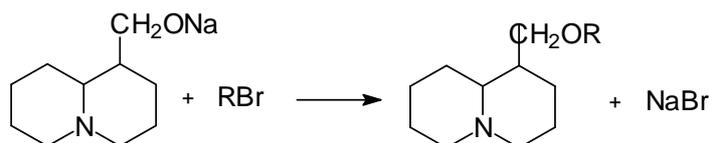
I.2. Лупининң алкалоиды тийкарында синтезлер

Anabasis arylla өсимлигинен ажыратып алынған лупинин алкалоиды тийкарында оның практикалық жақтан әҳмийетке ийе туўындыларын алыў максетинде А.А.С.Садыков лупининниң эпиўайы эфирлерин синтезледи [31].

Удовенко хәм Александрова Лупинин хәм диэтиламиноэтанолды мыстың хлоридлери менен тәсир реакцияларын үйренип, Лупинин бир хлорлы мыс пенен тәсирлескенде $\text{NC}_{10}\text{H}_{18}\text{ONCuCl}_2$ хәм алкоголят $\text{NC}_{10}\text{H}_{18}\text{OCuCl}$ курамына ийе бирикпелерди дүзетуғынлығын аныклады.

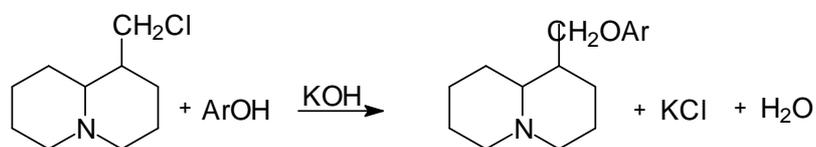
Садыков тәрәпинен лупининниң май хәм ароматикалық радикаллар менен қатар эпиўайы эфирлери алынды. Бул эфирлер лупинат натрийге сәйкес спиртлердиң еритпелеринде галогентуўындыларды тәсир етиў жолы менен синтезленди.

Реакция лупинат натрийге сәйкес спиртлердиң еритпелеринде галогентуўындылардың араласпасын 3-5 саат даўамында қыздырыў менен өткерилди. Ериткиш айдап алынғаннан соң өним қайта кристалланды. Реакция схемасын төмендегише көрсетиў мүмкин:



Алынған бирикпелерден дәслепки төртеўи ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$) реңсиз кристаллар түринде ацетоннан кристалланады. Лупининниң метил эфиринен басқалары суўда хәм қадимги ериткишлерде жақсы ерийтуғын турақлы бирикпелер: пикрат хәм иодметилатларды береді.

Ароматикалық қатардың хәмдиэтиламиноэтанолдың эфирлери хлорлупининге сәйкес гидроксилтуўындыларды тәсир еттирип, төмендеги схема бойынша алынды:



Алынған бирикпелердің дерлік барлығы кристалл затлар болды. Айырым май сиклы болып алынған эфирлер болса, жақсы кристалланатуғын пикрат хэм иодметилатларды пайда етеди.

Синтезленген жаңа бирикпелердің қәсийетлери 1-кестеде келтирилген.

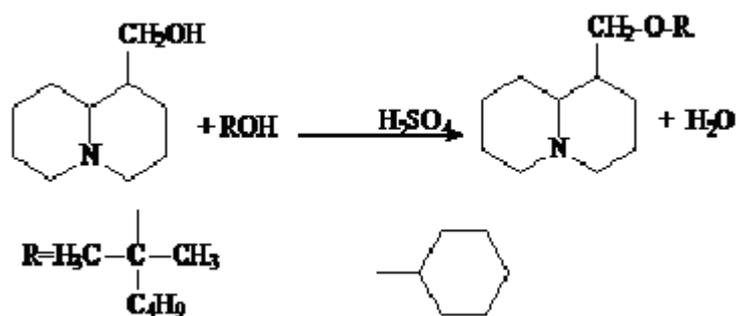
1-Кесте

Лупининнің әпиұайы О-эфирлери

№	Препарат Аты	Эмперик Формула	Структуралық Формула	T _б , °C препарат	T _б , °C Пикрат	T _б , °C Иодметилат
1	О-метил-лупинин	C ₁₀ H ₂₁ NO		253	-	-
2	О-этил-лупинин	C ₁₂ H ₂₃ NO		255	-	>300
3	О-пропил-лупинин	C ₁₃ H ₂₅ NO		63-64	-	262-263
4	О-бутил-лупинин	C ₁₄ H ₂₇ NO		66-67	-	240
5	О-фенил-лупинин	C ₁₀ H ₂₃ NO		T _{кайн.} 190-193 15 мм	134-136	220-220,5
6	О-крезил-лупинин (о-)	C ₁₇ H ₂₅ NO		56-58	168-169	232
7	О-крезил-лупинин (м-)	C ₁₇ H ₂₅ NO		47-48	173-174	233-234

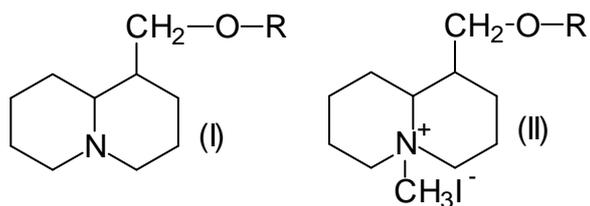
8	О-крезил-лупинин (п-)	C ₁₇ H ₂₅ NO		54-55	138-140	220-221
9	О-нафтил-лупинин (α)	C ₂₀ H ₂₅ NO		109-110	146-147	243-244
10	О-нафтил-лупинин (β)	C ₂₀ H ₂₅ NO		104-105	124-125	23237, 5
11	О-диэтил-аминоэтанолдың лупинин эфир	C ₁₆ H ₃₂ NO		Тқайн. 130-132 11 мм	202-203	195-196

Тлегенов, Отаргалиев хәм басқалар лупининниң бир қатар басқа әпиўайы эфирлериниң синтезин әмелге асырды. Олар метилгексанол-2 хәм циклогексанолдың лупининли эфирлериниң синтезине, катализатор-концентрленген сульфат кислота қатнасында лупининниң сәйкес түрдеги спиртлери менен тәсир етисиў нәтийжесинде ерисилди [32]:



Диэтиламиноэтанол, о-аминофенол, м-аминофенол, о-бромфенол, 8-оксихинолинниң лупининли эфирлериниң гидрохинонның монобензил эфириниң синтези, бромлупининанның (хлорлупининанның) сәйкес гидроксил 9 туйышы бирикпелер менен күдиргиш калий қатнасында 130-150⁰С та қосып қыздырылыўы арқалы әмелге асырылды:

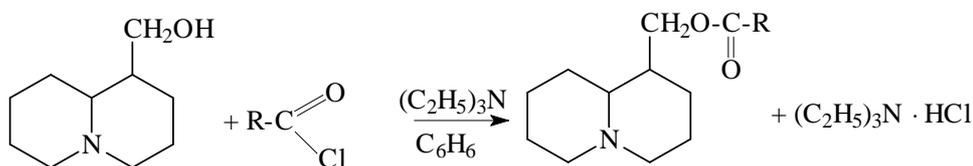
Лупининнің эпиұайы эфирлерінің (I) хәм оның иодметилатларының
(II) физикалық-химиялық константалары

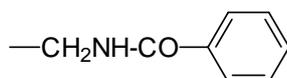
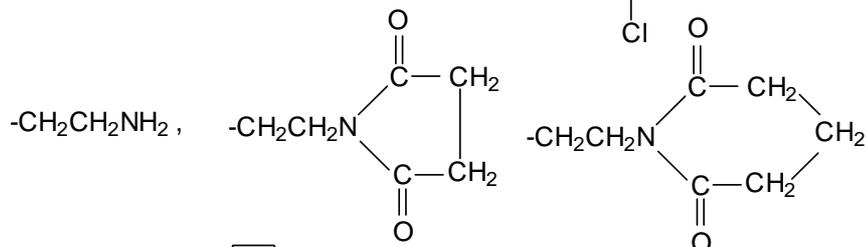
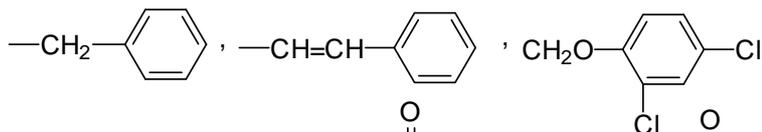
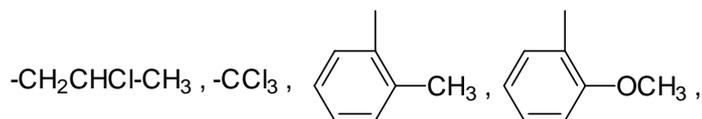
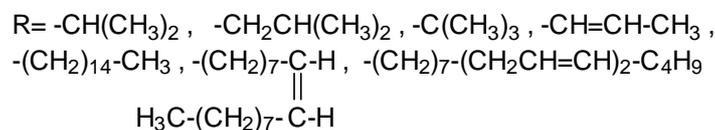


I				II
R	n_D^{20}	Rf	Шығым F	Йодметилат балқ T ⁰ C
1	2	3	4	5
	1,3680	0,29	70	255-257
	1,3620	0,54	66	135-136
-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1,3735	0,40	68	194-196
	49-51 ⁰ C	0,25	56	гигр
	38-40 ⁰	0,13	60	гигр
	1,5970	0,36	50	246-248
	1,4392	0,28	78	167-169

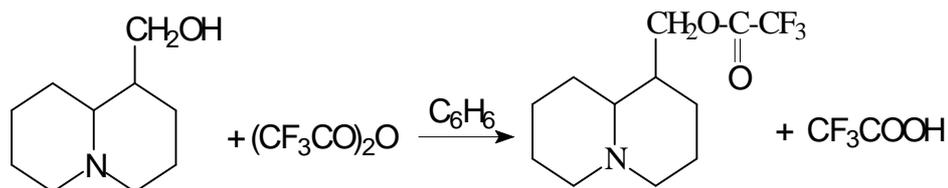
		0,50	82	121-128
	111-113 ⁰ C	0,39	45	164-166
	Гигр	0,45	68	гигр
	Гигр	0,51	78	гигр
	Гигр	0,60	75	гигр
	Густ. Масло	0,47	80	235-237

Изо-май, изо-валериан, триметилсирке, кротон польметин, алеин, линолен, хлорсирке, бромсирке, хлорпропион, 2-бромпропион, β -хлормай, трихлорсирке, о-метилбензой, о-метоксибензой, фенилсирке, 2,4-дихлорфеноксисирке, β -аминопропион, сукцинимидопропион, глутаримидопропион кислоталарының лупинин эфирлери триэтиламин катнасында абсолют бензолда лупининнің сәйкес түрдеги кислота хлорангидридлери менен тәсир етисиуі аркалы синтезленген. [33-36]:

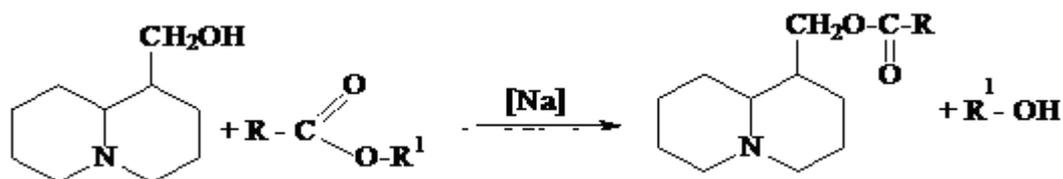


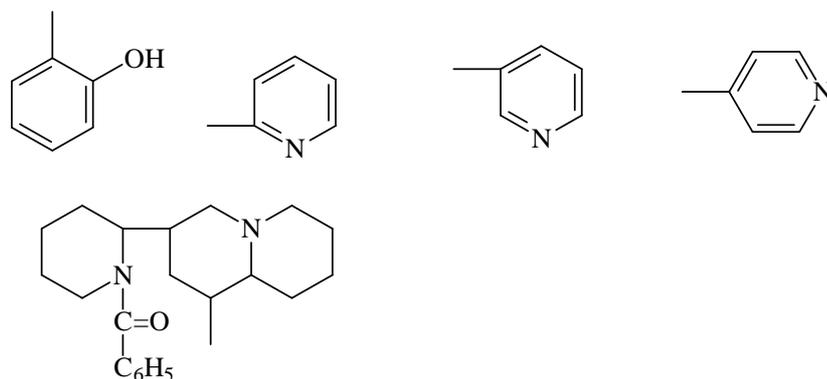


Лупинин трифторсирке кислотасының ангидриди менен абсолют бензолда тәсир етисиүйнен трифторсирке кислотасының лупинин эфири алынды:

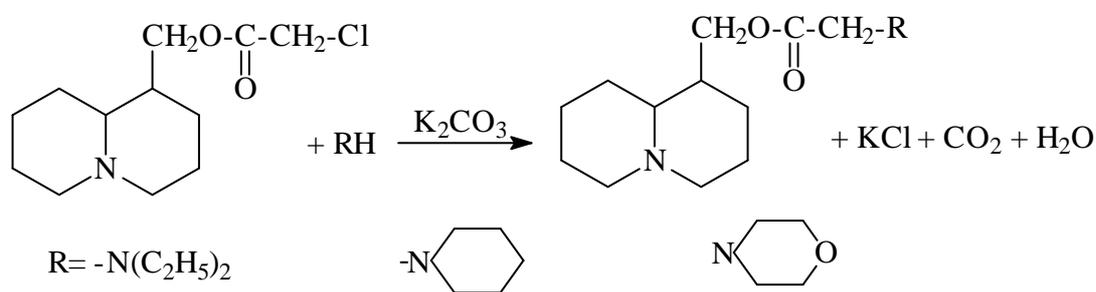


Гликол, метоксисирке, сүт стеарин, оксибензой, пиколин, никотин, изоникотин хәм N-бензоилафиллин кислоталарының лупинин эфирлери кислоталардың сәйкес түрдеги метил, этил эфирлериниң каталитик муғдардағы металл натрий қатнасында лупинин менен тәсирлесіуі арқалы синтезленеди:

