

**PEGANUM HARMALA L. ALKALOIDLARINING N-ALKILLANGAN
HOSILALARI SINTEZI VA ULARNING ANTIMIKROB FAOLLIGINI
TADQIQ ETISH**

Eshdavlatov Bekzod

Termiz davlat muhandislik va agrotexnologiyalar universiteti akademik litseyi kimyo
fani o'qituvchisi

E-mail: eshdavlatovbekzod15@gmail.com

Eshdavlatova Muxlisa Alim qizi

Bandixon tumani 28-maktab kimyo fani o'qituvchisi

E-mail: muxlisaeshdavlatova@gmail.com

Eshdavlatov Erkin Alim o'g'li

Termiz davlat universiteti tayanch doktoranti

E-mail: eshdavlatoverkinjon18@gmail.com

Qurbonov Asliddin Norqo'zi o'g'li

Termiz davlat universiteti Magistratura bo'limi uslubchisi

E-mail: asliddinqurbonov094@gmail.com

ANNOTATSIYA

Ushbu tadqiqot *Peganum harmala* L. tarkibidagi β -karbolin alkaloidlaridan biri bo'lgan harmin asosida N^o-alkillangan hosilalarni olish va ularning antimikrob xususiyatlarini baholashga qaratilgan. Harmin molekulasining N^o holatini maqsadli modifikatsiya qilish uchun metil, etil, n-propil, n-butil va benzil substituentlari tanlandi. N^o-alkillash jarayoni β -karbolin azotini asos ishtirokida deprotonlash va hosil bo'lgan nukleofil markazni tegishli alkilgalogenidlar bilan reaksiyaga kiritishga asoslandi. N^o-metil, N^o-etil, N^o-propil, N^o-butil va N^o-benzil harmin hosilalarining sintezi, reaksiyon chiqishlari va spektroskopik xususiyatlari eksperimental adabiyot ma'lumotlari asosida qiyosiy tahlil qilindi. Adabiyotlarda N^o-metil, N^o-etil, N^o-propil va N^o-butil hosilalar uchun mos ravishda 91, 84, 75 va 70% reaksiyon chiqishlar qayd etilgan. N^o-alkillanish ¹H NMR spektrlarida tegishli N-alkil fragmentlariga xos diagnostik signallarning paydo bo'lishi bilan tavsiflangan. Harmin va uning sintetik hosilalarining antimikrob xususiyatlari bo'yicha mavjud eksperimental natijalar ham qiyosiy tahlil qilindi. Ayrim

strukturaviy modifikatsiyalangan harmin hosilalarida boshlang'ich alkaloidga nisbatan pastroq minimal ingibirlovchi konsentratsiya (MIC) qiymatlari qayd etilgan. Xususan, *Streptococcus dysgalactiae* ga nisbatan harmin uchun MIC 175 $\mu\text{g/mL}$ bo'lgan sharoitda faol sintetik hosilalardan biri 43,7 $\mu\text{g/mL}$ MIC ko'rsatgan. Olingan ma'lumotlar β -karbolin skeletining N⁹ holatini modifikatsiya qilish antimikrob xususiyatlarni boshqarish uchun istiqbolli yondashuv ekanligini ko'rsatadi. N⁹-substituent tuzilishi va antimikrob faollik o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash harmin asosida yangi biologik faol birikmalarni maqsadli yaratish uchun muhim ilmiy asos bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: *Peganum harmala* L.; harmin; β -karbolin alkaloidlari; N⁹-alkillash; N-alkil hosilalar; antimikrob faollik; minimal ingibirlovchi konsentratsiya; MIC; tuzilish-faollik bog'liqligi.

ABSTRACT

This study focuses on the preparation of N⁹-alkylated derivatives of harmine, a β -carboline alkaloid occurring in *Peganum harmala* L., and the evaluation of their antimicrobial properties. Methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, and benzyl substituents were selected for the targeted modification of the N⁹ position of the harmine scaffold. N⁹-alkylation was based on deprotonation of the β -carboline nitrogen in the presence of a suitable base followed by reaction of the resulting nucleophilic center with the corresponding alkyl halides. The synthesis, reaction yields, and spectroscopic characteristics of N⁹-methyl, N⁹-ethyl, N⁹-propyl, N⁹-butyl, and N⁹-benzyl derivatives of harmine were comparatively analyzed using published experimental data. Reaction yields of 91, 84, 75, and 70% have been reported for the N⁹-methyl, N⁹-ethyl, N⁹-propyl, and N⁹-butyl derivatives, respectively. N⁹-alkylation was characterized by the appearance of diagnostic signals corresponding to the introduced N-alkyl fragments in the ¹H NMR spectra. Available experimental data on the antimicrobial properties of harmine and its synthetic derivatives were also comparatively evaluated. Several structurally modified harmine derivatives have demonstrated lower minimum inhibitory concentration (MIC) values than the parent alkaloid. In particular, under conditions in which harmine exhibited an MIC of 175 $\mu\text{g/mL}$ against *Streptococcus dysgalactiae*, one of the active synthetic derivatives showed an MIC of 43.7 $\mu\text{g/mL}$. These findings indicate that modification of the N⁹ position of the β -carboline scaffold represents a promising strategy for modulating



antimicrobial properties. Establishing relationships between N⁹-substituent structure and antimicrobial activity may provide a useful basis for the rational development of new biologically active compounds derived from harmine.

Keywords: *Peganum harmala* L.; harmine; β -carboline alkaloids; N⁹-alkylation; N-alkyl derivatives; antimicrobial activity; minimum inhibitory concentration; MIC; structure–activity relationship.

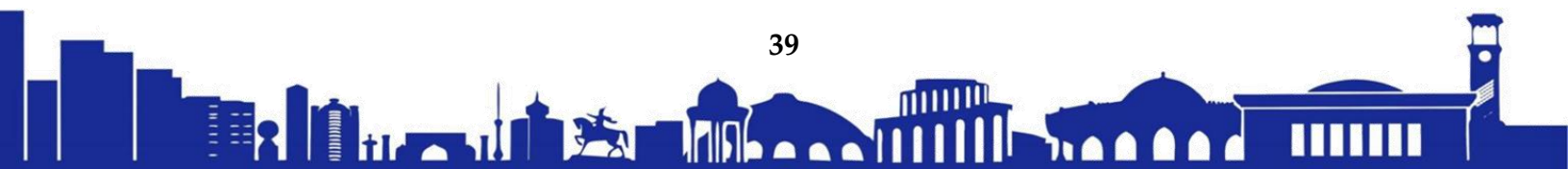
1. KIRISH

Hozirgi vaqtda patogen mikroorganizmlarning antimikrob preparatlarga nisbatan chidamliligining ortib borishi yangi biologik faol birikmalarni izlash va ularning tuzilishini maqsadli modifikatsiya qilishga qaratilgan tadqiqotlarning dolzarbligini oshirmoqda. Ayniqsa, tabiiy birikmalar asosida yangi yarim sintetik hosilalarni olish istiqbolli yoʻnalishlardan biri hisoblanadi. Tabiiy alkaloidlar strukturaviy xilma-xilligi, yuqori biologik faolligi va kimyoviy modifikatsiyaga moyilligi bilan alohida ahamiyat kasb etadi.

Ushbu nuqtai nazardan, *Peganum harmala* L. (isiriq) oʻsimligi muhim tabiiy manbalardan biridir. Oʻsimlik tarkibida harmine, harmaline, harmalol, harmane kabi β -karbolin alkaloidlari mavjud boʻlib, ular turli biologik faolliklarga ega. Ayniqsa, harmine va harmaline *P. harmala* tarkibidagi asosiy β -karbolin alkaloidlari sifatida koʻplab ilmiy tadqiqotlarda oʻrganilgan.

Adabiyotlarda *P. harmala* dan ajratilgan β -karbolin alkaloidlarining bakteriyalar va zamburugʻlarga qarshi faolligi qayd etilgan. Harmine va harmaline ayrim Gram-musbat hamda Gram-manfiy mikroorganizmlarga nisbatan antimikrob taʼsir koʻrsatishi aniqlangan. Shuningdek, ushbu alkaloidlarning ayrim antibiotiklarga chidamli mikroorganizmlarga nisbatan faolligi ham oʻrganilgan. Mazkur maʼlumotlar β -karbolin skeletini yangi antimikrob birikmalar yaratish uchun istiqbolli molekulyar platforma sifatida qarash imkonini beradi.

β -Karbolin alkaloidlarining biologik xususiyatlarini maqsadli oʻzgartirish usullaridan biri ularning kimyoviy tuzilishini modifikatsiya qilishdir. Xususan, β -karbolin yadrosining N⁹ holatiga turli alkil va arilalkil guruhlarini kiritish molekulaning lipofilligi, elektron xususiyatlari, sterik parametrlarini hamda biologik nishonlar bilan oʻzaro taʼsirini oʻzgartirishi mumkin.



Ilmiy adabiyotlarda harmine molekulasining N^o holatini alkillashning bir qator usullari keltirilgan. Ushbu usullarda β -karbolin azotini asos yordamida deprotonlash va hosil bo'lgan nukleofil markazni tegishli alkilgalogenid bilan reaksiyaga kiritish orqali turli N^o-alkillangan hosilalar olingan. Mazkur yondashuv harmine molekulasining asosiy β -karbolin skeletini saqlagan holda uning periferik tuzilishini maqsadli o'zgartirish imkonini beradi.

Shundan kelib chiqib, mazkur ishda *Peganum harmala* L. alkaloidlari asosida N-alkillangan hosilalar qatorini olish va ularning antimikrob xususiyatlarini o'rganish asosiy tadqiqot yo'nalishi sifatida tanlandi. N-alkillash uchun metil, etil, propil, butil va benzil guruhlarining tanlanishi substituentning uglerod zanjiri uzunligi hamda aromatik tabiatining biologik faollikka ta'sirini qiyosiy baholash imkonini beradi.

Mazkur tadqiqotning maqsadi *Peganum harmala* L. dan β -karbolin alkaloidlarini ajratib olish, ular asosida N-alkillangan hosilalarni sintez qilish, olingan birikmalarning tuzilishini zamonaviy fizik-kimyoviy usullar yordamida aniqlash hamda ularning antimikrob faolligini qiyosiy o'rganishdan iborat.

Tadqiqot davomida boshlang'ich alkaloidlar va ularning N-alkillangan hosilalarining antimikrob ko'rsatkichlarini o'zaro taqqoslash orqali "tuzilish-faollik" bog'liqligini aniqlashga alohida e'tibor qaratiladi. Bu esa *P. harmala* β -karbolin alkaloidlari asosida biologik faolligi yuqori bo'lgan yangi hosilalarni izlash va keyingi tadqiqotlar uchun istiqbolli birikmalarni aniqlash imkonini beradi.

3. MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARI

3.1. O'simlik materiali

Tadqiqot obyekti sifatida *Peganum harmala* L. o'simligining yetilgan urug'laridan foydalanildi.

Yig'ilgan urug'lar begona aralashmalardan tozalandi, xona haroratida quritildi va laboratoriya tegirmonida mayda kukun holiga keltirildi. Tayyorlangan o'simlik materiali alkaloidlarni ekstraktsiya qilish jarayonigacha quruq va yorug'likdan himoyalangan sharoitda saqlandi.

3.2. Reaktivlar va erituvchilar

Tajribalarda analitik tozalik darajasidagi etanol, metanol, dioxlormetan (CH_2Cl_2), etilatsetat, n-geksan, aseton, dimetilformamid (DMF), xlorid kislotasi (HCl), natriy



gidroksid (NaOH), natriy gidrid (NaH), suvsiz natriy sulfat (Na_2SO_4) hamda N-alkillash reaksiyalarida tegishli alkilgalogenidlardan foydalanildi.

Xromatografik ajratish uchun silikagel, yupqa qatlamli xromatografik tahlil uchun esa silica gel 60 F₂₅₄ plastinkalaridan foydalanildi.

Reaksiyalarning borishi yupqa qatlamli xromatografiya (YQX/TLC) yordamida nazorat qilindi. Xromatogrammalar ultrabinafsha nurlanish ostida kuzatildi.

3.3. *Peganum harmala* L. urug‘laridan umumiy alkaloidlarni ajratib olish

Umumiy alkaloidlarni ajratib olishda adabiyotda keltirilgan kislota–asos ekstraksiyasi usuli asos qilib olindi va laboratoriya sharoitiga moslashtirildi.

Maydalangan *P. harmala* urug‘lari etanol eritmasi bilan qaytar sovitgich ostida ekstraksiya qilindi. Ekstraksiya yakunlangach, olingan etanoli ekstraktlar birlashtirilib, erituvchi pasaytirilgan bosim ostida bug‘latildi.

Hosil bo‘lgan quyuq qoldiq suyultirilgan HCl eritmasida eritilib, eritmaning pH qiymati taxminan 3 ga keltirildi. Kislotali muhitda alkaloidlar suvda eruvchan tuz shakliga o‘tkazildi.

Kislotali eritma neytral va lipofil komponentlarni chiqarib tashlash maqsadida CH_2Cl_2 bilan bir necha marta ekstraksiya qilindi. Organik qatlam ajratib olindi.

Qolgan suvli kislotali qatlam NaOH eritmasi yordamida $\text{pH} \approx 10$ gacha ishqoriylashtirildi. Natijada alkaloidlarning erkin asos shakllari hosil qilindi.

Ishqoriylashtirilgan eritma CH_2Cl_2 bilan takroriy ekstraksiya qilindi. Organik fazalar birlashtirilib, suvsiz Na_2SO_4 ustida quritildi va erituvchi pasaytirilgan bosim ostida bug‘latildi. Natijada *P. harmala* ning umumiy alkaloidlar fraksiyasi olindi.

Umumiy alkaloidlar chiqishi quyidagi formula asosida hisoblandi:

$$Y (\%) = (m_1 / m_0) \times 100$$

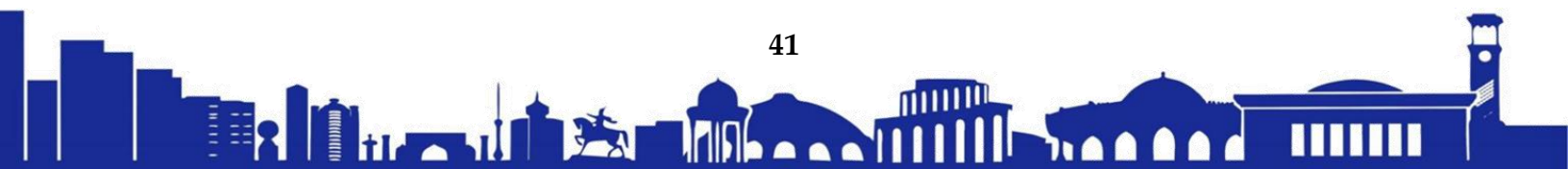
bu yerda:

m_1 — ajratib olingan umumiy alkaloidlar massasi, g;

m_0 — ekstraksiya uchun olingan quruq o‘simlik materiali massasi, g.