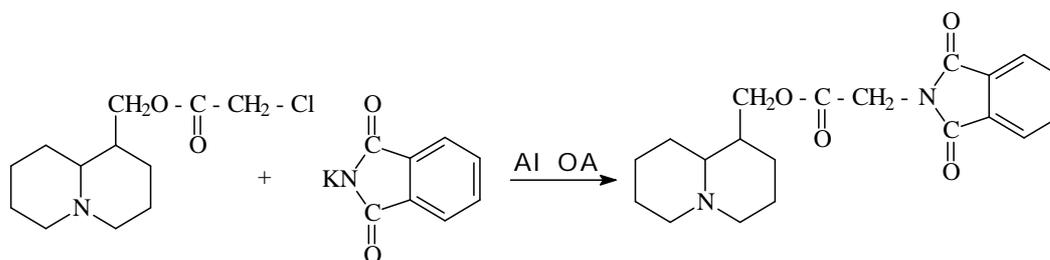




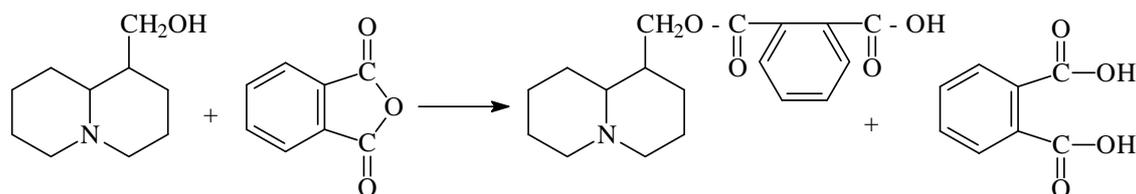
Диэтиламинсирке, пиперидинсирке хэм морфолин сирке кислоталарының лупинин эфирлери хлорсирке кислотасының лупинин эфириниң сәйкес амин тийкарлары менен поташ қатнасында бензолда тәсирлесиўинен алынады:



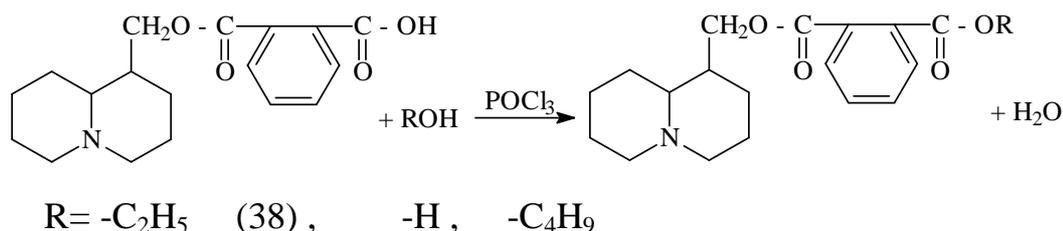
Хлорсирке кислотасының лупинин эфери диметилформаамидте фталамид калий менен тәсир етиўинен фталимидсирке кислотасының лупинин эфери синтезленеди:



Фтал ангидриди менен лупининниң тәсирлесиўинен фтал кислотасының лупинин эфери алынды:



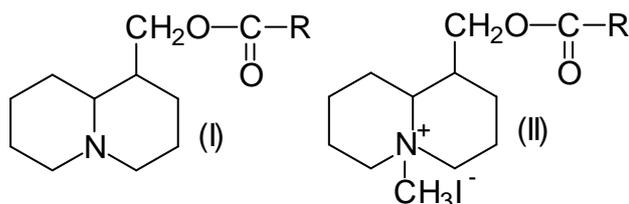
Фтал кислотасының лупинин эфири фосфор хлорокси катнасында сәйкес түрдегі спирттер менен тәсір етисіуі арқалы лупининфтал эфирлері синтезленеді:



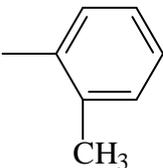
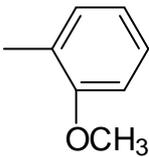
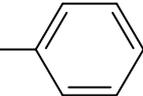
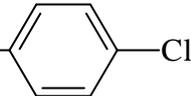
Алынған бирикпелердің физикалық-химиялық константалары 4-кестеде келтирилген синтезленген лупининнің құрамалы эфирлері хәм басқа туындларының жеке қәсіетлері жуқа қабатлы хроматография методы менен бақланды. Ақырғы өнімлерді колонкалы хроматография хәм қайта кристаллизациялау методлары менен тазаланды.

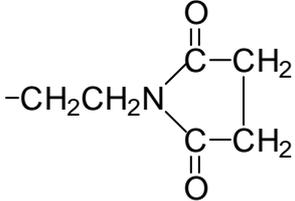
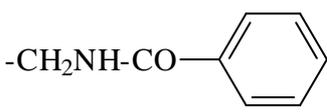
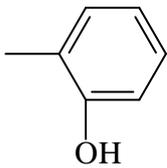
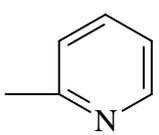
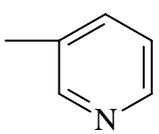
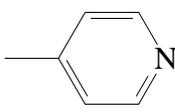
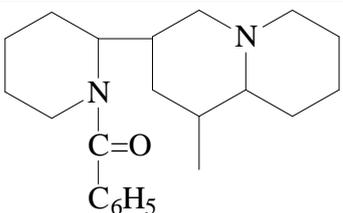
3-кесте

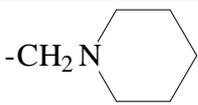
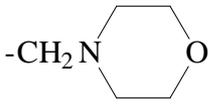
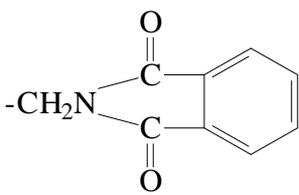
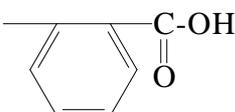
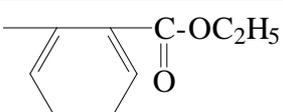
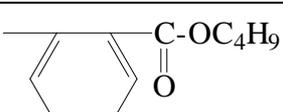
Лупининнің құрамалы эфирлерінің (I) хәм оның йодметилатларының (II) физико-химиялық константалары



I	II				
	R	n_D^{20}	Rf	Шығым F	балқыу T ⁰ C
	-CH(CH ₃) ₂	1.4769	0.56	85	154-156
	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1.4677	0.79	75	149-151
	-C(CH ₃) ₃	1.4715	0.73	92	180-182
	-CH=CH-CH ₃	1.5350	0.66	70	130-132
	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	1.3580	0.44	60	157-159

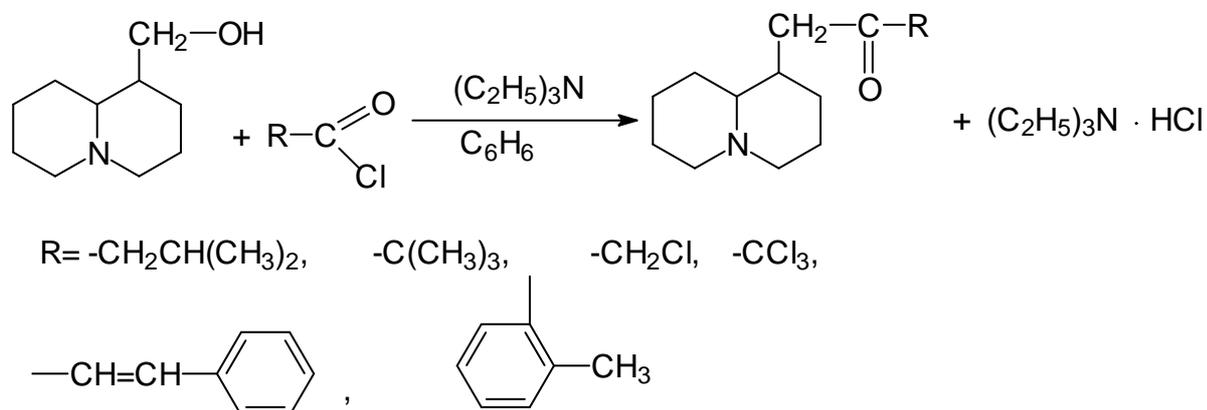
$\begin{array}{c} \text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-C-H} \\ \text{H}_3\text{C-(CH}_2\text{)}_7\text{-C-H} \end{array}$	1.3544	0.68	54	239-241
$\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{(CH}_2\text{CH=CH)}_2\text{-C}_4\text{H}_9$	1.3905	0.65	42	-
$\text{-CH}_2\text{Cl}$	1.4700	0.76	74	208-210
$\text{-CH}_2\text{Br}$	1.4532	0.62	0.68	май
-CHCl-CH_3	1,4624	0,77	78	май
-CHBr-CH_3	1,4581	0,59	76	224-224
$\text{-CH}_2\text{CHCl-CH}_3$	1,4696	0,67	70	май
-CCl_3	1,6610	0,61	78	133-135
		0,79	82	195-197
		0,71	90	гигр
$\text{-CH}_2\text{-}$ 	1,6420	0,67	80	Гигр
-CH=CH- 	1,6585	0,82	47	184-186
$\text{-CH}_2\text{O-}$ 	1,6084	0,74	77	145-146
$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	гигр	0,52	70	Гигр

	гигр	0,36	33	Гигр
	1,4420	0,60	78	Гигр
-CF ₃	1,3667	0,39	90	Гигр
-CH ₂ OH	1,4210	0,56	70	гигр
-CH ₂ OCH ₃	1,4160	0,69	71	гигр
-CH(OH) - CH ₃	1,4976	0,64	93	220-222
-(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	-	0,53	66	106-108
		0,73	85	206-208
	1,5370	0,60	82	146-148
	1,5280	0,63	88	153-155
	1,5022	0,70	86	гигр
	Май	0,60	56	169-171
-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1,4875	0,76	85	68-70

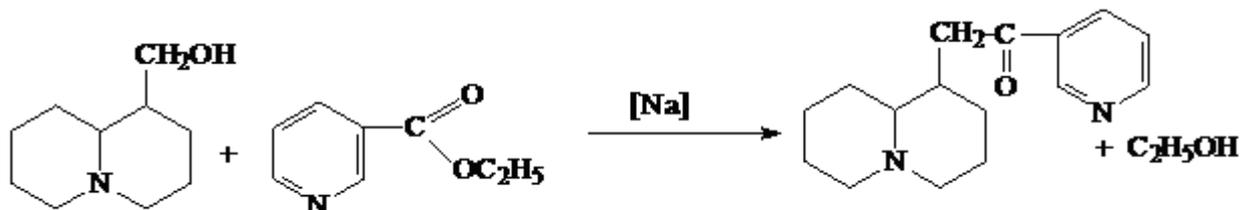
	1,4830	0,70	80	гигр
	1,4808	0,66	96	гигр
	Балк т ⁰ с 196-198 ⁰ С	0,64	70	178-180
	гигр	0,20	83	-
	гигр	0,58	66	гигр
	гигр	0,51	75	гигр

І.3. Эпилупининнің қурамалы эфирлері

Бензолда триэтиламин қатнасында эпилупинин сәйкес кислота хлорангидридлері менен тәсір етисіп, изо-валериан, триметилсірке, хлорсірке, трихлорсірке корич хәм о-метилбензой кислоталарының эпилупинин эфирлері дүзіледі [33]:

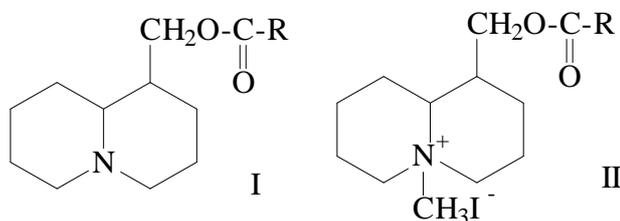


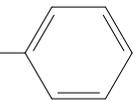
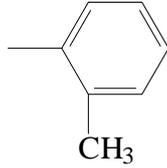
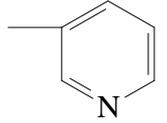
Никотин кислотасының эпилупинин эфири каталитик муғдардағы натрий қатнасында курғақ хлорбензолда эпилупининди никотин кислотасының этил эфири менен қайта этерификациялау арқалы алынды:



4-кесте

Эпилупининнің құрамалы эфирлеринің (I) хәм оның йодметилатларының (II) физико-химиялық константалары.



I				II	
R	n_D^{20}	Rf	Шығым%	Балқыу T ⁰ C	$[d]_D^{20}$
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1,4701	0,85	75	139-141	+19,3
-C(CH ₃) ₃	1,4755	0,78	81	156-158	+16,0
-CH ₂ Cl		0,65	80	гигр	
-CCl ₃	1,3595	0,69	70	гигр	+84,0
-CH=CH- 	1,3550	0,75	54	152-154	+56,0
		0,80	78	127-128	
		0,72	89	гигр	

I.5. Лупининнің анестетик тәсірге ийе туынддылары

Анестетик тәсірдің қалай иске асатуғынлығын түсиніу үшін нерв импульсинде өтетуғын фиико-химиялық хәм биохимиялық механизмлерди үйрениу орынлы. Себеби барлық анестетик тәсір көрсетиуши препаратлар усы процесслеге тәсір етеди.

Анестетик тәсірдің жүзеге келиуінде үш фактор үлкен әхмийетке ийе: а)анестетиклердің хәр қыйлы биомембраналар арқалы нерв жипшелерине, олардың сыртқы жүзесинде адсорбцияланыу үшін өтиу уқыпшылығы; б) нерв жипшелериниН мембранасына өтиу уқыпшылығы, олардың қоздырылған мембранадағы хәрекеті; в) анестетиклердің рецептор структуралары менен өз-ара тәсір етисиуине.

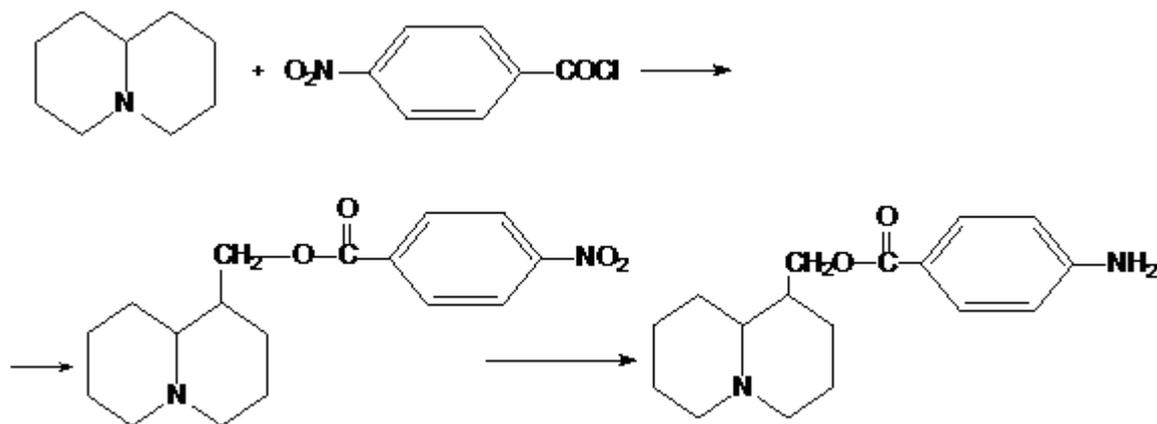
Академик П.А.Ребиндер [3,4] басшылығында бир қатар анестетиклер үшін ионланыу константасы, олардың тийкаршылығы, липофиллиги, нервтиң тығыз хәм суйық фазасы арасындағы бөлиниу коэффициенті, нервте адсорбцияланыу уқыпшылығы, липидлердің мономолекуляр қабатына тәсіри, биомолекуляр липид мембраналарының өткеріушеңлигине тәсіри. Усы затлардың фармакалогиялық қәсийетлерине хәм физика-химиялық орталықтың рН на тәсіри изертленди.