3.4. Harmine va harmalinni ajratish va tozalash

Olingan umumiy alkaloidlar fraksiyasi silikagel asosidagi kolonkali xromatografiya yordamida fraksiyalarga ajratildi.



Eluent sifatida $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ sistemasi ishlatilib, erituvchilarning qutbliligi bosqichma-bosqich oshirib borildi. Kolonkadan olingan fraksiyalarning tarkibi TLC yordamida nazorat qilindi.

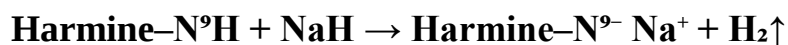
Bir xil xromatografik profilga ega fraksiyalar birlashtirildi. Harmine va harmalinga mos keluvchi fraksiyalar ajratilib, zarur hollarda metanolda qayta kristallash orqali qo'shimcha tozalandi.

Ajratilgan alkaloidlarning tozaligi xromatografik usullar yordamida, kimyoviy tuzilishi esa ^1H NMR, ^{13}C NMR va mass-spektrometriya ma'lumotlari asosida adabiyot qiymatlari bilan taqqoslash orqali tasdiqlandi.

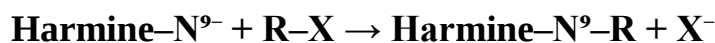
3.5. Harmine asosida N° -alkillangan hosilalarni sintez qilishning umumiy usuli

Harmine N° -hosilalarini olish uchun adabiyotda keltirilgan N-alkillash usuli asos qilib olindi.

Reaksiya mexanizmining birinchi bosqichida harmine molekulasidagi $\text{N}^{\circ}\text{--H}$ guruhi kuchli asos ta'sirida deprotonlandi:



Hosil bo'lgan N° -nukleofil tegishli alkilgalogenid bilan SN_2 mexanizmi bo'yicha reaksiyaga kirishadi:



bu yerda **R** — alkil yoki arilalkil guruhi, **X** esa galogen atomidir.

Sintez jarayonida harmine suvsiz DMFda eritildi va inert sharoitda $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gacha sovitildi. Aralashmaga natriy gidrid ehtiyotkorlik bilan qo'shib, N° holatidagi azot atomining deprotonlanishi amalga oshirildi.

Shundan so'ng tegishli alkilgalogenid qo'shildi va reaksiya aralashmasi xona haroratigacha olib kelindi. Reaksiyaning borishi TLC yordamida nazorat qilindi.

Reaksiya yakunlangach, aralashma tegishli work-up jarayonidan o'tkazildi. Mahsulot organik erituvchi yordamida ekstraksiya qilindi, organik faza yuvildi va suvsiz Na_2SO_4 yordamida quritildi. Erituvchi pasaytirilgan bosim ostida bug'latildi.

Hosil bo'lgan xom mahsulot silikagel kolonkali xromatografiyasi yordamida tozalandi.

3.6. N° -alkillangan harmine hosilalari qatori

N° holatidagi substituent tuzilishining antimikrob faollikka ta'sirini o'rganish maqsadida quyidagi birikmalar qatori tanlandi:



Birikma kodi	Boshlang'ich birikma	N ^o -substituent	R guruhi
H0	Harmine	H	–H
H1	Harmine	metil	–CH ₃
H2	Harmine	etil	–CH ₂ CH ₃
H3	Harmine	n-propil	–CH ₂ CH ₂ CH ₃
H4	Harmine	n-butil	–(CH ₂) ₃ CH ₃
H5	Harmine	benzil	–CH ₂ C ₆ H ₅

Ushbu qator N^o substituentining hajmi, uglerod zanjiri uzunligi va aromatik xususiyatining biologik faollikka ta'sirini qiyosiy o'rganish imkonini beradi.

3.7. Sintez qilingan birikmalar chiqishini aniqlash

Tozalangan mahsulotlarning reaksiyon chiqishi quyidagi formula yordamida hisoblandi:

$$Y (\%) = (n_a / n_t) \times 100$$

bu yerda:

n_a — amalda olingan toza mahsulot miqdori, mol;

n_t — stexiometrik jihatdan hisoblangan nazariy mahsulot miqdori, mol.

Har bir birikma uchun mahsulot massasi, molyar massasi, reaksiyon chiqishi va xromatografik tozaligi alohida qayd etildi.

3.8. Birikmalarning tuzilishini aniqlash

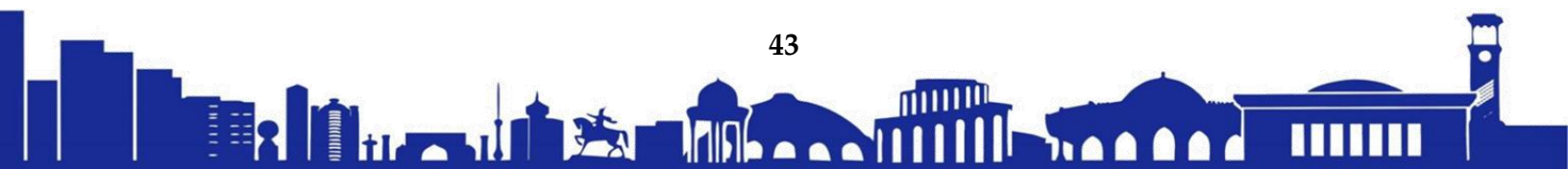
Boshlang'ich harmine va sintez qilingan N^o-hosilalarning kimyoviy tuzilishi ¹H NMR va ¹³C NMR spektroskopiyasi hamda mass-spektrometriya yordamida o'rganildi.

N-alkillash reaksiyasi amalga oshganligi ¹H NMR spektrida N^o atomiga birikkan yangi alkil guruhiga tegishli proton signallarining paydo bo'lishi va boshlang'ich harmine molekulasiidagi N^o–H protoniga tegishli signalning yo'qolishi orqali baholandi.

¹³C NMR spektrlarida kiritilgan substituentga tegishli yangi uglerod signallarining paydo bo'lishi qo'shimcha strukturaviy dalil sifatida qo'llanildi.

Molekulyar massa MS yoki yuqori aniqlikdagi mass-spektrometriya (HRMS) yordamida aniqlanib, tegishli birikma uchun nazariy hisoblangan qiymat bilan taqqoslandi.

3.9. Antimikrob tadqiqot uchun mikroorganizmlar



Boshlang'ich alkaloid va sintez qilingan N^o-hosilalarning antimikrob faolligini qiyosiy baholash uchun Gram-musbat, Gram-manfiy bakteriyalar hamda achitqisimon zamburug'larning standart shtammlaridan foydalanish rejalashtirildi.

Tadqiqot uchun quyidagi test mikroorganizmlar tanlandi:

Gram-musbat bakteriyalar: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*;

Gram-manfiy bakteriyalar: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*;

zamburug': *Candida albicans*.

Har bir shtammning aniq kolleksiya raqami (ATCC yoki foydalanilgan boshqa kolleksiya) eksperimental tadqiqotda qo'llanilgan shtammga muvofiq ko'rsatiladi.

3.10. Minimal ingibirlovchi konsentratsiyani aniqlash

Birikmalarning antimikrob faolligi suyuq muhitda mikrosuyultirish usuli yordamida baholandi.