Анестетиклердің қандай формада ион түріндеме ямаса басқа формада МА рецепторлар менен тәсірлесиуін түсиніу үшін бир қаиар анесттиклер рН 3,3:5,0, 6,0:7,0:7,35 лерде изертленди [37,38] хәм рН тың усы мәнислеринде анестетик затлардың молекулалары ионланған түрінде болатуғынлығы көрстилди. Заттың минималь концентрациясында рң ты асырғанда өткеріуши анестезия төменленеди.. Буннан анестетиктиң актив формасы оның катион формасы болып табылады деген жуумаққа келинди. Бирик нерв жипшелериниң ямаса оксон мембраналарының миелен қабатлары арқалы өтиу үшін бир қанша ативлиреги ион емес формада болыуы керек. [38,39].

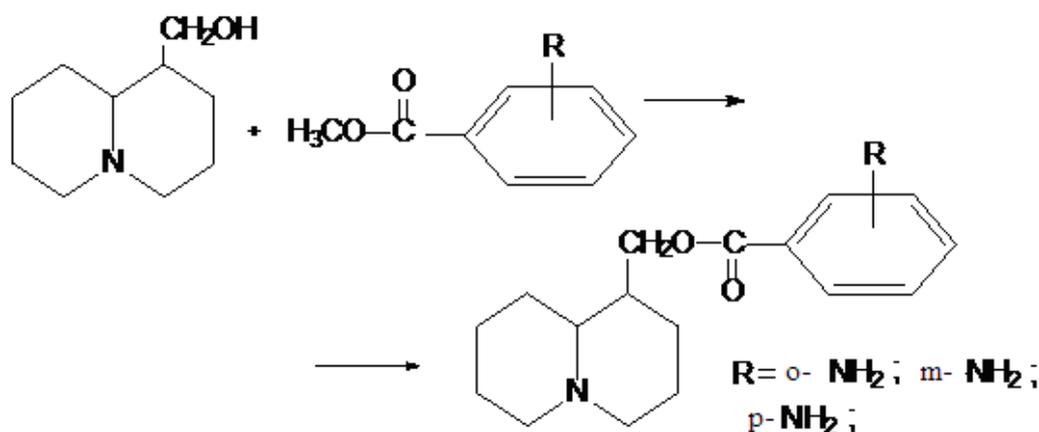
Сонлықтан анестетиклердің тәсір етіуі екі формада да болады, деген жүймаққа келинди: ионланбаған тийкар тийкар формасында миелен қабатлары арқалы өтеди, соң қабатша ишінде молекуланың зарядланбаған бир бөлеги катион формасына өтеди хәм олар рецепторлар менен өз-ара тәсірлеседи

1970-жылы С.Х.Насыров х.т.б. [8] алкалоид лупининнің анестетик қәсийети бар екенин анықлайды. Бул дереклер алкалоид лупинин тийкарында бир қатар анестетиклерди синтезлеўге тийкар болды. Усыған байланыслы биз бул затларды синтезлеўдің усылларына көбирек тоқтаймыз.

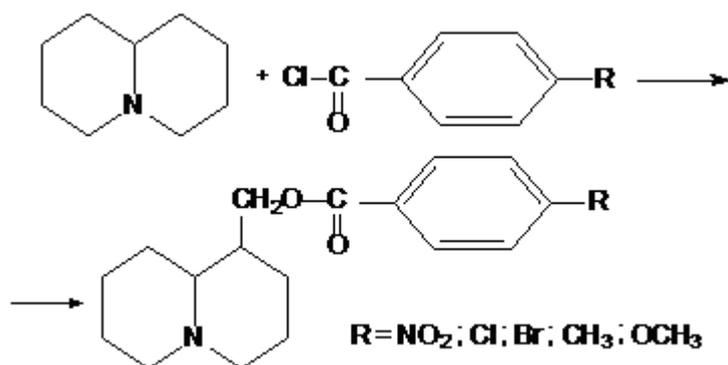
М.М.Кацнельсон хәм М.И.Кабачник [40] лупининнен хәм паранитроибензой кислотасының хлорангидридинен келип шығып лупининнің пара-аминобензоаты - лупкаинды 30% шығым менен төмендеги схема бойынша синтезлеп алды:



Алынған лупикаин медицинада белгили препаратлар новокаин хәм кокаинге салыстырғанда күшлирек тәсір етіуши жергиликли анестетик қәсийетке ийе болды. Х.Хайтбаев хәм басқалар [41] лупикаинды синтезлеўдің бир стадиялы усылын ислеп шықты :

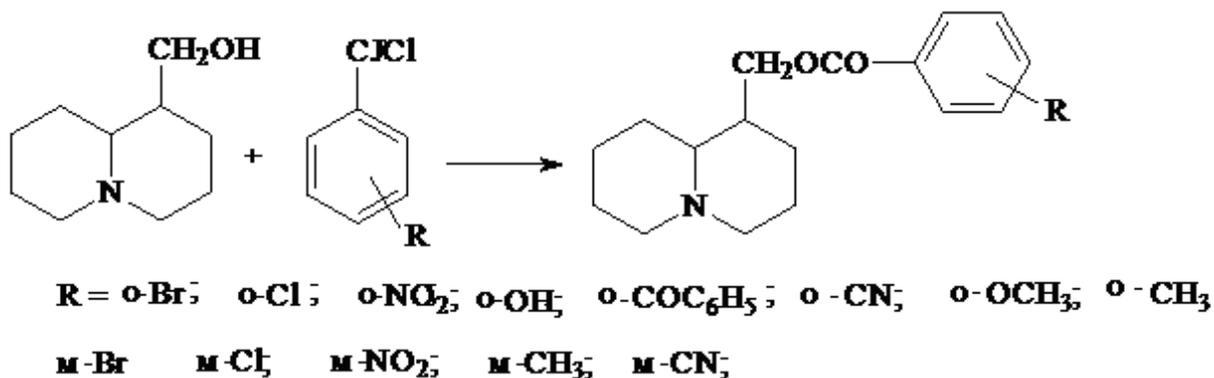


Алынған өнімнің шығымы 77-88 % болды. [42] әдебиетларда лупининнің параалмасылған бензоатларының синтези келтирилген:



пара-алмасылған бензоиллупининлердің хлоргидратлары новокаинге салыстырғанда 22 мәрте күшлірек өткеріуіші анестетик тәсір ететуғын қасиетке ийе болды . [8]

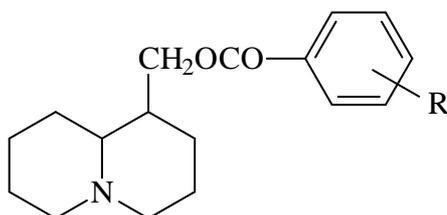
Ш.М.Ғафурова хәм басқалар [43] анестетиклердің структурасын анестетик активликтің ғәрезсизлигин түсиніу ушын орто - хәм мета – алмасылған бензоиллупининлердің қатарын синтезлеп алды :



Алынған жаңа бирикпелердің физико-химиялық сыпаттамалары 2-кестеде берілген.

Алынған бирикпелердің оптик белгиси хәм өлшемин салыстыра отырып, сондай-ақ усы бирикпелердің спектрлерин анализлей отырып төмендеги жуўмаққа келинди: бул қурамалы эфирлердің молекуласындағы хинолизидин системасының конфигурациясы өзгериссиз қалады. Буннан этерификация процессинде лупининнің басланғыш конфигурациясы өзгермейтуғынлығы келип шықты.

5-кесте



№	R	T балқ. °C		R _f	ШЫҒЫМ, %	T балқ. °C хлоргидрат
1	Орто-Br	38 – 40	- 16.5	0.84	87	203 – 205
2	Орто-Cl	39 – 41	- 30.0	0.82	80	180 – 182
3	Орто-NO ₂	54 – 55	- 14.5	0.77	90	177 – 178
4	Орто-OH	Май	- 16.4	0.79	73	Гигр.
5	Орто-OC ₆ H ₅	Май	- 15.6	0.87	70	171 – 172
6	Орто-CN	Май	-	0.93	85	Гигр.
7	Орто-OCH ₃	Май	- 40.0	0.76	66	235 – 236
8	Орто-CH ₃	31 – 33	- 14.5	0.86	82	165 – 167
9	Орто-Br	40 – 42	- 25.0	0.86	95	200 – 202
10	Мета-Cl	35 – 37	- 10.0	0.83	85	219 – 221
11	Мета-Br	42 – 44	- 17.2	0.87	82	92 – 94
12	Мета-CH ₃	Май	- 18.4	0.86	76	212 – 213

13	Мета-CN	52 – 54	-	0.91	70	Гигр.
----	---------	---------	---	------	----	-------

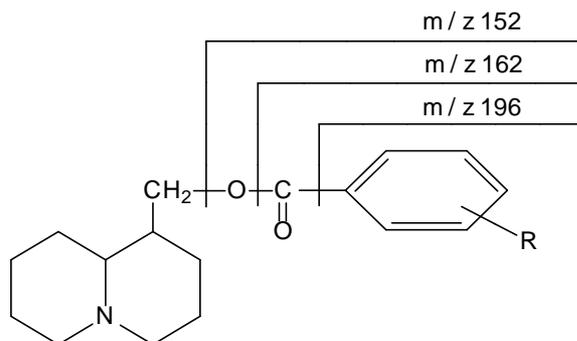
Бирикпелердің [44] ИК – спектрлерінде $1750 - 1710 \text{ см}^{-1}$ областында курамалы эфир группасын характерлейтуғын жутылыу областы хәм $1510 - 1690 \text{ см}^{-1}$ областында бензол сақыйнасының $-C=C-$ байланысының валентлилик тербелиси тийисли жутылыу сызықлары сүүретленген. Синтез етип алынған бирикпелерде лупининнің басланғыш конфигурациясы толығы менен сақланады. Буны ИК – спектрлердеги $2800 - 2650 \text{ см}^{-1}$ областындағы транс-хинолизидин системасын характерлейтуғын жутылыу сызығының бар екенлигин тастыйқлайды.

Алынған бензоиллупининлердің УФ – спектрлерінде тийкарынан еки жутылыу сызығы сәўлеленеди: $\lambda_{\text{max}} = 220 - 230 \text{ нм}$ областында фенилхромоформның интенсив жутылыу сызығы, екинши жутылыу сызығы узынырақ $\lambda_{\text{max}} = 250 - 275 \text{ нм}$ областында қарай аўысқан хәм бул карбонил хромоформ электронларының курамалы эфир группасына өтиўине, сондай-ақ ароматикалық ядродағы орынбасарлардың жутылыуына байланыслы болыуы мүмкин. Екинши аз интенсивли $250 - 275 \text{ нм}$ областындағы жутылыу сызығы биринши хәм екинши бирикпелердің спектрлерінде голоид атомларының жутылыуы хәлсиз болғанлығына байланыслы сәўлеленбейди.

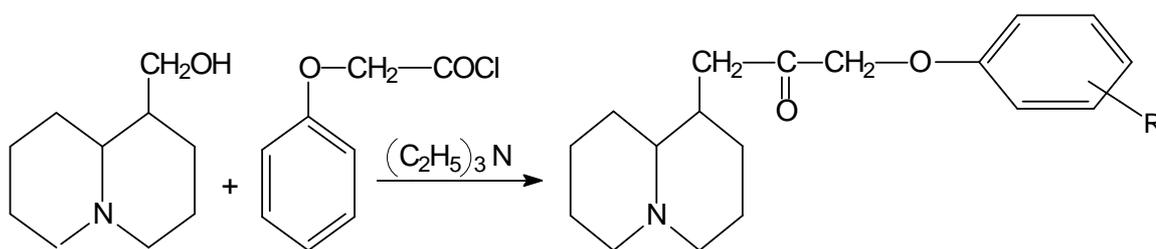
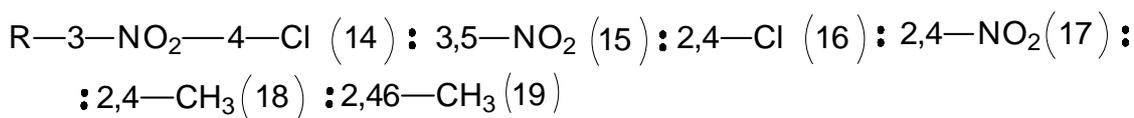
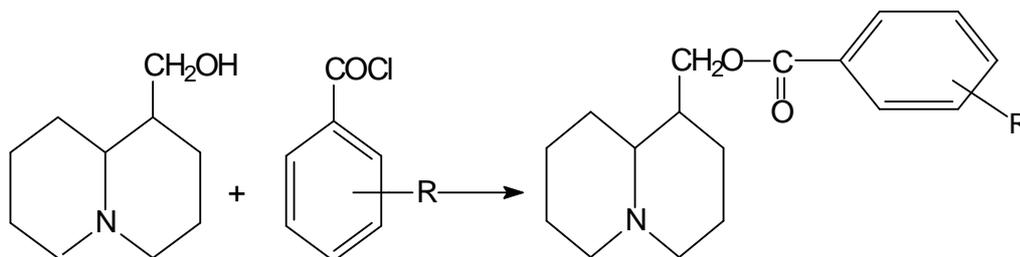
Орто хәм мета – алмасылған бензоиллупининлердің ПМР – спектрлерінде $o-CH_3$ – группасының $2H$ / сигналы лупининдегидей $4.0 - 4.5 \text{ м. д}$ областында көринеди. Изертленип атырған бирикпелердің ароматикалық сақыйнасының протонларының сигналлары $4H$ / $7.0 - 7.8 \text{ м. д}$. областында жайласқан. Бирикпелердің спектрлерінде метилен группасының протонлары $3H$ / $8.12 / 2.29 \text{ м. д}$. областында гидроксил группаның протонлары 4.5 м. д . областында жайласқан. Еки –фенил группаның протонларының сигналлары бирин – бири қаплап, $7.20 - 8.10 \text{ м. д}$. областында сәўлеленеди.

Алынған бирикпелердің МАСС – спектрлерінде m/z 152 ионының интенсив шинин характерлейтуғын, сондай-ақ $M + / M-1$ m/z 168, 196 / Φ_1 ,

Φ_2 , Φ_3 фрагментлери / ионының интенсив шынлары көринеди. Буннан басқа да бул бирикпелердің спектрлерінде m/z 138, 124, 98 болған ионлардың шынлары хәм хинолизидин алкалоидларын характерлейтуғын ионларболып есапланады [44].



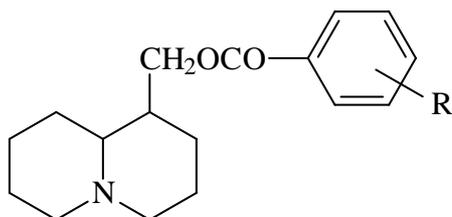
Ш.М.Ғафурова соңынан еки хәм үш – алмасылған бензой хәм феноксиуксус кислоталарының тийкарында лупининнің курамалы эфирлеринің, бир қатарын синтезледи [8,45]. Бул бирикпелердің синтези төмендеги схема бойынша иске асырылады:



Лупининнің кислота хлорангидридлери менен реакциясы хлорлы водородтың акцепторы – триэтиламин қатнасында өткериледи. Алынған бирикпелердің, физика-химиялық константалары б-кестеде көрсетилген.

Бирикпелердің (13–19) ИК – спектрлерінде $\text{C}=\text{N}$ - группасының деформациялық тербелістерін характерлейтуғын интенсив жутылыуы сызығы $780 - 720 \text{ см}^{-1}$ боластында бензол сақыйнасының $\text{C}=\text{C}$ – $\text{C}-\text{H}$ – байланыстарын валенттик тербелістердің интенсив жутылыуы сызығы

6-кесте



№	T балқ. $^{\circ}\text{C}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$	R_f	ШЫҒЫМ %	T балқ. $^{\circ}\text{C}$ хлоргидрат
14	79 – 81	- 10.0	- 0.64	90	161 – 163
15	87 – 88	- 16.8	0.92	80	60 – 63 / гигр. /
16	215 – 216 / 1,5	- 14,4	-	73	200 – 201
17	78 – 79	- 1,12	0.87	90	187 – 188
18	200 – 202 / 10	-	0.88	76	167 – 168
19	-	-	0.95	54	263 – 254
20	Май	- 12.7	0.76	90	Гигр.
21	Май	- 4,8	0.86	92	Гигр.
22	Май	- 9.0	0.87	75	166 – 168

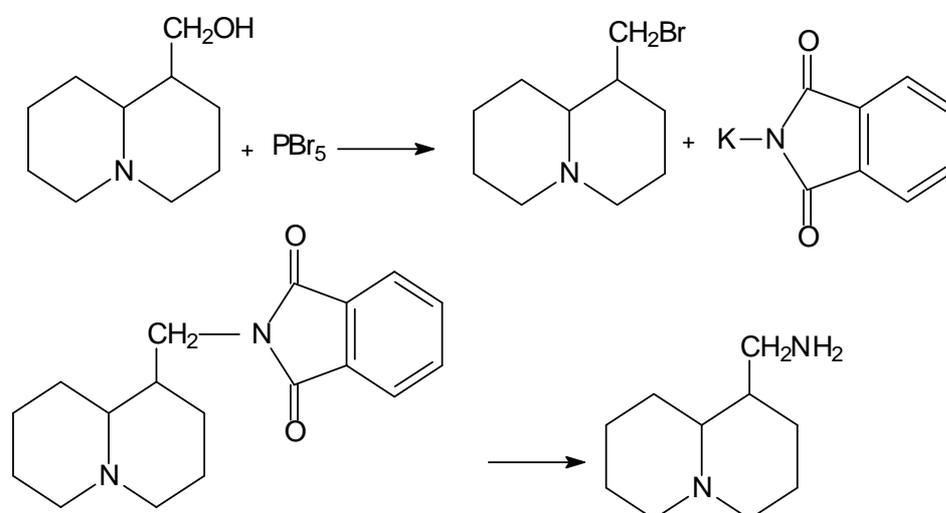
$1620 - 1600 \text{ см}^{-1}$ областында қатнасады. Сондай-ақ синтезленген бирикпелердің (13–15), (17–18) спектрлерінде $\text{C}-\text{Cl}$ группасының валенттик тербелісінің жутылыуы сызықтары $650 - 690 \text{ см}^{-1}$ областында карбонил группасынан жутылыуы сызықтары $1800 - 1700 \text{ см}^{-1}$ областында көрінеді. Трансхинолизидин системасының жутылыуы сызықтары $2800 - 2650 \text{ см}^{-1}$ областында сәулеленеді.

Бирикпелердің (13–21) УФ – спектрлерінде $\lambda_{\text{max}} = 220 - 248 \text{ нм}$ де фенил хромоформның жутылыуы сызығы сәулеленеді.

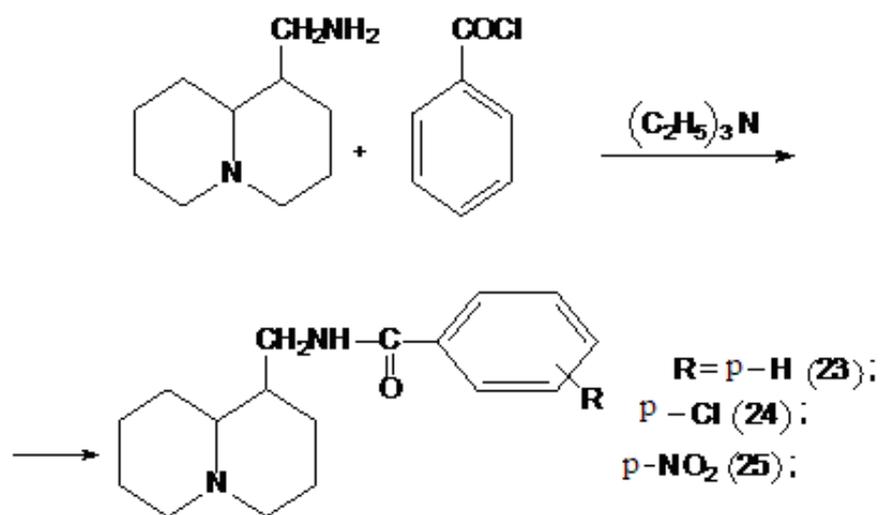
Алынған бирикпелердің ПМР – спектрлерінде ароматикалық протонлардың (A – R) сигналлары 6.8 – 8.7 м.д. областында лупининнің O –

CH₃ (2H) группасының протонларының сигналлары 4.1 – 4.9 м.д. областында, лупининнің феноксиуксус эфиринің – С – CH₂ – О группасының протонларының сигналлары 4.5 – 4.8 м.д. областында белгиленеди.

Анестетик молекуладағы кислород көпіршесін азот атомына алмастырғандағы тәсирін үйреніу үшін аминолупинин бір қатар алмасылған бензоил эфирлери синтезленеди [6]. Аминолупининнің синтези төмендегіше іске асырылады: лупининге PBr₃ - тәсир еттирип бромлупинин алынды. Оған калий фталамидин тәсир еттирип аминолупинанфталад алынды, соңғысын гидролизге уныратып аминолупинин алынды:

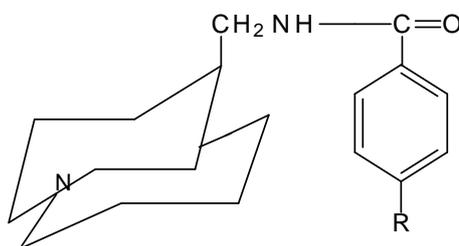


Аминолупининге айырым алмасқан бензой кислотасы хлорангидридлерин HCl акцепторының қатнасында тәсир еттирип сәйкес N-бензоиламидолупининлер төмендегі схема бойынша алынды:



Синтезленген бирикпелердин физика-химиялық константалары 7-кестеде көрсетілген:

7-кесте



№	R	T балқыу, C ⁰		R _f	ШЫҒЫМ, %
23	H	134 – 135	- 47	0.68	51
24	Cl	161 – 164	- 44	0.72	58
25	NO ₂	129 – 141	- 40	0.70	43

N-бензоиламидолупининлердин спектрлерде $-CO -O -$ группасының жутылыу сызықлары 1730 см^{-1} – $CO NH$ -группасының жутылыу сызықлары 1640 см^{-1} областында сәулеленеди.

Жаңадан алынған лупининнің тууындылары яғный орто-, мета-, ди алмасылған бензоиллупининлердин хәм лупининнің феноксиуксус эфирлеринің хлоргидратлары анестетиклер сыпатында сынап көрилди. Бул бирикпелер бир-биринен ароматикалық сақыйнасындағы функционал

группаның жайласыуы хәм муғдары, сондай-ақ қаптал шынжырдағы курамалы эфир ямаса амид группасының қатнасы менен парқланады.

Алынған бирикпелердің анестетик активлиги анестезияның төмендеги түрлерінде: бет жүздеги, өткеріуши, инфильтрациялық түрлерінде баҳаланады. Анестетикалық активлик болса белгили препаратлар новокаин хәм дикаин менен салыстырып үйренілди. Сондай-ақ бирикпелердің зәхәрлиги де үйренілди [8].

II-БАП. НӘТИЙЖЕЛЕР ХӘМ ОЛАРДЫ ДОДАЛАҰ

Тәбiiйғый өсимликлерден ажыратылып алынатуғын бирикпелердиң молекуласын модификациялаудан жаңа бирикпелерди синтезлеу бойынша изертлеулер алып барыу, улыума машкала болып есапланған синтетик усыл менен алынған медициналық препаратларды қолланыудан шетлетиу машқалаларын шешиудиң әхмийетли тарауларының бири болып табылады. Бундай изертлеулерди жүргизиу практикалық жақтан жүдә қызық хәм тәбiiйғый бирикпелер тийкарында жаңа препаратлардың жүзеге келиуине алып келеди. Бундай бирикпелерди табыуда тәбiiйғый бирикпелердиң бир класы болған алкалоидлар айрықша орын тутады. Хәзирге шекем белгили болған көплеген жоқары эффектли белгили препаратлар усы алкалоидлардың тууындылары болып табылады.

Тәбiiйғый биологиялық затлардың структурасын өзгертиу менен олардын активлигин үйрениу, бирикпелердиң кәсийетлери менен дүзислиси арасындағы өз-ара байланыслылықты аныклау ямаса түсиниу изертлениуи зәрүр машқалалардың бири болып есапланады.

Сонлықтан тәбiiйғый бирикпелерди модификациялау бойынша изертлеулер алып барыу улыума машкаланы шешиудиң әхмийетли тарауларының бири болып табылады.

Жоқарыдағы келтирилген әдебий мағлуматларда лупинин алкалоидының тууындылары жаңа физиологиялық актив затларды, сонын ишинде жаңа анестетик препаратларды алыуда тийкарғы шийки зат екенлигин көрсетеди.

Орта Азияда, сонын ишинде Қарақалпақстан Республикасы аймақларында өсетуғын *Anabasis aphylla* (жергиликли атамасы - ийт сийгек) өсимлигинен ажыратып алынған лупинин алкалоиды - оның жаңа тууындыларының синтезлениуине хәм олардың ишинен жаңа физиологиялық активликке ийе болған жоқары эффектли препаратлардың жүзеге келиуине алып келди.

Изертлеулерди дауам етип, биз лупинин алкалоидының тууындысы болған аминолупинин тийкарында лупининниң амид байланысына ийе

тууындыларын синтезлеуді, синтездің жаңа усулларын іслеп шығууды хәм алынған бирикпелердің физиологиялық активликлерин үйрениуді жумыстың мақсети етип алдық. Биз упининнің о-аминобензоил-, N-ацетил-о-аминобензоил-, N-бензоил-о-аминобензоил-, N-ацетил-м-аминобензоил-, N,N-диметил-м-аминобензоилэфирлеринің синтезин әмелге асырдық, алынған бирикпенің физикалық-химиялық көрсеткишлерин үйрендик хәм бирикпенің физиологиялық активлигин үйрениуі үшін, оның сууда еригиш дузларын - о-аминобензой-, N-ацетил-о-аминобензой-, N-бензоил-о-аминобензой-, N-ацетил-м-аминобензой-, N,N-диметил-м-аминобензой кислоталарының аминолупининли эфирлеринің хлогидратларын синтез кылдық. Бул бирикпелерди синтезлеудің жаңа усулларын іслеп шықтық хәм реакциялардың оптимал шәриятларын таптық.

II.1. Дәслікки шийки затлардың синтези

II.1.1. Аминолупининнің синтези

Лупинин алкалоидының тийкарында жаңа физиологиялық актив бирикпелерди синтезлеуі үшін зәрүр болған тийкарғы шийки затлардың бири – аминолупинин болып табылады.

Әдебиятларда тәбийғый бирикпелерди NH-байланысы арқалы модификациялаудан алынған көп ғана бирикпелердің хәр қыйлы физиологиялық активликлерге ийе екенликери көрсетилген. Сонлықтан лупинин алкалоиды молекуласындағы бирлемши спиртлик группаны аминогруппаға алмастырып, аминолупининди алыу хәм аминолупинин тийкарында жаңа жоқары эффектли препаратларды синтезлеуі теориялық хәм практикалық жақтан үлкен әхмийетке ийе.

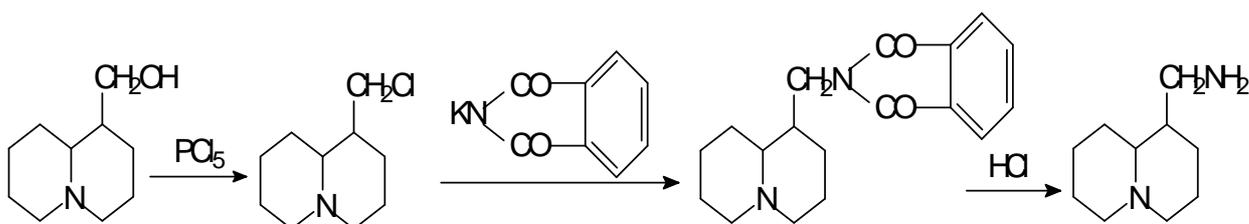
Әдебиятларда бирикпелерге аминогруппаны металлардың амидлери, аммоний карбонаты хәм аммиактың суулы еритпелери менен енгизиуі усуллары келтирилген [46-48]. Лупинин алкалоидына аминогруппаны киргизиуі үшін дәслеп оны галогенлеп –хлорлупининди, соң усы хлорлупининдеги хлор атомын хәр қыйлы аминлеуіши реагентлер (литий

амид, аммоний карбонаты, аммиактың 25% ли еритпеси) менен тәсирлестіріп, аминогруппаға алмастырыу реакциялары үйренілген.

Реагентлердің хәр қыйлы молярлық қатнастарында, хәр қыйлы реакция ұақтында, хәр қыйлы температураларда хәм хәр қыйлы ериткишлерде хлорлупининди аминлеудің жоқарыдағы усыллары қолланылған. Жоқарыдағы усыллардың барлығында да аминолупининнің шығымы жүда аз болып, қанаатландырарлы дәрежеде болмаған.