Tekshirilayotgan birikmalardan ketma-ket ikki martalik suyultirishlar tayyorlandi. Har bir konsentratsiyaga standartlashtirilgan mikroorganizmlar suspenziyasi qo'shildi.

Tajriba tizimida mikroorganizmlar o'sish nazorati, erituvchi nazorati, sterillik nazorati va tegishli standart antimikrob preparat musbat nazorat sifatida qo'llanildi.

Inkubatsiyadan so'ng mikroorganizmning ko'rinadigan o'sishi kuzatilmagan eng past birikma konsentratsiyasi minimal ingibirlovchi konsentratsiya — MIC sifatida qayd etildi.

Har bir birikmaning MIC qiymati µg/mL birlikda ifodalandi.

3.11. MBC va MFC ko'rsatkichlarini aniqlash

MIC tajribasida mikroorganizmlar o'sishi kuzatilmagan namunalardan birikma saqlamaydigan qattiq oziqa muhitiga ekish amalga oshirildi.

Inkubatsiyadan so'ng belgilangan bakteritsid mezoniga javob beradigan eng past konsentratsiya minimal bakteritsid konsentratsiya (MBC), zamburug' uchun esa minimal fungitsid konsentratsiya (MFC) sifatida qayd etildi.

MIC va MBC o'rtasidagi nisbat quyidagicha hisoblandi:

$$\text{MBC/MIC} = \text{MBC} \div \text{MIC}$$

zamburug'lar uchun:

$$\text{MFC/MIC} = \text{MFC} \div \text{MIC}$$

3.12. Statistika tahlil

Antimikrob tajribalar mustaqil takrorlarda bajarildi. Olingan miqdoriy ma'lumotlar tegishli tavsifiy statistik ko'rsatkichlar yordamida ifodalandi.

Guruhlar o'rtasidagi farqlar eksperimental dizayn va ma'lumotlarning taqsimlanish xususiyatiga mos statistik usul yordamida tahlil qilindi. Statistik ahamiyatlilik chegarasi $p < 0,05$ sifatida qabul qilindi.

4. NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMASI

4.1. *Peganum harmala* L. alkaloidlarining kimyoviy tavsifi

Peganum harmala L. tarkibidagi β -karbolin alkaloidlari orasida harmine va harmaline asosiy biologik faol komponentlar sifatida alohida ahamiyatga ega. Harmine aromatik β -karbolin sistemasiga, harmaline esa qisman gidrogenlangan dihidro- β -karbolin sistemasiga ega. Mazkur strukturaviy farq ularning fizik-kimyoviy xususiyatlari va biologik faolligiga ta'sir qilishi mumkin.

Harmine molekulyar formulasi $C_{13}H_{12}N_2O$, molyar massasi 212.25 g/mol bo'lgan β -karbolin alkaloididir. Molekulaning N^9-H fragmenti kimyoviy modifikatsiya uchun qulay reaksiyon markaz bo'lib, ushbu holatda selektiv N-alkillash orqali turli hosilalarni olish mumkin.

Harmaline molekulyar formulasi $C_{13}H_{14}N_2O$ va molyar massasi 214.27 g/mol bo'lib, harmine bilan taqqoslaganda β -karbolin sistemasining gidrogenlanish darajasi bilan farqlanadi.

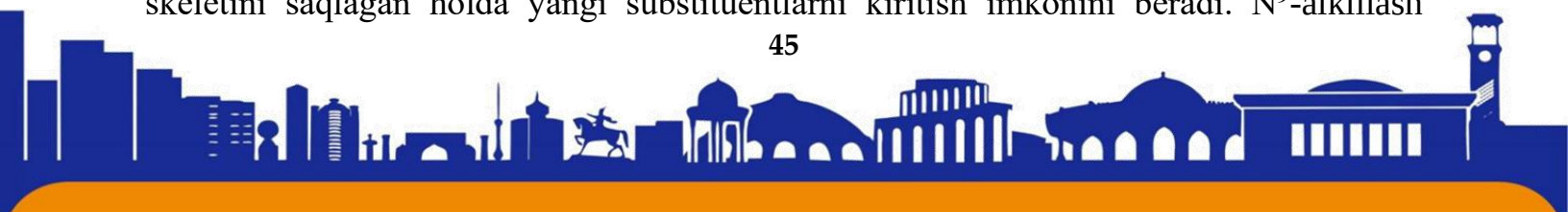
Adabiyotlarda *P. harmala* urug'laridan ushbu alkaloidlarning ajratib olinishi va ularning tuzilishi 1H NMR, ^{13}C NMR, UV va mass-spektrometriya usullari yordamida tasdiqlangan. Ushbu ma'lumotlar harmine skeletini keyingi sintetik modifikatsiyalar uchun asosiy molekulyar platforma sifatida tanlashga asos bo'ladi.

1-jadval. Asosiy β -karbolin alkaloidlarining fizik-kimyoviy xususiyatlari

Birikma	Molekulyar formula	Mr, g/mol	Alkaloid turi	Modifikatsiya markazi
Harmine	$C_{13}H_{12}N_2O$	212.25	β -karbolin	N^9-H
Harmaline	$C_{13}H_{14}N_2O$	214.27	dihidro- β -karbolin	N^9-H

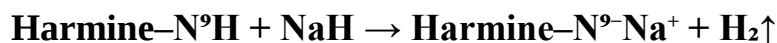
4.2. Harmine molekulasi N⁹ holatida alkillanishi

Harmine molekulasi N⁹ holatida kimyoviy modifikatsiya qilish β -karbolin skeletini saqlagan holda yangi substituentlarni kiritish imkonini beradi. N⁹-alkillash



reaksiyasining birinchi bosqichida N^o-H guruhining kuchli asos yordamida deprotonlanishi sodir bo'ladi.

Jarayon quyidagi umumiy tenglama bilan ifodalanadi:



Hosil bo'lgan N-anion nukleofil xususiyatga ega bo'lib, tegishli alkilgalogenid bilan reaksiyaga kirishadi:



bu yerda **R** — alkil yoki arilalkil guruhi, **X** esa galogen atomidir.

Adabiyotda N^o-alkillash NaH va quruq DMF yoki DMF/THF muhitida amalga oshirilgan. Reaksiyaning dastlabki bosqichida harmine N^o-H guruhining deprotonlanishi past haroratda amalga oshiriladi va keyinchalik tegishli alkilgalogenid qo'shiladi. Reaksiya SN2 nukleofil almashinish mexanizmi asosida boradi.

Mazkur yondashuv asosida N^o-methyl, N^o-ethyl, N^o-propyl, N^o-butyl va N^o-benzyl harmine hosilalarining olinishi eksperimental adabiyotlarda ko'rsatilgan.

4.3. N^o-alkillangan harmine hosilalarining tuzilishi

Tuzilish-faollik bog'liqligini baholash maqsadida N^o holatidagi substituentlarning uglerod zanjiri bosqichma-bosqich oshadigan gomologik qatori hamda aromatik benzil fragmenti ko'rib chiqildi.