Әдебиятларда бирлемши аминлерди алыуда Габриэл усылы кеңнен қолланылатуғынлы айтылған. Бунда бирлемши бирикпелер N-алкилфталимидлерди дүзиуши – калий фталимиди хәм N-алкилфталимидлер болады. [49].

Лупинин молекуласындағы ОН-группаны дәслеп Cl атомына алмастырып - хлорлупинин, соң оған калий фталимидин тәсир еттиріп N-лупинилфталимид синтезленди. Соң синтезленген N-лупинилфталимид гидролизлеуден аминолупинин алынады. Реакция төмендеги схема бойынша барады:



Лупинин. Аминолупининнің синтезин әмелге асыруу үшін дәслеп техникалық лупинин гексаннан қайта кристалланып тазаланды. Соң усы лупининдеги гидроксил группаны галогенге орын алмастырыу максетинде, оған PCl₅ тәсир еттирилип хлорлупинин синтезленди. Реакцияны әмелге асыруу үшін бес хлорлы фосфордың (PCl₅) кристалларын бензолда суспензияладық. Соң суспензияға бензолда еритілген лупининди тамшылатқыш воронка жәрдемінде қосып, пайда болған араласпа

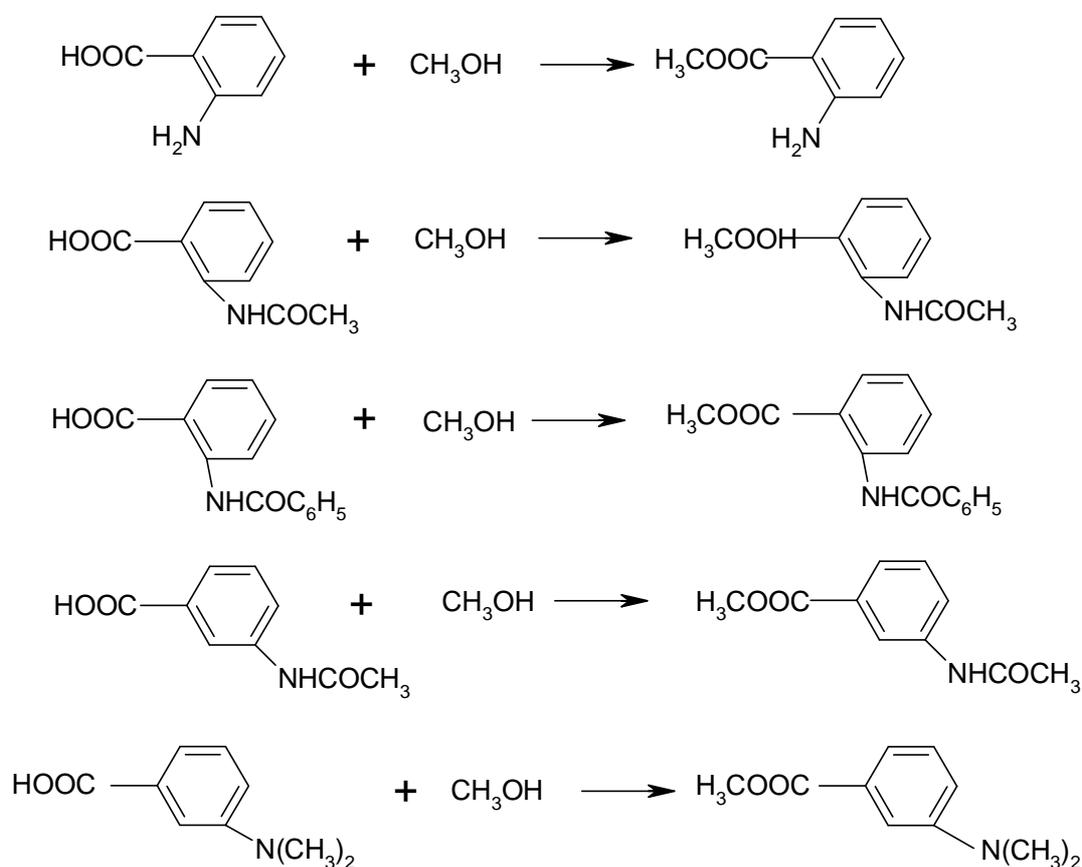
қыздырылады. Буннан соң араласпа орталық силтилик боламан дегенше NaOH еритпеси менен силтиленеди. Алынған өнім бензол менен экстракцияланады хәм қурғатылады, соң ериткиш айдалады. Бунда лупинин-сары реңдеги май тәризли зат түрінде пайда болады [6.50].

N-лупинилфталимид. Алынған хлорлупининге Габрэйил усылы бойынша калий фталимидин тәсир еттирип, Лупинин алкалоидының туўындысы – N-лупинилфталимидтиң синтези әмелге асырылды. Буның ушын диметилформамидте суспензияланған калий фталимидке араластыра хәм қыздыра отырып хлорлупинин қостық хәм 130-140⁰С температурада қыздырдық. Араласпа суўығаннан соң оған муздай суў қосып араластырдық. Бунда N-лупинилфталимидтиң ашық-қоңыр реңли кристаллары шөкпеге түседи. Алынған өнімди бензолдан қайта кристаллап, соң қурғаттық[48].

Аминолупинин. Аминолупининнің синтезин әмелге асырыў ушын N-лупинилфталимидти HCl менен гидролизледик. Буның ушын араласпа 8 саат даўамында қыздырылды. Соң араласпаны бөлме температурасына шекем суўытып, NaOH еритпеси менен силтиленди хәм экстракцияланды. Соң ериткиш айдалып ашық қоңыр май тәризли аминолупинин алынды [47].

II.1.2. Бензой кислотасының метил эфирлериниң синтези

Буннан соң аминолупинин молекуласын модификациялаў ушын зәрүр шийки затлардан о-аминобензой-, N-ацетил-о-аминобензой-, N-бензоил-о-аминобензой-, N-ацетил-м-аминобензой-, N,N-диметил-м-аминобензой кислоталарының метил эфирлери төмендеги схемалар бойынша әмелге асырылды:



o-Аминобензой кислотасының метил эфирин синтезлеу үшін. хлоркальцийли трубка хәм қайтымлы сууытқыш пенен үскенеленген колбаға орто-аминобензой кислотасы, абсолют метил эфири хәм концентрленген сульфат кислотасынан салынды. Реакциялық араласпаны суу банясында 12 саат дауамында қыздырдық. Соң метанолды айдап, қалған еле ыссы массаға 10% ли натрий карбонаты еритпесинен хәлсиз силтилик орталық пайда боламан дегенше қостық. Буннан соң колбадағы шөкпе ериймен дегенше суу қосылды. Алынған реакциялық араласпа толуол менен экстракцияланды хәм суусыз Na₂SO₄ үстинде курғатылды. Соң толуол суу насосы жәрдеминде вакуум астында айдап алынды. Синтезленген өнімнің шығымы 80,1% ал Т.қайн. 170-172 °C/14 мм. сын. бағ. болды.

N-ацетил-*o*-аминобензой кислотасының метил эфирин синтезлеу төмендеги усыл менен алып барылды. Колбаға концентрленген сульфат кислотасы, пара-аминобензой кислотасы хәм метил спиртин салып, реакциялық араласпа музлы суу менен сууытылды. Соң араласпа сууық суу

салынған басқа ыдысқа құйылды хәм 10 % ли натрий гидроксиди менен силтиленди. Алынған өним этил эфири менен экстракцияланды хәм күйдирилген натрий сульфаты кристаллары салынып құрғатылды. Соң ериткиш айдалып, нәтийжеде – 83,2% шығым менен, қайнау температурасы. 164-166 °С. болған.аромат ийиске ийе, ашық-сары реңли суйықлық алынды.

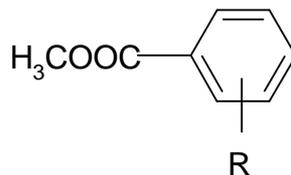
N,N-диметил–m-аминобензой кислотасының метил эфирин синтезлеу үшін реакцияға керекли компонентлер қосылғаннан кейин колбаға қайтымлы суұйтқыш орналастырып, араласпаны 10-12 саат дауамында суў баясында қыздырдық. Соң ыссы араласпаны муздай суўға араластырғанымызда реакция өними шөкпеге түсе баслады. Соң араласпаны натрий карбонатының 10% ли еритпеси менен орталықтың рН көрсеткиши 3-4 болғанға шекем силтиледик. Кейин реакциялық массаны толуол менен ажыратыушы воронка жәрдемінде 3-4 мәрте экстракцияладық. Өнимнің толуолдағы еритпесин күйдирилген натрий сульфаты менен құрғаттық . Соң кристалларды филтрлеп алып, еритпендеги толуолды айдау ұсылы менен ажыратып алдық. Қалдық ашық-сары реңли кристаллар болды. Соң ол бензолдан қайта кристалланып тазаланды. Өнимнің шығымы 81 %, балқыу температурасы - 65-66 ° С.

Қалған алмасылған бензой кислоталарының метил эфирлери де жоқарыдағы ұсылларға ұқсаған ұсыллар менен синтезленди. Олар хәққинда мағлумат магистрлик диссертацияның III-бабында толық жазылған.

Реакциялардың оптимал шәриятларын табыу үшін реагентлердин хәр қыйлы молярлық қатнастарында, реакция ұақтында, температураларда хәм хәр қыйлы ериткишлерди пайдаланып, соңғы өнимлердин шығымын арттырыу үшін қатар тәжирийбелер өткердик. Нәтийжеде жоқарыдағы ұсылларға тоқтадық.

Синтезленген бирикпелердин физикалық хәм химиялық қәсийетлери үйренилди. Булар хәққинда мағлуматлар 8 - кестеде келтирилген

Айырым алмасынған аминобензой кислоталарының метил эфирлерінің физика-химиялық константалары

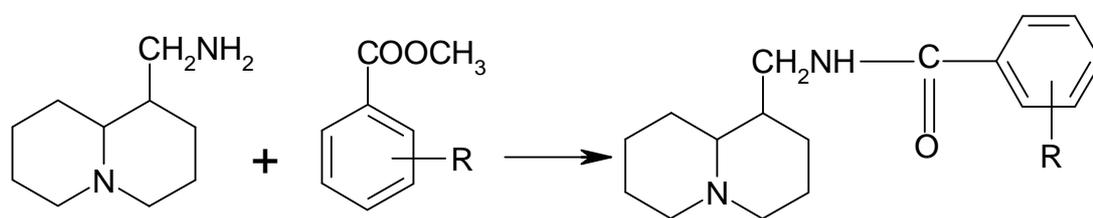


	R	T _{қайнау} , °C	ШЫҒЫМ, %	еріушеңлиги
1	o-NH ₂	170-172/14	80,1	Этанол, метанол, хлороформ, бензол
2	o-NHCOCH ₃ -	164-166/14	83,2	- // -
3	o-NHCOC ₆ H ₅	135-137/14	85,9	- // -
4	m-NHCOCH ₃	203-205/14	87,3	- // -
5	m-N(CH ₃) ₂	65-66	81,0	- // -

Синтезлеп алынған алмасылған аминобензой кислоталарының метил эфирлері этанолда, ацетонда, хлороформда хәм бензолда жақсы ерийді. Бизге белгили әдебиятларда бул бирикпелер ҳаққында мағлұматлар жоқ.

II.2. Аминолупининиң -аминобензоил эфирлериниң синтези

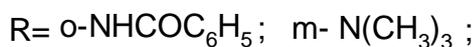
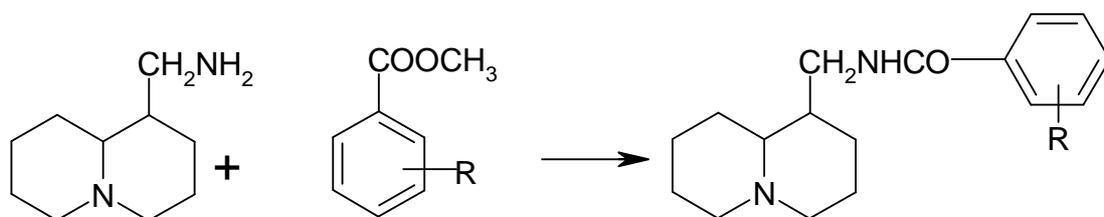
Аминолупининиң орто- аминобензоил-, N-ацетил-орто-аминобензоил-, N-ацетил-мета-аминобензоил эфирлерин аминолупининге сәйкес орто-аминобензой N-ацетил-орто-аминобензой, N-ацетил-мета-аминобензой кислоталарының метил эфирлері тәсир еттирип этерификациялау жолы менен алынды. Реакцияны өңкеріу үшін натрий катализатор сыпатында таңлап алынды, ал ериткиш ретинде хлорбензол қолланылды. Реакция төмендеги схема бойынша әмелге асырылды:



Синтезди әмелге асырыу үшін дәслеп орто-аминобензой кислотасының метил эфири хлорбензолда еритилип оған аминолупинин хәм металл натрийдің қырындыларынан қосылды. Соң реакциялық араласпаны басымды әсте азайтыу менен суу насосы жәрдемінде қыздырдық. Бунда дәслеп реакция нәтийжесінде пайда болып атырған метанол, соң ериткиш сыпатында қолланылған хлорбензол айдалады. Соң айдап алынған метанол менен хлорбензолдың араласпасы қайтадан рекция жүрип атырған колбаға куйылып, қыздырыу дауам еттириледі. Нәтийжеде ериткишлердің араласпасы қайтадан айдалып алынады хәм бул операция 8-10 мәрте қайталанады. Буннан соң қалған қалдыққа суу куйылып, орталық рН 3-4 болғанға шекем қышқылланады. Кейин соңғы өнімди еритпеге өткерип, соң ажыратып алыу үшін еритпе 20 % ли натрий гидроксид еритпеси менен рН 9-10 болғанға шекем силтиленди. Реакциялық массаны хлорлы метилен менен экстракцияладық. Экстракттағы аминолупинин қалдығын жоқ етиу үшін, оны 5 % ли бор кислотасы еритпеси менен қайта иследик. Соң экстракт күйдирилген натрий сульфаты кристаллары жәрдемінде курғатылды хәм жуқа қабатлы хроматография усылы менен анализленди (система хлороформ:этанол 2:1). Хроматографиялық пластинкада бир неше дақлардың бар екенлиги анықланды. Орто-Аминобензой кислотасының аминолупинин эфирин қосымша өнімлерден тазалауды колонкалы хроматография усылы жәрдемінде әмелге асырдық (силикагель L 100/250, элюент хлороформ:этанол 2:1). Ериткиш айдалғаннан соңғы қалдық ашық-сары реңли кристаллар болды. Өнімнің шығымы 79,2 %, балқыу температурасы 217-219 °С болды.

N-ацетил-орто-аминобензой хэм N-ацетил-мета-аминобензой кислоталарының аминолупинин эфирлери де жоқарыдағы усыл менен синтезленди.

N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфирин синтезлеў ушын аминолупининди бензолда ериттик хэм оған N-бензоил-о-аминобензой кислотасының метил эфирин қосып қыздырдық. Реакция төмендеги схема бойынша әмелге асырылды:

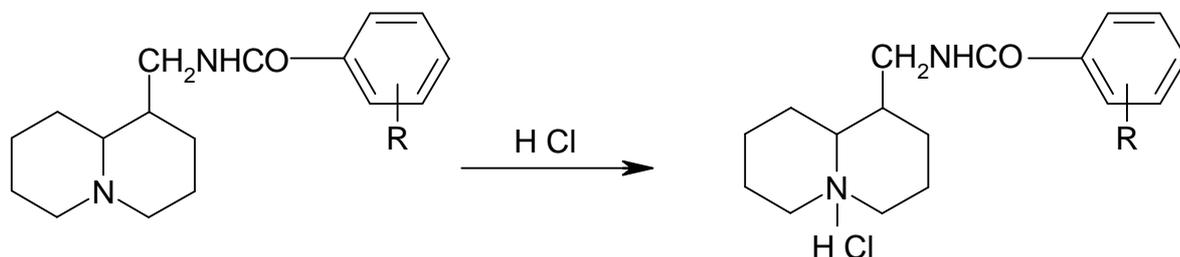


Алынған реакциялық араласпаны натрий гидроксидиниң 20% ли еритпеси менен рН көрсеткиши 9-10 болғанға шекем силтиледик. Соң оны хлорлы метилен менен экстракциялап, экстрактты жуқа қабатлы хроматография усылы менен анализледик. Анализ нәтийжелери реакция өниминде аминолупинин қалдығының бар екенлигин көрсетти. Соңғы өнимди аминолупининнен тазалаў ушын колонкалы хроматография усылын қолландық. Реакция өними N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфирин ашық-сары реңли май тәризли зат болды [51].

N,N-диметил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфириниң синтези де жоқарыдағы усыл менен әмелге асырылды.

Хәр қайсы синтезди әмелге асырыў ушын индивидуал реакция шәриятлары ислеп шығылды. Хәр бир реакция ушын реакция өниминиң муғдарын арттырыў, реакцияны өткерий жағдайын әпиўайыластырыў хэм қолайластырыў, реакцияға керек реагентлерди үнемлеў, өзине түсер бақаларын х.т.б. есапқа алған ҳалда жеке әмеллер ислеп шығылды.

Синтезленген бирикпениң суўда еригиш хлоргидраты усы бирикпениң ацетондағы еритпесине газ ҳалындағы қурғақ дуз кислотасын тәсир етиў арқалы төмендеги схема бойынша алынды.



Синтезленген бирикпелердің барлық физикалық хәм химиялық көрсеткішлери үйренілди. Булар ҳаққындағы мағлұмат 9-кестеде келтирилген.

Реакция нәтийжесинде алынған ортоаминобензой кислотасының аминолупинин эфери хлоргидраты 83-85⁰С та балқыйтуғын ақ кристалл түриндеги зат болды. Ал, қалған аминобензой кислоталарының аминолупинин эфирлерининң хлоргидратлары болса ҳаўа тәсиринде гигроскоп затқа айланатуғын бирикпелер болды.

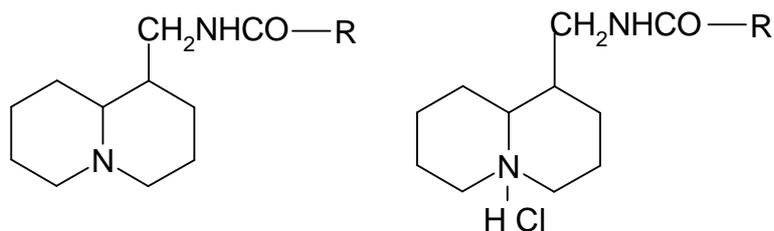
Алынған аминобензоиламидолупининлердің структуралары ПМР-, ИК-спектрлер жәрдеминде тастыйқланды. Бул бирикпелердің ПМР-спектрлери 3,7-3,8 м.д. областында $\text{CH}_2\text{-N-}$ фрагментинин сигналларын көрсетеди. Изертленип атырған бирикпелердің ароматикалық сахыйнасының протонларының сигналлары (4H) 7,0-7,8 м.д. областында жайласқан.. Бирикпелердің спектрлеринде метилен группаларының протонлары (3H) 2,29 м.д. областында, Хинолизидин системасына тийисли протонлардың сигналлары (14H) 1,1-2.2 м.д. областында сәўлеленген.

Бирикпелердің ИК-спектрлеринде C=O группасының деформациялық тербелислерин характерлейтуғын интенсив жутылыў сызығы 1780-1720 cm^{-1} областында, бензол сахыйнасының C=C байланысларының валентлилик тербелислерининң интенсив жутылыў сызығы 1620-1600 cm^{-1} областында сәўлеленген. Транс-хинолизидин системасының жутылыў сызықлары 2800-2650 cm^{-1} областында сәўлеленеди.

Алынған барлық спектр маглуматлары синтезлеген аминолупининнің аминобензоил эфирлерінің структураларының дұрыслығын тастыйқлайды.

9-кесте

Аминолупининнің аминобензоил эфирлерінің хәм олардың хлоргидратларының физикалық хәм химиялық көрсеткішлері



N	R	ШЫҒЫМ ,%	T _{балк.} , °C	R _f	Брутто формула	Хоргидрат T _{балк.} , °C
1		79,2	217-219	0,84	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O	83-85
2		74,4	май	0,76 -	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₂	гигроскоп
		88,6	май	0,62	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂	гигроскоп
		77,5	май	0,75	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₂	гигроскоп
		79,6	май	0,67	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O	гигроскоп

I.3.1. Бирикпелерди ЖҚХ усылы менен анализлеу

Бирикпелерди жуқа қабатлы хроматография (ЖҚХ) усылы менен анализлеудің тезлиги көп жағдайларда үлкен әхмийетке ийе. Атап айтқанда, 30-60 минут аралығында бирикпелерди ажыратып алыуға хәм индентификациялауға болатуғынлығы себепли бул усыл химияның көпшилик тарауларында кеңнен қолланылады.

ЖҚХ усылының ислеу тәртиби жүдә қолайлы хәм бирикпелерди анализ қылыу үшін 10-15 минут ғана уақыт сарпланады. КСК маркалы силикагель жабыстырылған пластинка ямаса "Силуфол" пластинкасының "старт" сызығына капилляр түтикше ямаса арнаулы тамызғыш жәрдемінде реакция өнимлери хәм «гууа» яғный ажыратып алынған таза бирикпелердің еритпесинен бир-биринен 2 см аралықта 0,1 мл ден тамызылады. Дақлар курғағаннан соң пластинка алдын ала таярланған ериткишлер системасы бар хроматографиялық камераға жайластырылады. Хроматография қылыу уақыты өткеннен соң пластинка камерадан алынады, курғатылады хәм оған айқынлаушы бирикпелер менен қайта исленеди. Нәтийжеде синтез қылынған бирикпелер хәм «гууа» ретінде алынған бирикпелер реңли дақлар жағдайында көринеди. Дақлардың R_f шамалары есапланады. Соң алынған нәтийжелерди хәм R_f шамаларын салыстырып көрип, реакция өнимин араласпалардан тазалау үшін колонкалы хроматография усылын пайдаланып бирикпени таза түрінде ажыратып алыуға болады.

Жуқа қабатлы хроматография усылы менен синтезленген бирикпелерди максимал тазалықта алыу үшін:

1) ериткишлердің хәр қыйлы системаларын, пластинка ретінде Silufol-254 маркасындағы пластинкаларды пайдаланып R_f шамасын анықлауды:

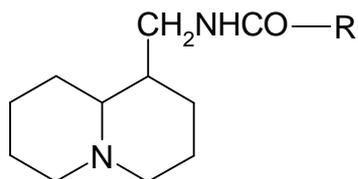
2) алынған нәтийжелерге колонкалы хроматография усылы жәрдемінде синтезленген бирикпелерди тазалауды мақсет етип жумыс алып бардық. Буның үшін дәслеп жумысты ериткишлерди тазалаудан басладық. Бунда системалардағы ериткишлердің қатнастары төмендегише болды:

- ацетон-тетрахлорметан-дихлорметан (1:1:1)
- ацетон-тетрахлорметан (1:1)
- ацетон-дихлорметан (1:1)
- хлороформ-этанол (2:1)

Буннан кейин 6x3 см өлшемдеги таярланған пластинкаларға синтезленген бирикпелердің хәм реакцияны әмелге асырыў ушын дәслепки бирикпелердің бири аминолупининнің, ацетондағы еритпелерин тамызып, ериткишлердің хәр қыйлы системалары салынған ыдысқа қыя етип қойып, пластинка бети бойлап ериткишлердің жоқарыға яғный финишке жетиўин күттик, хәм пластинкаларды ыдыстан алып қурғаттық. Кейин пайда болған дақларды айқынлаў ушын пластинкаларды иодтың кристаллары салынған камераға 1-2 минут қойдық. Алынған дақларға анализ жасап бирикпениң таза ямас таза емес екенлигин, R_f шамаларының мәнислерин хәр қыйлы системаларда тексерип көрип, максимал мәнистеги R_f шамасына ийе болыўға хәрекет еттик. Алынған нәтийжелердің жуўмақлары 10- кестеде көрсетилген [52].

Кестеден көринип турғанындай жоқары мәнистеги R_f көрсеткишлерине система ретинде ериткишлерден хлороформ-этанолды 2:1 қатнаста алғанда ерисилди. Алынған нәтийжелер тийкарында элюент ретинде хлороформ-этанолды (2:1), адсорбент ретинде L 100/250 силикагелди хәм Al_2O_3 (40/250) пайдаланып, колонкалы хроматография усылы менен синтезленген бирикпелерди 99,5% тазалықта ажыратып алыўға еристик.

**Аминолупининнің айырым аминобензоил эфирлеринің
ериткішлердің хәр қыйлы системаларында хроматографиялық
анализлеу**



№	R	R _f Ац: CCl ₄ :CH ₂ Cl ₂ 1:1:1	R _f Ац: CCl ₄ 1:1	R _f Ац: CH ₂ Cl ₂ 1:1	R _f Хлороформ: этанол 2:1
1		0,44	0,37	0,48	0,84
2		0,26 -	0,37 -	0,35 -	0,76 -
		0,28	0,38	0,47	0,62
		0,16	0,27	0,35	0,75
		0,37	0,31	0,28	0,67

III-БӨЛИМ. ТӘЖИРИЙБЕ БӨЛИМИ

Алынған бирикпелердің структураларын анықлау үшін Spekord 75 IR (ИК – спектр), Varian (ПМР- спектр) хәм МХ-32 (Масс- спектр) әсбаптарынан пайдаланылды.

Синтезленеген бирикпелерди тазалау үшін колонкалы хроматография усылы қолланылды. Бунда L 100/250 силикагели хәм активлик дәрежеси II болған алюминий оксиди (Al_2O_3) пайдаланылды.

Элюентлер ретинде абсолютленген бензол, эфир, этил спирти, хлорлы метилен, хлороформ, торт хлорлы углеродлар хәм төмендеги системалар қолланылды:

хлороформ : этанол 2:1 (А системасы)

бензол: хлороформ:этанол: 18:15:1 (В системасы)

бензол: эфир: этанол 10:5:2 (В системасы)

Синтез қылынған бирикпелердің жеке өзгешеликлерин жуқа қабатлы хроматография усылы менен Sylupol UV – 254 хәм Al_2O_3 пластинкаларында тексерилди.

III. 1. Тәжірийбеде пайдаланылған ериткишлерди тазалау хәм абсолютлеу

Этанол. Сыйымлылығы 1м колбаға 0.5 л этил спиртин салып оған 110 – 125 г күйдирилген кальций оксид қосылды хәм араласпа суу банясында қайтымлы сууытқыш жәрдемінде 6-8 саат дауамында қайнатылды. Соң араласпаны сууытқышта хлоркальцийли түтикшени жауып бир күнге қалдырылды кейин қайтымлы сууытқышлы дефлегматор қадимги сууытқышқа алмастырылып спирти айдап алынды, бунда дәслепки 15-20 мин. дистиллят төгип тасланады хәм қалғанлары жыйнап алынады.

Алынған спирттен 35-50 мл хлоркальцийли түтикше орналастырылған кери сууытқышлы колбаға қуйып, оған 2,5 г магний порошогин 0,5 г иод салып колбаны магний этилатқа өткенинше хәм еритпениң реңи жоғалғанға шекем қыздырылды. Буннан соң колбаға қалған абсолют спиртни салып,

араласпаны 30 мин. дауамында қайнатылды. Соң колба сууытылып, аллонж бенен үскенеленген сууытқыш жәрдеминде айдап алынды. Алынған этил спиртинің қайгнау температурасы $78,16^{\circ}\text{C}$, ал тазалығы 99,95% болды.

Метил спирти. Метил спирти этил спиртинен парық қылып, суу менен азеотроп араласпа пайда етпейди хәм сонлықтан оны фракциялық қайта айдау менен тазалауға болады. Сондай-ақ оны этил спирти сыяқлы жоқрыдағы көрсетилген усуллардың хәммеси менен де тазалауға болады. Синтетикалық метанолды оның қурамындағы ацетоннан тазалау үшін оған фурфорол хәм силти қосылады. Қайтымлы сууытқыш пенен үскенеленген колбаға 0,5 г метанол салынып, оған 0,25 мл таза айдалған фурфорол хәм 60мл натрий гидроксийдинің 10% ли еритпеси қосылып, араласпа 10-12 саат дауамында қайнатылды. Буннан соң метил спирти дефлегматор менен қайта айдалды, бунд дәслепки 15-20 мл өзінде альдегид қалдықлары бар дистиллят алыа тасланады. Метанолдың қайнау температурасы $64,7^{\circ}\text{C}$

Хлороформ. Хлороформды оның қурамында болатуғын 1% этанолдан тазартыу үшін 5-6 бөлек суу менен қайта-қайта шайқатылады. Тазалаудың конц.күкирт кислотасы (хлороформ көлеминен 5%муғдарда) менен кислота реңсиз болғанға шекем жууылады хәм соң кислотаны суу менен жууып, ериткишти суу бөлегинен бөлиуши шаршар арқалы ажыратып алынды. Ериткиш пенен қурғатылды хәм фосфор (V) оксиди үстинен қайта айдалады. Хлороформның қайнау температурасы $61,3^{\circ}\text{C}$.