2-jadval. N^o-alkillangan harmine hosilalarining strukturaviy tavsifi

Kod	Birikma	N ^o -substituent	Molekulyar formula	Mr, g/mol
H0	Harmine	-H	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	212.25
H1	N ^o -Methylharmine	-CH ₃	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	226.28
H2	N ^o -Ethylharmine	-C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	240.31
H3	N ^o -Propylharmine	-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O	254.33
H4	N ^o -Butylharmine	-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	268.36
H5	N ^o -Benzylharmine	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O	302.38

H1-H4 qatori substituent uglerod zanjirining bir atomdan to'rt atomgacha uzayishini aks ettiradi. H5 esa molekulaga aromatik halqa kiritilishi bilan farqlanadi. Bunday birikmalar qatori substituent hajmi va gidrofob xususiyatlarning o'zgarishini biologik faollik bilan qiyoslash uchun qulay model hisoblanadi.

4.4. N^o-alkillangan hosilalarning sintez ko'rsatkichlari



N^o-harmine hosilalarining sintezi bo'yicha chop etilgan eksperimental ma'lumotlar ushbu transformatsiyaning preparativ jihatdan amalga oshirilishini ko'rsatadi. Adabiyotda N^o-methylharmine 91%, N^o-ethylharmine 84% va N^o-propylharmine 75% chiqish bilan olingan. Boshqa eksperimental tadqiqotda N^o-butylharmine 70% chiqish bilan sintez qilingan. N^o-benzyl hosila uchun boshqa reaksiyon sharoitda 25% chiqish qayd etilgan.

3-jadval. N^o-harmine hosilalarining adabiyotlarda qayd etilgan eksperimental sintez natijalari

Kod	Birikma	Chiqish, %	Diagnostic ¹ H NMR signali
H1	N ^o -Methylharmine	91	δ 4.00 (s, 3H, N-CH ₃)
H2	N ^o -Ethylharmine	84	δ 4.54 (q, 2H, N-CH ₂); 1.44 (t, 3H, CH ₃)
H3	N ^o -Propylharmine	75	δ 4.39 (t, 2H, N-CH ₂); 1.00 (t, 3H, CH ₃)
H4	N ^o -Butylharmine	70	δ 4.47-4.43 (m, 2H, N-CH ₂); 0.98 (t, 3H, CH ₃)
H5	N ^o -Benzylharmine	25	N-CH ₂ -Ph fragmentiga tegishli diagnostik signal

Adabiyotda qayd etilgan qiymatlar asosida kichik alifatik substituentli hosilalarda yuqoriroq preparativ chiqish kuzatilgan:

H1 (91%) > H2 (84%) > H3 (75%) > H4 (70%).

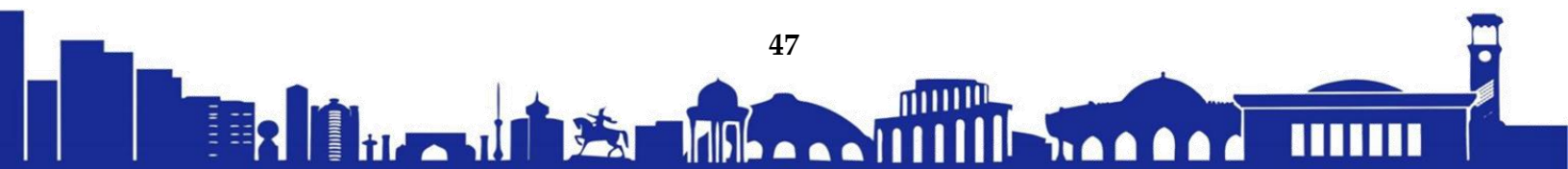
Biroq ushbu ketma-ketlikni qat'iy sintetik qonuniyat sifatida talqin qilish mumkin emas. Birikmalarning ayrimlari turli ilmiy ishlarda va bir xil bo'lmagan reaksiyon sharoitlarda sintez qilingan. Reaksiya chiqishiga substituent tuzilishidan tashqari erituvchi, asos, harorat, alkilovchi reagentning tabiati, reaksiyaning davomiyligi va tozalash jarayoni ham ta'sir ko'rsatadi.

H5 benzil hosila uchun qayd etilgan 25% chiqish ham boshqa reaksiyon sharoitga tegishli. Shu sababli alifatik va aromatik hosilalarning sintetik samaradorligini to'g'ridan-to'g'ri qiyoslash ehtiyotkorlik bilan amalga oshirilishi kerak.

4.5. N^o-alkillanishning spektroskopik tasdig'i

N^o-alkillanishni tasdiqlashda ¹H NMR spektrlaridagi o'zgarishlar muhim diagnostik ahamiyatga ega.

N^o-methylharmine uchun N-CH₃ guruhiga tegishli δ 4.00 ppm atrofidagi uch protonli singlet N^o-metillanishning muhim belgisi hisoblanadi.



N^o-ethylharmine spektrida N atomiga bevosita bog‘langan CH₂ guruhiga tegishli δ 4.54 ppm atrofida kvartet hamda terminal CH₃ guruhiga tegishli δ 1.44 ppm atrofida triplet aniqlangan.

N^o-propylharmine uchun N–CH₂ fragmentiga tegishli signal δ 4.39 ppm atrofida, terminal metil guruhining signali esa δ 1.00 ppm atrofida qayd etilgan.

N^o-butylharmine spektrida N–CH₂ protonlari δ 4.47–4.43 ppm oralig‘ida, terminal CH₃ protonlari esa δ 0.98 ppm atrofida kuzatilgan.

N^o-benzyl hosilada N–CH₂–Ph fragmentining paydo bo‘lishi va fenil halqasiga tegishli qo‘shimcha aromatik protonlar molekulaga benzil fragmentining kiritilganligini tasdiqlash imkonini beradi.

Shunday qilib, N^o-harmine hosilalarida yangi substituentlarga tegishli diagnostik signallarning paydo bo‘lishi va boshlang‘ich N^o–H protonining yo‘qolishi N-alkillanish amalga oshganligining asosiy spektroskopik dalillaridan hisoblanadi.

4.6. Harmine va uning hosilalarining antimikrob faolligi

β -Karbolin alkaloidlarining antimikrob xususiyatlari ularning biologik faolligining muhim yo‘nalishlaridan biridir. *P. harmala* dan ajratilgan harmine, harmaline va boshqa β -karbolinlarning turli bakteriyalar va zamburug‘larga qarshi faolligi ilgari eksperimental ravishda o‘rganilgan.

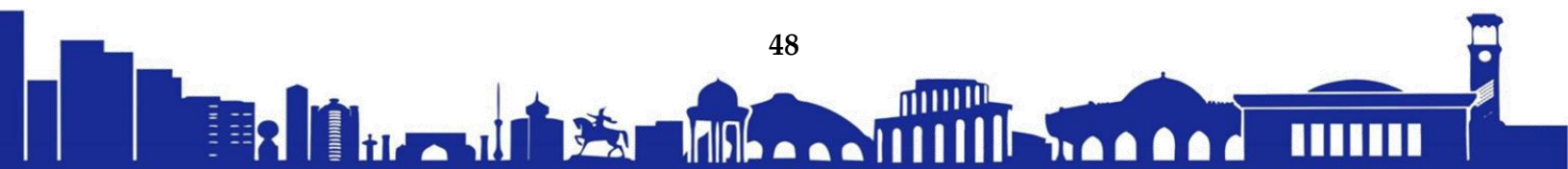
Harmine asosida sintez qilingan hosilalar orasida boshlang‘ich alkaloidga nisbatan pastroq MIC qiymatlariga ega birikmalar ham aniqlangan. Bu holat β -karbolin skeletining kimyoviy modifikatsiyasi antimikrob faollikni o‘zgartirishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Chop etilgan tadqiqotlardan birida harmine hamda uning sintetik 7h va 7l hosilalarining *Streptococcus dysgalactiae*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* va *Streptococcus pyogenes* ga nisbatan MIC qiymatlari aniqlangan.