Бензол. Техникалық бензолды бирнеше мәрте 20-30 минут дауамында конц. Күкирт кислотасы менен косып шайқалады. Соң ол бөлиуши шаршарда кислоталық қабат ажыратып алынады. Бул кислоталық реңсизленгенде ямаса ақшыл-сары рең бергенге шекем қайталады. Тазалап алынған бензол бирнеше мәрте суу 10% линарий гидроксиди еритпеси соңынан және суу менен жууылып, еритпе суусыз кальций хлориди менен қурғатылды. хәм айдалды, соң $80-81^{\circ}\text{C}$ да қайнайтуғын фракция жыйналып алынады.

Углерод тетрахлориди. Углерод тетрахлоридин тазалау үшін механикалық араластырғыш хәм сууытқыш пенен үскенеленген колбаға

оннан 0,5 л салынады хәм 57 г калий гидроксидиниң 100 мл суўдағы, 100 мл этанолдағы еритпеси қосылады. Араласпа 50-60° С температурада 30 минут ушлап турылады. Соң силтилик қабат ажыратып алынып төрт хлорлы углерод суў меен жуўылады хәм силтиниң суўлы спиртли еритпеси силтилик тазалаў кайталанылады. Кейин ол суў менен жуўылып конц.күкирт кислотасы менен кислоталық қабат реңсизленемен дегенше жуўылады. Буннан соң ериткиш суў менен жуўылып, суўсыз кальций хлориди менен қурғатылады. Ериткиштиң қайнаў температурасы 76,8°с

III. 2. Дәслепки бирикпелердиң синтези

III. 2.1. Хлорлупинин

Колбаға 250 г (1,2 моль) PCl_5 – ти салып, оған 00 мл бензол қуйып комната температурасында 12 саат қойдык. Соң суспензия пайда болғанға шекем араластырдык. Колбадағы араласпаны араластыра хәм суўта отырып, 1 саат даўамында 128 г (0,75 моль) бензолда ериген лупининди тамшылатқыш воронка жәрдемінде қостық. Кейин алынған араласпаны 60-70°С 6 саат даўамында қыздырдык. Колбаны суўыттық хәм аралспаны 20% ли NaOH еритпеси менен рН 9-10 болғанға шекем силтиледик. Алынған өнимди бензол менен экстракцияладық хәм күйдирилген Na_2SO_4 үстинде қурғаттық, соң ериткишти айдадык. Қалған қалдықты вакуумда қайта айдадык. Өним Сары реңдеги май тәризли зат. Жақтылықта қараяды.

Шығым 109,6 г (77.4%)

Қайнаў 121-124 °С / 14мм. с. баг.

R_f 0,77 (А системасында)

III. 2.2. Калий фталимиди

4,0 г фталимидтиң 80 мл абсолют этил спиртиндеги еритпесине 1,52 г КОН тин 6 мл 75% ли спирттеги еритпесин қуйдык, оны тез суўытып хәм шөкпеге түскен калий фталимидтиң кристалларын фильтрлеп алдык. Фильтраты қыздырып және 4,0 г фталимид хәм 1,52 г КОН тың 6 мл 75% ли

спирттеги еритпесин қостық. Буны және қайтадан суўытып хәм калий фталиминидиниң шөкпеге түскен кристалларын фильрлеп алдық. Калий фталиминидиниң кристалларын ацетоннан қайта кристалл алдық, оны фильрлап алып хаўада қурғаттық шығым 8,4 г (93,3%).

III. 2.3. N–Лупининфталимид

16 мл диметилформаидте суспензияланған 3,7 г (0.2 моль) калий фталимидке араластыра хәм 60-70⁰С қа шекем қыздыра отырып 4,12 г (0,022 моль) хлорлупинин қостық. Реакциялық араласпаны 130-140⁰С температурада 4-6 саат даўамында қыздырдық. Араласпаны суўытқаннан соң оны муздай суў менен араластырдық хәм пайда болған кристалларды фильрлеп алдық. Алынған өнимди бензолдан қайта кристалладық хәм хаўада қурғаттық.

Шығым 5,24г (80,1%)

T.балқыў 162-164 ⁰С

R_f 0,80 (А системасы)

III. 2.4. Аминолупинин

10г (0,03 моль) N–лупининфталимид хәм 300 мл 9% ли дуз кислотасының еритпесин қайтымлы суўытқыш жәрдемінде 8 саат даўамында қыздырдық. Араласпаны комната температурасында шекем суўытып натрий гидроксидиниң 30 % ли еритпеси менен рН 9-10 болғанға шекем силтиледик. Соң араласпаны бензол ямаса эфир менен экстракция қылып, күйдирилген Na₂SO₄ пенен қурғаттық. Ериткишти айдағаннан соң 5,40г (95,5%) ашық-қоңыр май тәризли аминолупинин алдық.

Қайнаў т. 122-124⁰С / (14 мм сын. бағ)

R_f 0,85 (А системасында)

III. 2.5. о-Аминобензой кислотасының метил эфири

Хлоркальцийли трубка хәм қайтымлы суўытқыш пенен үскенеленген сыйымлылығы 50 мл болған колбаға 3,43 г (0,003 моль) орто-аминобензой кислотасын, 12,5 мл абсолют метил эфирин хәм 3,75 мл концентрациялы H_2SO_4 салдық. Реакциялық араласпаны суў банясында 12 саат даўамында қыздырдық. Соң 6,25 мл метанолды айдап, қалған еле ыссы массаға 0% ли Na_2CO_3 еритпесинен хәлсиз силтилик орталық пайда боламан дегенше (рН 3-4) қостық. Буннан соң колбадағы шөкпе ериймен дегенше суў қосылды. Алынған реакциялық араласпа толуол менен экстракцияланды хәм суўсыз Na_2SO_4 үстинде құрғатылды. Соң толуол суў насосы жәрдемінде вакуум астында айдап алынды. Синтезленген өнімнің шығымы 3,02 г (80,1%) болды. Т.қайн. $170^{\circ}C/14$ мм. Сын. Бағ.

III. 2.6. N-ацетил-о-аминобензой кислотасының метил эфири

Хлоркальцийли трубка хәм қайтымлы суўытқыш пенен үскенеленген сыйымлылығы 50 мл болған колбаға 13,4 г N-ацетил-орто-аминобензой кислотасын, 50 мл абсолют метил спиртин хәм 15 мл концентрациялы H_2SO_4 салдық. Реакциялық араласпаны суў банясында 12 саат даўамында қыздырдық. Соң реакциялық массадан метанолды айдап, қалған еле ыссы массаға 10% ли Na_2CO_3 еритпесинен хәлсиз силтилик орталық пайда боламан дегенше (рН 3-4) қостық. Буннан соң колбадағы шөкпе ериймен дегенше суў қосылды. Алынған реакциялық араласпа толуол менен экстракцияланды хәм суўсыз Na_2SO_4 үстинде құрғатылды. Соң толуол суў насосы жәрдемінде вакуум астында айдап алынды. Синтезленген өнімнің шығымы 85,9 % болды. Т.қайн. $135-137^{\circ}C/14$ мм. с.б.

III. 2.7. N-ацетил-м-аминобензой кислотасының метил эфири

Хлоркальцийли трубка хәм қайтымлы суўытқыш пенен үскенеленген сыйымлылығы 50 мл болған колбаға 13,4 г N-ацетил-орто-аминобензой кислотасын, 50 мл абсолют метил спиртин хәм 15 мл концентрациялы H_2SO_4 салдық. Реакциялық араласпаны суў банясында 12 саат даўамында

қыздырдық. Соң реакциялық массадан метанолды айдап, қалған еле ыссы массаға 10% ли Na_2CO_3 еритпесинен хәлсиз силтилик орталық пайда боламан дегенше (рН 3-4) қостық. Буннан соң колбадағы шөкпе ериймен дегенше суў қосылды. Алынған реакциялық араласпа толуол менен экстракцияланды хәм суўсыз Na_2SO_4 үстинде қурғатылды. Соң толуол суў насосы жәрдемінде вакуум астында айдап алынды. Синтезленген өнимнің шығымы 85,9 % болды. Т.қайн. $135-137^{\circ}\text{C}/14$ мм. с.б.

III. 2.8. N,N-димети-м-аминобензой кислотасының метил эфиринің синтези

Хлоркальцийли трубка хәм қайтымлы суўытқыш пенен үскенеленген сыйымлылығы 50 мл болған колбаға 13,4 г N-ацетил-орто-аминобензой кислотасын, 50 мл абсолют метил спиртин хәм 15 мл концентрациялы H_2SO_4 салдық. Реакциялық араласпаны суў банясында 12 саат даўамында қыздырдық. Соң реакциялық массадан метанолды айдап, қалған еле ыссы массаға 10% ли Na_2CO_3 еритпесинен хәлсиз силтилик орталық пайда боламан дегенше (рН 3-4) қостық. Буннан соң колбадағы шөкпе ериймен дегенше суў қосылды. Алынған реакциялық араласпа толуол менен экстракцияланды хәм суўсыз Na_2SO_4 үстинде қурғатылды. Соң толуол суў насосы жәрдемінде вакуум астында айдап алынды. Синтезленген өнимнің шығымы 81,0 % болды. Т.қайн. $65-66^{\circ}\text{C}$,

III.3. Аминолупининнің аминокбензоил эфирлеринің синтези

III.3.1. о-Аминобензой кислотасының аминоклупинин эфири

5,5 г (0,033 моль) аминоклупинин, 80 мл хлорбензолда еритилген 5,44 г (0,033 моль) орто-аминобензой кислотасының метил эфиринің араласпасына 0,08 г (0,0035 моль) металл натрий қостық. Реакциялық араласпаны басымды әсте азайтыў менен суў насосы жәрдемінде қыздырдық. Бунда дәслеп пайда болып атырған метанол, соң хлорбензол айдалады. Соң айдап алынған ериткишлердің араласпалары қайтадан реакция жүрип атырған колбаға қуйылып, қыздырыў даўам еттириледі. Нәтийжеде ериткишлердің

араласпасы қайтадан айдалып алынады хәм бул операция 8-10 мәрте қайталанады. Буннан соң қалған қалдыққа 60 мл суў қуйып, рН 3-4 болғанға шекем қышқылланады, соң 20 % ли NaOH еритпеси менен рН 9-10 болғанға шекем силтиленеди. Реакциялық массаны хлорлы метилен менен экстракцияладық. Экстракттағы аминолупинин қалдығын жоқ етиў ушын, оны 5 % ли бор кислотасы еритпеси менен қайта иследик. Соң экстракт күйдирилген Na₂SO₄ пенен қурағатылды хәм жуқа қабатлы хроматография усылы менен анализленди (система хлороформ:этанол 2:1). Хроматографиялық пластинкада бир неше дақлардың бар екенлиги анықланды. Орто-Аминобензой кислотасының аминолупинин эфирин қосымша өнімлерден тазалаўды колонкалы хроматография усылы жәрдеминде әмелге асырдық (силикагель L 100/250, элюент хлороформ:этанол 2:1). Ериткиш айдалғаннан соңғы қалдық ашық-сары реңли кристаллар болды. Шығым 4,5 г (79,2 %), Т. Балқ. 217-219 °С. Rf 0,84 (система А).

Элементлик анализ нәтийжелери:

Табылғаны, %		Есапланғаны,
С 68,9	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O	С 71,0
Н 8,6		Н 8,7
Н 14,1		Н 14,6

III.3.2. N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупинин эфири

N-ацетил-о-аминобензой кислотасының аминолупинин эфири 7,5 г аминолупинин, 80 мл хлорбензолда еритилген 5,44 г орто-аминобензой кислотасының метил эфириниң араласпасына 0,08 г металл натрий майда қырындылары қосылды. Реакциялық араласпаны басымды әсте азайтып барыў менен суў насосы жәрдеминде қыздырдық. Бунда дәслеп пайда болып атырған метанол, соң хлорбензол айдалады. Соң айдап алынған ериткишлердиң араласпалары қайтадан реакция жүрип атырған колбаға қуйылып, қыздырыў даўам еттириледи. Нәтийжеде ериткишлердиң

араласпасы қайтадан айдалып алынады хәм бул операция 8-10 мәрте қайталанады. Буннан соң қалған қалдыққа 60 мл суў қуйып, рН 3-4 болғанға шекем қышқылланады, соң 20 % ли NaOH еритпеси менен рН 9-10 болғанға шекем силтиленеди. Реакциялық массаны хлорлы метилен менен экстракцияладық. Экстракттағы аминолупинин қалдығын жоқ етиў ушын, оны 5 % ли бор кислотасы еритпеси менен қайта иследик. Соң экстракт күйдирилген Na₂SO₄ пенен құрғатылды хәм жуқа қабатлы хроматография усылы менен анализленди (система хлороформ:этанол 2:1). Хроматографиялық пластинкада бир неше дақлардың бар екенлиги анықланды. N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфири қосымша өнимлерден тазалаўды колонкалы хроматография усылы жәрдемінде әмелге асырдық (силикагель L 100/250, элюент хлороформ:этанол 2:1). Ериткиш айдалғаннан соңғы қалдық ашық-сары реңли май тәризли зат болды. Шығым 5,2 г (88,6 %), T. . R_f 0,62 (система A).

Элементлик анализ нәтийжелери:

Табылғаны,%		Есапланғаны,
C 73,4	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂	C 73,6
H 7,0		H 7,4
N 10,0		N 10,7

III.3.3. N,N-диметил-о-аминобензой кислотасының аминолупини эфири

N,N-диметил-п-аминобензой кислотасының аминолупинин эфири 7,5 г аминолупинин, 80 мл хлорбензолда еритилген 8,4 г N-диметил-п - аминобензой кислотасының метил эфиринің араласпасына 0,08 г металл натрий майда қырындылары қосылды. Реакциялық араласпаны басымды әсте азайтып барыў менен суў сорығышы жәрдемінде қыздырдық. Бунда дәслеп пайда болып атырған метанол, соң хлорбензол айдалады. Соң айдап алынған ериткишлердің араласпалары қайтадан реакция жүрип атырған колбаға қуйылып, қыздырыў даўам еттириледи. Нәтийжеде ериткишлердің араласпасы қайтадан айдалып алынады хәм бул операция 8-10 мәрте

кайталанады. Буннан соң қалған қалдыққа 60 мл суы қуйып, рН 3-4 болғанға шекем қышқылланады, соң 20 % ли NaOH еритпеси менен рН 9-10 болғанға шекем силтиленеди. Реакциялық массаны хлорлы метилен менен экстракцияладық. Экстракттағы аминолупинин қалдығын жоқ етиў ушын, оны 5 % ли бор кислотасы еритпеси менен қайта иследик. Соң экстракт кўйдирилген Na₂SO₄ пенен кўрғатылды хэм жуқа қабатлы хроматография усылы менен анализленди (система хлороформ:этанол 2:1). Хроматографиялық пластинкада бир неше дақлардың бар екенлиги анықланды. N,N-диметил-п-аминобензой кислотасының аминолупинин эфирин қосымша өнимлерден тазалаўды колонкалы хроматография усылы жәрдемінде әмелге асырдық (силикагель L 100/250, элюент хлороформ:этанол 2:1). Ериткиш айдалғаннан соңғы қалдық ашық-сары реңли май тәризли зат болды. Шығым 5,7 г (79,6 %),

R_f 0,67 (система А).

Элементлик анализ нәтийжелери:

Табылғаны,%		Есапланғаны,
С 71,9	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O	С 72,3
Н 8,9		Н 9,2
Н 12,9		Н 13,

III.4.1. о-Аминобензой кислотасының аминолупинин эфиринин хлоргидраты

Сыйымлылығы 50 мл болған колбада 4 г (0,02 моль) орто-аминобензой кислотасының аминолупинин эфирин 25 мл кўрғақ ацетонда ериттик. Колбаны муз жәрдемінде суўыта отырып, еритпе арқалы кўрғақ HCl дың ағымын хәлсиз қышқыл орталық (рН 3-4) болғанға шекем өткердик. Нәтийжеде әсте-ақырынлық пенен кристаллар шөкпеге түсе баслады. Кристалларды филтрлеп, оны бир неше мәрте кўрғақ ацетон менен жуўдық хэм ҳаўада кўрғаттық. Шығым 2,8 г (71,0%), Тбалқ. 83-85 °С.

N-ацетил-о-аминобензой хэм N-ацетил-м-аминобензой кислоталарының аминолупинин эфирлериниң хлоргидратлары да жоқарыдағы усыл менен алынды.

III.4.2. N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупинин эфириниң хлоргидраты

Сыйымлылығы 50 мл болған колбада 5 г (0,02 моль) N-бензоил-о-аминобензой кислотасының аминолупинин эфири 25 мл қурақ ацетонда ериттик. Колбаны муз жәрдеминде суўыта отырып, еритпе арқалы қурақ HCl дың ағымын хәлсиз қышқыл орталық (pH 3-4) болғанға шекем өткердик. Нәтийжеде әсте-ақырынлық пенен кристаллар шөкпеге түсе баслады. Кристалларды филтрлеп, оны бир неше мәрте қурақ ацетон менен жуўдық хэм ҳаўада қурағаттық. Шығым 3,8 г (68,5 %), Гигроскоп.

III.4.3. N,N-диметил-о-аминобензой кислотасының аминолупинин эфири хлоргидраты

Сыйымлылығы 50 мл болған колбада 5 г N,N-диметил-о-аминобензой кислотасының аминолупинин эфири 30 мл қурақ ацетонда ериттик. Колбаны муз жәрдеминде суўыта отырып, еритпе арқалы қурақ HCl дың ағымын хәлсиз қышқыл орталық (pH 3-4) болғанға шекем өткердик. Нәтийжеде әсте-ақырынлық пенен кристаллар шөкпеге түсе баслады. Кристалларды филтрлеп, оны бир неше мәрте қурақ ацетон менен жуўдық хэм ҳаўада қурағаттық. Шығым 4,2 г (74,4 %), Гигроскоп.

Ж У Ы М А Қ

1. Қарақалпақстан Республикасы территорияларында өсетуғын дәрилик өсимликлер, *Anabasis arylla* өсимлиги хэм оның алкалоидлық курамы, алкалоидларды өсимликлерден ажыратып алыў хэм олардың структурасын анықлаў усыллары, Лупинин алкалоидының химиясы,

стереохимиясы, олардың жаңа туындыларының синтезлери, алынған бирикпелердің физикалық-химиялық қасиетлери, фармакалогиялық активликлери х.т.б. хаққында әдебий мағлыұматлар жыйналды.

2.Аминолупининнің жаңа аминокбензоил эфирлерин алыұ ушын дәслепки бирикпелер: хлорлупинин, калий фталимид, N-лупинилфталимид, аминоклупинин хәм алмасылған аминокбензой кислоталарының метил эфирлери синтезленди. Олардың структураларының дурыслығы ИК-, ПМР-спектрлери жәрдеминде тастықланды. Сондай-ақ реакцияларды өткерий ушын зәрүр болған барлық ериткишлер абсолютленди.

3. Аминолупинин хәм алмасылған аминокбензой кислоталарының метил эфирлери тийкарында аминоклупининнің туындылары –о-аминокбензой, N-ацетил-о-аминокбензой, N-ацетил-м-аминокбензой, N-бензоил-о-аминокбензой хәм N,N-диметил-м-аминокбензой эфирлеринің синтези әмелге асырылды.

4.Соңғы өнимлердің шығымлылығын асырыұ ушын хәр бир реакцияның оптимал шәриятлары үйренилди.

5.Аминолупининнің о-аминокбензой, N-ацетил-о-аминокбензой, N-ацетил-м-аминокбензой, N-бензоил-о-аминокбензой хәм N,N-диметил-м-аминокбензой эфирлеринің суұда жақсы еригиш дузлары – олардың хлоргидратлары синтезленди.

6.Синтезленген аминоклупининнің о-аминокбензой, N-ацетил-о-аминокбензой, N-ацетил-м-аминокбензой, N-бензоил-о-аминокбензой хәм N,N-диметил-м-аминокбензой эфирлеринің хәм олардың хлоргидратларының физикалық-химиялық қасиетлери үйренилди.

7.Синтезленген бирикпелердің структураларының дурыслығы ИК-, ПМР- хәм масс-спектр мағлуматлары менен тастықланды.

8.Синтезленген бирикпелер жуқа қабатлы хроматография усылы жәрдеминде анализленди, сондай-ақ R_f көрсеткисшлерин анықлаұ хәм колонкалы хроматография ушын ериткишлер системасы ислеп шығылды.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЯТЛАР

1. Олий малакали илмий ва илмий педагог кадрлар тайёрлаш ва аттестациядан ўтказиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида. ЎзР Президенти Фармони. ЎзР қонун ҳужжатлари тўплами, 2012 й., 30-сон, 346-модда.
2. Орехов А.П. Химия алкалоидов. М. 1965.
3. Юнусов.С.Ю. Алкалоиды. Ташкент. 1974
4. Садыков А.С. “Химия алкалоидов *Anabasis arphylla*”. Ташкент. Изд. АН УзССР. 1956
5. Садыков А.С, Асланов Х.А, Кушмурадов Ю.К “Алкалоиды хинолизидинового ряда”. Москва; Наука 1975.
6. Абдувахабов А.А., Далимов Д.Н., Утениязов К.У. и др. Лупинин. Нукус-Ташкент. ККГУ. 1993.
7. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Коллектив авторов ИХРВ.. Ташкент. ФАН.1998.
8. Насиров С.Х., Хазбиевич И.С. Фармакология алкалоидов *Anabasis arphylla* L. и клиническое применение анабазина-гидрохлорида. Ташкент. ФАН. 1982.
9. Насиров. С.Х., Халикова Ф.Р. Фармакология алкалоидов анабазина и некоторых его полимерных и сополимерных производных. Ташкент. 1973
10. Насиров С.Х. и др. Анабазин гидрохлорид- новое средство против курения. Хим.фарм.журн. 1978.
11. Насиров С.Х. Мухамеджанова Х.С., Аминов А.Х. Противовоспалительные и противоязвенные свойства алкалоидов *Anabasis arphylla* и их производных. Ташкент. Фан. 1990.
12. Бахиев А., Бутов К.Н., Даулетмуратов С. Лекарственные растения Каракалпакии. Ташкент. 1983.
13. Массажетов П.С. Поиски алкалоидоносных растений в Средней Азии. М. 1947.

14. Массаетов П.С. Заветные травы. М. 1973.
15. Адылов Т.А. Ядовитые и алкалоидоносные растения каракулеводчестких пастбищ Узбекистана. Ташкент. 1970.
16. Халматов Х.Х. Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана. Ташкент. 1964.
17. Клышев Л.К. Биология анабазиса безлистного *Anabasis aphylla* L. Алма-ата. 1961.
18. Бахиев А. Заросли солодки голой в нижнем течении реки Амударьи. Ташкент. 1976.
19. Ережепов С. Основные дикорастущие лекарственные растения Каракалпакии. Нукус. 1971.
20. Ережепов С. Флора Каракалпакии, ее хозяйственная характеристика, использование и охрана. Ташкент. 1978.
21. Закиров П.К. Ботаническая география низкогорий Кызылкума и хребта Нуратау. Ташкент. 1971.
22. Аллаяров И., Каримов Г., Сарымсаков З.Х. Основные массивы солодки голой в низовьях Амударьи. Ташкент. 1976.
23. Садыков А.С., Лазуревский Г. Новый метод выделения Лупинина из технического анабазин-сульфата. ЖОХ. 1953.
24. Отращенко О.С. Садыков А.С., Акбаров Х.А. Серноокислотный метод разделения алкалоидов *Anabasis aphylla*. ЖОХ. 1959.
25. Забоев С.А. Лупинин и его окисление. ЖОХ. 1948
26. Дуйсенова З.Н. сб. Фармакология растительных веществ.- Ташкент. ФАН. с.43-53. 1973.
27. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Коллектив авторов ИХРВ.. Ташкент. ФАН. 1998.
28. М.А. Кузнецова “Лекарственные растительные сырье и препараты” М. Высшая школа 1987.

29. Панащенко А.Д. Кфармакологии Лупинина. Фармакол и токсикол., 1946. №4.
30. Халикова Ф.Р. Насиров С.Х, Гурсинова С.А.К фармакологии алкалоидов лупинина. Мед.ж.узб.1970.
31. Садыков А.С. О некоторых некоторых простых о-эфирах Лупинина. ЖОХ,1949, 19, 144.
32. Тлегенов Р.Т., Отаргалиев Т.О., Утениязов К.У. и др. Новые простые эфиры алкалоида лупинина //Вестник Каракалп.фил. Ан УзССР. - 1989. -№ 3. –с
33. Абдувахабов А.А., Тлегенов Р.Т., Хаитбаев Х. и др. Синтез сложных эфиров лупинина и их взаимодействие с холинэстеразами. //Хим.природ.соедин.-1990. № 1. –с 75
34. Тлегенов Р.Т. Хайтбаев Х., Тилебаев З. И др. Синтез и антихолинэстеразные свойства новых производных лупинина и эпилупинина //Хим.природ.соедин.-1991.-№ 1 с 64
35. Тлегенов Р.Т., Далимов Д.Н., Хаитбаев Х. и др. Синтез и антихолинэстеразная активность ряда производных лупинина //Хим.природ.соедин.-1990.-№ 4. –с 513
36. Утениязов К.У., Абдувахабов А.А., Тлегенов Р.Т. и др. Исследование антиферментных свойств модифицированных структур лупинина// В сб “Структура и функции природных и физиологически активных соединений” –Нукус. -1990. –с 106-113
37. П.А.Ребиндер. Журнал химич.наука и прмыш. 4, с 544-565 (1959)
38. В.М. Сашвелин. Изв. АН АРМ ССР биол.науки №9, с 17-21(1963)
39. S.Scon. J.Pharmacy a pharmacol v -13 №4 P. 204-217 (1961)
40. Кацнельсон М.М, Кабачник М.М “О некоторых производных лупинина”. ДАНСССР, 1936, Т, №9 стр 398

41. Хайтбаев Х, Фафурова Ш.М, Ишбаев А.И. «О синтезе аминокбензоловых эфиров лупинина». ДАН УзССР. 1978. №5. стр. 41-42.
42. Ш.М. Фафурова Х.А. Асланов, А.А. Абдувахабов. А.И. Ишбаев. Синтез о- и м-замещенных бензоиловых эфиров Лупинина. Узб.хим.журн. №6 с 46-49 (1978)
43. С. Садыков, Х.Хайтбаев, А.А. Абдувахабов, Ш.М.Фафурова. Синтез местноанестезирующих веществ на основе Лупинина. Изв.АН СССР. сер.хим. №11. с. 2599-2606. 1983.
44. Ш.М.Фафурова, А.М. Сейткулов., Х.А. Асланов, А.И. Ишбаев. Синтез замещенных бензоиловых производных лупинина и аминолупинина. 1978. Узб.хим.журн №3 с. 36
45. Ш.М.Фафурова, А.А. Абдувахабов., Х.А. Асланов. Синтез сложных эфиров лупинина с некоторыми ди- и тризамещенными бензойными и феноксиуксусными кислотами. Узб.хим.журн., 1978. №2. с.56-58.
46. А.А. Абдувахабов, Д.А. Турениязова, К.У. Утениязов. Методы получения аминолупинина. Вестник ККО АН РУз, 1994. с.57-58.
47. Д.А. Турениязова, А.А. Абдувахабов, К.У. Утениязов и др. Способ получения аминолупинина. Сб. науч. Тр. КГУ г. Нукус 1994. вып. 3. с. 58-60.
48. Д.А. Турениязова, Кылышбаева Г.К., Сидрасулиева Г.Б. Изучение реакции аминирования Лупинина. Материалы науч.-практ. конф. "Физиологически активные соединения на основе растительных ресурсов и технология неорганических веществ" Нукус 2008.
49. Вейганд-Хильгетат. Методы эксперимента в органической химии. Химия с .944. 1968.
50. Д.А. Турениязова, Г. Артикова, Г. Досанова. Изучения реакции хлорирования лупинина. Материалы науч.-практ. конф. «Аўыл

хожалық өнімлерин жетистириўдин агротехнологиялык мәселелери» Нукусский филиал ТашГАУ. 2012 г. Стр. 119.

51. Г.Досанова, Д.А.Турениязова, Б.Нурманов. Синтез некоторых производных аминолупинина. Магистрантлардың илимий мийнетлериниң топламы. Нөкис. 2013. 86-87 бет.
- 52.Д.А. Турениязова, Торешова К., Сидрасулиева Г.Б. Жука қабатлы хроматография жәрдеминде лупининниң айырым туўындыларын анализлеў. Материалы науч.- практ. конф. “Проблемы рационального использования природных ресурсов Южного Приаралья”.Нукус 2009.
- 53.Идентификация органических соединений. М. Мир. 1983. 396 с.
- 54.А.Гордон, Р.Форд. Спутник химика. М.Мир. 1976. 541 с.
- 55.Свойства органических соединений. Справочник. Под. Ред. А.А.Потехина. Л. Химия. 1984. 520 с.
- 56.Практикум по органическому синтезу. Изд. Просвещение. 1974. с.147-148
- 57.Практикум по органическому синтезу. Ташкент. 1979. с. 96-103