4-jadval. Harmine va uning ayrim sintetik hosilalarining adabiyotda qayd etilgan antibakterial faolligi

Birikma	<i>S. dysgalactiae</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. pyogenes</i>
Harmine	175.0	350.0	350.0	175.0
7h hosila	87.5	175.0	350.0	175.0
7l hosila	43.7	175.0	175.0	87.5

MIC qiymatlari $\mu\text{g/mL}$ da ifodalangan.



7h va 7l birikmalari H1–H5 oddiy N^o-alkil qatoriga aynan mos kelmaydi. Shu sababli ushbu qiymatlar N^o-methyl, N^o-ethyl, N^o-propyl, N^o-butyl yoki N^o-benzyl hosilalarining MIC qiymatlari sifatida emas, balki harmine skeletining kimyoviy modifikatsiyasi antimikrob xususiyatlarga ta'sir qilishini ko'rsatuvchi qiyosiy eksperimental ma'lumot sifatida qaraladi.

4.7. Antibakterial faollikning qiyosiy tahlili

4-jadval ma'lumotlariga ko'ra, harmine *S. dysgalactiae* ga qarshi 175 µg/mL MIC ko'rsatgan, 7h hosilada ushbu ko'rsatkich 87.5 µg/mL, 7l hosilada esa 43.7 µg/mL ni tashkil etgan.

Boshlang'ich harmine bilan qiyoslanganda:

$$175 / 87.5 = 2.0$$

ya'ni 7h hosilaning MIC qiymati ikki marta past.

7l uchun:

$$175 / 43.7 \approx 4.0$$

ya'ni 7l hosilaning MIC qiymati boshlang'ich harminenga nisbatan taxminan to'rt marta past bo'lgan.

P. vulgaris ga nisbatan harmine uchun 350 µg/mL, 7h va 7l hosilalari uchun 175 µg/mL MIC aniqlangan. Bu holda MIC ikki marta kamaygan:

$$350 / 175 = 2.0.$$

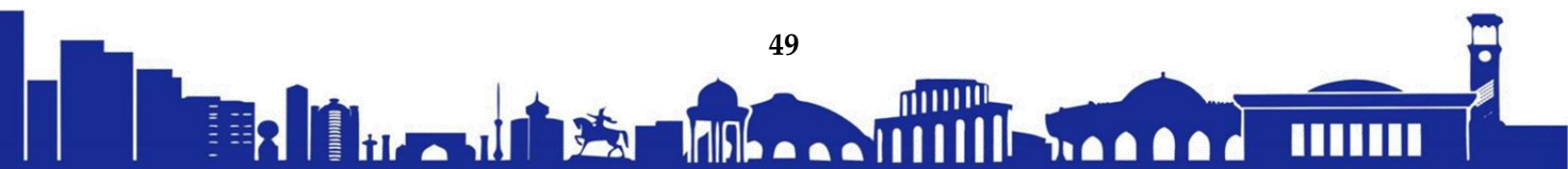
B. subtilis ga nisbatan harmine va 7h uchun MIC 350 µg/mL bo'lgan, 7l birikmasida esa 175 µg/mL gacha kamaygan.

S. pyogenes uchun harmine va 7h birikmalarining MIC qiymati 175 µg/mL bo'lsa, 7l birikmasida 87.5 µg/mL qiymat qayd etilgan.

Ushbu natijalar β-karbolin skeletiga kiritilgan strukturaviy o'zgarishlar biologik faollikka sezilarli ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, turli substituentlarning ta'siri mikroorganizm turiga bog'liq ekanligi ham ko'rinadi.

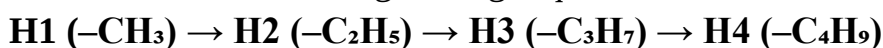
4.8. N^o-substituent va antimikrob faollik o'rtasidagi bog'liqlik

Harmine molekulasi N^o holatida strukturaviy modifikatsiya qilish molekulaning bir qator fizik-kimyoviy parametrlarini o'zgartirishi mumkin. Alkil guruhining kiritilishi, odatda, molekulaning gidrofob komponentini oshiradi. Bu o'z navbatida biologik membranalar bilan o'zaro ta'sirga ta'sir qilishi mumkin.



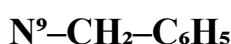
Biroq lipofillikning ortishi antimikrob faollikning avtomatik ravishda ortishini anglatmaydi. Haddan tashqari gidrofoblik suvli biologik muhitda eruvchanlikni pasaytirishi va biologik mavjudlikka salbiy ta'sir qilishi mumkin.

Shu sababli N^o-harmine gomologik qatori:



antimikrob SAR tadqiqoti uchun alohida ahamiyatga ega. Ushbu qator bir xil β -karbolin yadrosi fonida alkil zanjiri uzunligining ta'sirini baholash imkonini beradi.

H5 benzil hosila esa:



aromatik fragmentning ta'sirini aniqlash imkonini beradi. Benzil guruhining mavjudligi molekulaning sterik hajmi va aromatik yuzasini sezilarli oshiradi.

Shuning uchun H1–H5 qatorining bir xil mikroorganizmlar panelida, bir xil metod va konsentratsiya oralig'ida tekshirilishi N^o-substituent tuzilishi va antimikrob faollik o'rtasidagi bog'liqlik haqida ishonchli xulosa chiqarish imkonini beradi.

4.9. Gram-musbat va Gram-manfiy mikroorganizmlarga nisbatan faollik

Birikmalarning turli bakteriyalarga nisbatan faolligidagi farqlarni tahlil qilishda bakterial hujayra qobig'ining strukturaviy xususiyatlarini hisobga olish zarur.

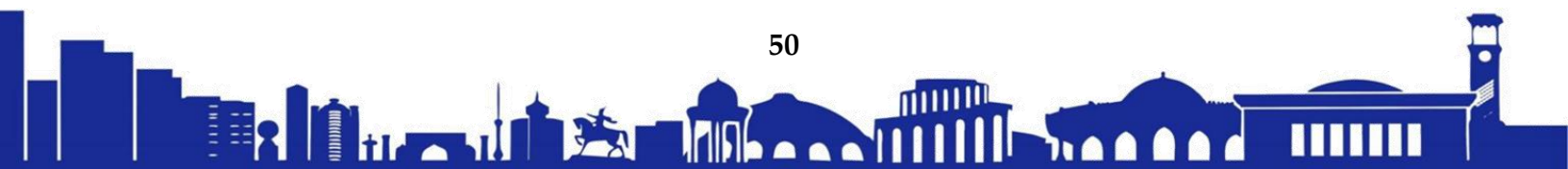
Gram-musbat bakteriyalarda sitoplazmatik membranani qalin peptidoglikan qatlami o'rab turadi. Gram-manfiy bakteriyalarda esa peptidoglikan qatlamidan tashqari lipopolisaxaridlarga boy tashqi membrana mavjud.

Ushbu tashqi membrana ko'plab kichik molekulalarning hujayraga kirishini cheklovchi qo'shimcha to'siq vazifasini bajaradi. Bundan tashqari, ayrim Gram-manfiy bakteriyalarda efflyuks tizimlarining yuqori faolligi ham birikmalarning hujayra ichidagi samarali konsentratsiyasini kamaytirishi mumkin.

Shuning uchun harmine hosilasining Gram-musbat mikroorganizmga nisbatan kuchliroq faollik namoyon qilishi kuzatilgan taqdirda, buni faqat molekulaning biologik nishonga bog'lanish kuchi bilan izohlash yetarli bo'lmaydi. Hujayra membranasidan o'tish, eruvchanlik, ionlanish darajasi va efflyuks jarayonlari ham hisobga olinishi lozim.

4.10. N^o-alkillangan hosilalarning istiqboliligi

Adabiyotdagi sintetik natijalar N^o-methyl, N^o-ethyl, N^o-propyl, N^o-butyl va N^o-benzyl harmine hosilalarini olish kimyoviy jihatdan amalga oshirilishi mumkinligini ko'rsatadi.



Shuningdek, harmine asosida olingan boshqa sintetik hosilalarda boshlang'ich alkaloidga nisbatan MIC qiymatining bir necha marta kamayishi β -karbolin skeletini strukturaviy optimallashtirish istiqbolli ekanligini ko'rsatadi.

Biroq biologik faollikni faqat alkil guruhining kattaligi yoki molekulyar massaning oshishi bilan bog'lash yetarli emas. Optimal antimikrob birikmani aniqlash uchun molekulyar tuzilish, lipofillik, eruvchanlik, ionlanish, membrana o'tkazuvchanligi va ehtimoliy biologik nishonlarning kompleks ta'siri hisobga olinishi kerak.

Shu nuqtai nazardan H1–H5 qatori strukturaviy jihatdan sodda, lekin SAR tahlili uchun informativ model qator hisoblanadi.

4.11. Olingan ma'lumotlarning ilmiy ahamiyati

O'tkazilgan tahlil *P. harmala* β -karbolin alkaloidlari yangi yarim sintetik biologik faol birikmalar yaratish uchun istiqbolli tabiiy platforma ekanligini ko'rsatadi.

Harmine molekulasining N^o holatida alkillanishi β -karbolin yadrosini saqlagan holda molekulaning periferik tuzilishini boshqarish imkonini beradi. Adabiyotdagi preparativ natijalar N^o-methyl, N^o-ethyl, N^o-propyl va N^o-butyl hosilalarni nisbatan yuqori chiqishlarda olish mumkinligini ko'rsatadi.

Antimikrob tadqiqotlarning qiyosiy tahlili esa harmine skeletining strukturaviy modifikatsiyasi ayrim bakteriyalarga nisbatan MIC qiymatini sezilarli darajada o'zgartirishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Xususan, adabiyotda keltirilgan 71 hosila *S. dysgalactiae* ga qarshi boshlang'ich harminega nisbatan taxminan to'rt marta past MIC qiymatini namoyon qilgan.

Mazkur ma'lumotlar N^o-substitutsiya asosida harmine hosilalarining maqsadli kutubxonasini yaratish va ularni standartlashtirilgan antimikrob testlarda qiyosiy o'rganish uchun ilmiy asos yaratadi. Bir xil eksperimental sharoitda olingan H1–H5 qatorining biologik ko'rsatkichlari kelgusida substituent tuzilishi bilan antimikrob faollik o'rtasidagi aniq SAR qonuniyatlarini belgilash imkonini beradi.

5. XULOSA

Mazkur ishda *Peganum harmala* L. tarkibidagi biologik faol β -karbolin alkaloidlari, xususan harmine va uning N^o-alkillangan hosilalarini olish hamda ularning antimikrob xususiyatlarini o'rganishning ilmiy asoslari tahlil qilindi. β -Karbolin skeletining strukturaviy xususiyatlari, N^o holatining kimyoviy modifikatsiyaga moyilligi



va ushbu modifikatsiyaning biologik faollikka ta'sir qilish imkoniyatlariga alohida e'tibor qaratildi.

Harmine molekulasi N⁹ holatida alkillanishi β -karbolin yadrosini saqlagan holda molekulaga turli strukturaviy fragmentlarni kiritish imkonini berishi aniqlandi. N⁹-methyl, N⁹-ethyl, N⁹-propyl, N⁹-butyl va N⁹-benzyl hosilalarining sintezi bo'yicha mavjud eksperimental ma'lumotlarning qiyosiy tahlili ushbu transformatsiyalarning preparativ jihatdan amalga oshirilishini ko'rsatdi.

Adabiyotdagi eksperimental ma'lumotlarga ko'ra, N⁹-methylharmine, N⁹-ethylharmine va N⁹-propylharmine mos ravishda 91, 84 va 75% chiqish bilan olingan. N⁹-butylharmine uchun 70% chiqish qayd etilgan. Ushbu natijalar N⁹ holatining harmine molekulasi strukturaviy modifikatsiya qilish uchun qulay reaksiyon markaz ekanligini tasdiqlaydi.

N⁹-alkillanish natijasida hosil bo'lgan birikmalarning tuzilishi ¹H NMR spektroskopiyasida substituentlarga xos diagnostik signallarning paydo bo'lishi bilan tasdiqlanishi mumkin. Jumladan, N⁹-methyl hosilada N-CH₃ guruhiga, N⁹-ethyl, N⁹-propyl va N⁹-butyl hosilalarda esa N-CH₂ fragmentlariga tegishli yangi signallarning kuzatilishi N-alkillanishning muhim spektroskopik belgilaridir.

β -Karbolin alkaloidlarining antimikrob xususiyatlari bo'yicha mavjud ma'lumotlarning tahlili harmine turli Gram-musbat va Gram-manfiy mikroorganizmlarga qarshi biologik faollikka ega ekanligini ko'rsatdi. Shu bilan birga, harmine skeletini kimyoviy modifikatsiya qilish natijasida boshlang'ich alkaloidga nisbatan pastroq MIC qiymatlariga ega hosilalarni olish mumkinligi ham avvalgi eksperimental tadqiqotlarda qayd etilgan.

Qiyosiy ma'lumotlarda boshlang'ich harmine *Streptococcus dysgalactiae* ga nisbatan 175 μ g/mL MIC qiymatini namoyon qilgan bo'lsa, ayrim sintetik harmine hosilalarida bu ko'rsatkich 43.7 μ g/mL gacha kamaygan. Bu harmine skeletining strukturaviy modifikatsiyasi natijasida antimikrob xususiyatlarni sezilarli o'zgartirish mumkinligini ko'rsatadi.

Biroq antimikrob faollikning o'zgarishini faqat substituent hajmi yoki molekula lipofilligining ortishi bilan tushuntirish yetarli emas. Birikmaning suvli muhitdagi eruvchanligi, ionlanish xususiyati, bakterial membranadan o'tish qobiliyati, sterik va elektron parametrlar ham biologik faollikka ta'sir qilishi mumkin.



Shu nuqtai nazardan N^o-methyl, N^o-ethyl, N^o-propyl va N^o-butyl hosilalardan tashkil topgan gomologik qator substituent zanjiri uzunligining antimikrob xususiyatlarga ta'sirini tizimli ravishda o'rganish uchun qulay model hisoblanadi. N^o-benzyl hosilaning ushbu qatorga kiritilishi esa aromatik fragmentning ta'sirini alifatik substituentlar bilan qiyoslash imkonini beradi.

Umuman olganda, *P. harmala* β -karbolin alkaloidlari, xususan harmine, yangi yarim sintetik biologik faol birikmalar yaratish uchun istiqbolli tabiiy molekulyar platforma hisoblanadi. N^o holatining maqsadli modifikatsiyasi esa ushbu sinf birikmalarining strukturaviy xilma-xilligini kengaytirish va antimikrob faolligi yuqori bo'lgan istiqbolli hosilalarni aniqlash imkonini beradi.

Kelgusida H1–H5 qatoridagi birikmalarni bir xil sintetik va biologik eksperimental sharoitlarda qiyosiy o'rganish, ularning MIC va MBC/MFC qiymatlarini aniqlash, shuningdek fizik-kimyoviy parametrlar bilan biologik faollik o'rtasidagi miqdoriy bog'liqliklarni tahlil qilish maqsadga muvofiqdir.

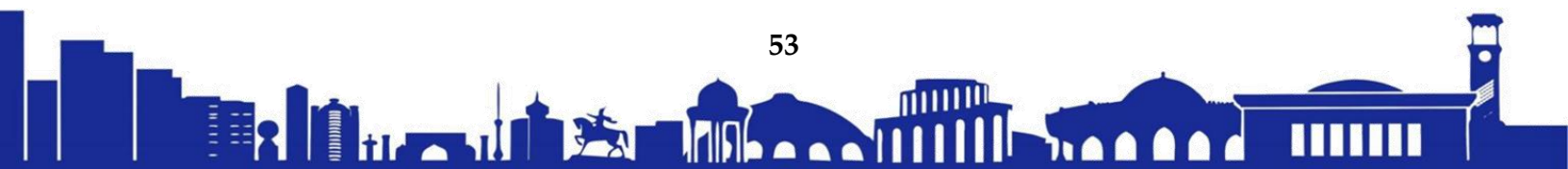
6. TADQIQOTNING ILMIY YANGILIGI VA AMALIY AHAMIYATI

Mazkur tadqiqotning ilmiy yo'nalishi *Peganum harmala* L. ning asosiy β -karbolin alkaloidlaridan biri bo'lgan harmine molekulasining N^o holatini maqsadli modifikatsiya qilish hamda substituent tuzilishining antimikrob xususiyatlarga ta'sirini tizimli ravishda o'rganishga asoslangan.

Tadqiqotda bir xil β -karbolin yadrosiga ega, biroq N^o-substituentining tuzilishi bilan farqlanuvchi N^o-methyl, N^o-ethyl, N^o-propyl, N^o-butyl va N^o-benzyl harmine hosilalaridan tashkil topgan qator tanlangan. Bunday yondashuv N^o-substituent uglerod zanjiri uzunligi va aromatik fragmentning mavjudligi bilan antimikrob faollik o'rtasidagi bog'liqlikni qiyosiy baholash imkonini beradi.

Ishning ilmiy ahamiyati tabiiy β -karbolin skeletini saqlagan holda uning periferik tuzilishini o'zgartirish orqali biologik xususiyatlarni boshqarish imkoniyatini o'rganishdan iborat.

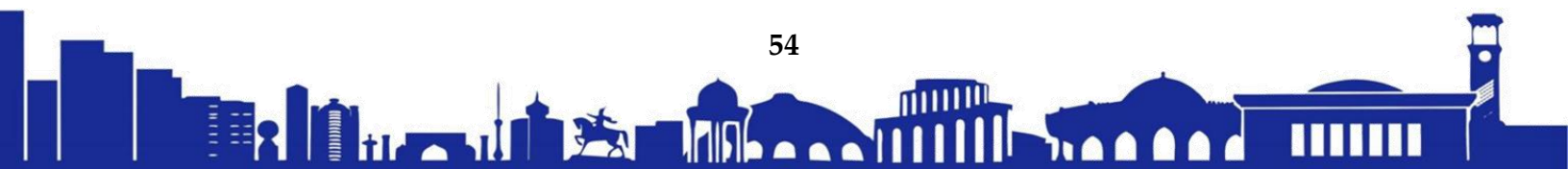
Tadqiqotning amaliy ahamiyati esa yuqori antimikrob faollik namoyon qiluvchi hosilalar aniqlangan taqdirda, ularni keyingi chuqurlashtirilgan mikrobiologik, toksikologik va farmakologik tadqiqotlar uchun yetakchi birikmalar sifatida tanlash imkoniyatidan iborat.



Aniqlangan tuzilish–faollik qonuniyatlari kelgusida harmine va boshqa β -karbolin alkaloidlari asosida yangi hosilalarni maqsadli loyihalashda foydalanilishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI: (REFERENCES)

1. Ahmad A., Khan K.A., Sultana S., Siddiqui B.S., Begum S., Faizi S., Siddiqui S. Study of the in vitro antimicrobial activity of harmine, harmaline and their derivatives. **Journal of Ethnopharmacology**. 1992;35(3):289–294. doi:10.1016/0378-8741(92)90027-O.
2. Nenaah G. Antibacterial and antifungal activities of β -carboline alkaloids of *Peganum harmala* (L.) seeds and their combination effects. **Fitoterapia**. 2010;81(7):779–782. doi:10.1016/j.fitote.2010.04.004.
3. Arshad N., Zitterl-Eglseer K., Hasnain S., Hess M. Effect of *Peganum harmala* or its beta-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. **Phytotherapy Research**. 2008;22(11):1533–1538. doi:10.1002/ptr.2528.
4. Xing M., Shen F., Liu L., Chen Z., Guo N., Wang X., Wang W., Zhang K., Wu X., Wang X., Li Y., Sun S., Yu L. Antimicrobial efficacy of the alkaloid harmaline alone and in combination with chlorhexidine digluconate against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* grown in planktonic and biofilm cultures. **Letters in Applied Microbiology**. 2012;54(5):475–482. doi:10.1111/j.1472-765X.2012.03233.x.
5. Lee J.H., Kim Y.G., Shim S.H., Lee J. Antibiofilm activities of norharmane and its derivatives against *Escherichia coli* O157:H7 and other bacteria. **Phytomedicine**. 2017;36:254–261. doi:10.1016/j.phymed.2017.10.013.
6. Iranshahy M., Fazly Bazzaz S., Haririzadeh G., Abootorabi B.Z., Mohamadi A.M., Khashyarmansh Z. Chemical composition and antibacterial properties of *Peganum harmala* L. **Avicenna Journal of Phytomedicine**. 2019;9(6):530–537. doi:10.22038/AJP.2019.13382.
7. Wang N., An J., Zhang Z., Liu Y., Fang J., Yang Z. The antimicrobial activity and characterization of bioactive compounds in *Peganum harmala* L. based on HPLC and HS-SPME-GC-MS. **Frontiers in Microbiology**. 2022;13:916371. doi:10.3389/fmicb.2022.916371.



8. Zhu Z., Zhao S., Wang C. Antibacterial, antifungal, antiviral, and antiparasitic activities of *Peganum harmala* and its ingredients: A review. **Molecules**. 2022;27(13):4161. doi:10.3390/molecules27134161.
9. Moloudizargari M., Mikaili P., Aghajanshakeri S., Asghari M.H., Shayegh J. Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. **Pharmacognosy Reviews**. 2013;7(14):199–212. doi:10.4103/0973-7847.120524.
10. Liang Y., Song T., He B., Tang L., Zhou D., He D. Synthesis and antibacterial study of novel harmine derivatives and tetrahydro- β -carboline derivatives in vitro. **Molecules**. 2022;27(9):2888. doi:10.3390/molecules27092888.
11. Shaheen H.A., Issa M.Y. In vitro and in vivo activity of *Peganum harmala* L. alkaloids against phytopathogenic bacteria. **Scientia Horticulturae**. 2020;264:108940. doi:10.1016/j.scienta.2019.108940.

