

ЎЗБЕКИСТОН ССР ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ ВА ЛЕНИН НОМИДАГИ  
ЎРТА ОСИЁ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

Ўзбекистон ССР Фанлар Академиясининг академиги

**О.С. СОДИҚОВ**

*Anabasis aphylla*  
**АЛКАЛОИДЛАР**  
**ХИМИЯСИ**



ЎЗБЕКИСТОН ССР ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ НАШРИЁТИ  
ТОШКЕНТ—1956

АКАДЕМИЯ НАУК УЗБЕКСКОЙ ССР И СРЕДНЕАЗИАТСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. В. И. ЛЕНИНА

Академик Академии Наук Узбекской ССР

**А.С. САДЫКОВ**

**ХИМИЯ**  
**АЛКАЛОИДОВ**  
*Anabasis aphylla*



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК УЗБЕКСКОЙ ССР  
ТАШКЕНТ—1956

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Зарождение многих разделов органической химии и новых отраслей промышленности связано с изучением веществ, выделенных из растений.

За последние годы в области химии растительных веществ имеются особенно большие достижения. Успешно ведутся многочисленные исследования алкалоидов, антибиотиков, витаминов, гормонов, ферментов и других веществ. Установлено строение и осуществлен синтез ряда жизненно важных соединений. Очевидно, дальнейшее развитие органической химии в этом направлении должно привести к открытию новых фактов о составе и свойствах природных веществ.

Современное состояние органической химии открывает возможности еще более глубокого проникновения в сущность процессов, связанных с жизнедеятельностью организмов.

Химическое изучение растительности Советского Союза приобретает особое значение. Большие заросли диких растений на огромной территории нашей Родины необходимо рассматривать как возможные запасы сырья для различных отраслей народного хозяйства и как объекты исследования. Различные эколого-географические условия, начиная от высокогорий и кончая пустынями, не могли не оказать влияния на своеобразие и разнообразие флоры нашей страны. В этом отношении республики Средней Азии, в том числе Узбекистан, отличаются особым богатством дикорастущей флоры.

В изучении природных веществ видное место занимает химия алкалоидов. В этой области за последние годы проводится интенсивная работа в СССР и за границей.

Первым растительным алкалоидом, открытым в Советском Союзе, является анабазин, который был выделен в 1929 г. академиком А. П. Ореховым из среднеазиатского растения *Anabasis Aphylla*. В дальнейшем А. П. Орехов,

совместно с Г. П. Меньшиковым и сотрудниками, установил строение анабазина. Кроме анабазина, из растения выделены и изучены лупинин, афиллидин, афиллин и др. Открытие анабазина вошло в историю создания химии алкалоидов в нашей стране.

После обнаружения инсектисидных свойств анабазина была налажена промышленная переработка растения для получения анабазин-сульфата.

А. П. Ореховым и П. С. Массажетовым организовывались экспедиции в различные районы нашей страны для поисков и сбора лекарственных и ядовитых растений. Собранные материалы подвергались глубокому химическому исследованию; в результате было выделено несколько сотен видов алкалоидов. Некоторые из них нашли применение в медицине.

В настоящее время анабазин-сульфат широко применяется в качестве средства для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур, особенно хлопчатника.

Хлопководство является одной из ведущих отраслей народного хозяйства нашей республики.

В решениях XX съезда Коммунистической партии Советского Союза поставлена важнейшая задача дальнейшего всемерного развития хлопководства в нашей республике и увеличения производства хлопка-сырца в 1960 г. по сравнению с 1955 г. примерно в 1,5 раза.

XIII съезд Коммунистической партии Узбекистана обратил серьезное внимание научно-исследовательских учреждений Республики на разработку наиболее эффективных методов борьбы с вредителями и болезнями хлопчатника.

Исходя из этих задач, за последние годы нами проводились работы по химическому исследованию различных видов анабазиса на содержание алкалоидов и других веществ. Эти исследования позволили выявить новые источники сырья для производства анабазин-сульфата, а также изучить новые алкалоиды, выделенные из растений.

Предлагаемая монография представляет собой обзор по химии алкалоидов *A. aphylla*. В ней даются общие сведения о различных видах анабазиса и о содержании в них алкалоидов и других химических веществ. Основное внимание было уделено химии алкалоидов *A. aphylla*, особенно анабазина, являющегося главным алкалоидом растения.

Отмечено, в каком состоянии находится в настоящее время научно-исследовательская работа в области изучения алкалоидов этого растения. Автор пытался возможно полнее собрать литературу по химии алкалоидов *A. aphylla*, вышедшую до 1954 г. Кроме того, в монографии приведе-

ны работы, выполненные автором и его сотрудниками за последние 10—12 лет, сначала на кафедре органической химии, а затем химии растений Среднеазиатского государственного университета им. В. И. Ленина и в Институте химии АН УзССР.

Литературные ссылки, освещение вопросов фармакологии и биохимической методики не претендуют на достаточную полноту. Замечания, которые могут быть сделаны по отдельным вопросам монографии, будут приняты автором с большой признательностью.

В заключение автор считает приятным долгом выразить глубокую благодарность академику Кнунянцу И. Л., академику Академии Наук УзССР Юнусову С. Ю., члену-корреспонденту АН УзССР Цукерванику И. П., доктору химических наук Лазурьевскому Г. В., кандидатам химических наук Абубакирову Н. К., Киселеву В. С., Отрощенко О. С., Назаровой З. Н., Масленниковой В. А. и другим товарищам, принимавшим участие в просмотре, рецензировании и редактировании рукописи.

Автор

1 апреля 1955 г.,  
Ташкент

---

## Глава 1

### ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

#### БОТАНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ *ANABASIS APHYLLA* L.

*Anabasis aphylla* принадлежит к полиморфному роду анабазис, входящему в семейство маревых (*Chenopodiaceae*). Это семейство широко распространено по всему земному шару, в пустынных и полупустынных зонах. Всего в нем насчитывается около 100 родов и приблизительно 1400 видов<sup>1</sup> (список приводится в конце каждой главы).

Некоторые из родов, например *Suaeda Forsk.*, встречаются в Старом и в Новом свете; другие же характерны для той или иной ограниченной области. На территории СССР встречается 51 род, свыше 350 видов. В Средней Азии произрастает более 250 видов, относящихся к 50 родам<sup>2</sup>. По подсчетам Лазурьевского и Садыкова<sup>3</sup>, уже более 200 видов растений семейства маревых подвергались исследованию на содержание алкалоидов; из них около 50 оказались алкалоидоносными.

Большинство маревых—растения травянистые, но есть полукустарники, кустарники и небольшие деревца. Преобладающее большинство характеризуется очень мелкими листьями своеобразной формы: они не плоские, в сечении круглые или полукруглые. Часто листья совсем не развиваются—редуцированы до чешуи, и функции листьев выполняют зеленые веточки и стебли.

Интересно отметить, что большинство ботаников, занимавшихся изучением семейства маревых<sup>4</sup>, считает его очень древним. Типичное для этого семейства упрощенное строение цветов расценивается, в данном случае, как явление вторичное, но одновременно считается, что внутри семейства и родов имеется немало молодых линий (ветвей).

Практически наиболее интересными являются роды *Anabasis* и *Salsola*. Они довольно хорошо изучены и в химическом отношении. Необходимо отметить, что у всех растений семейства *Chenopodiaceae* алкалоиды обнаружены лишь за последние 15—20 лет, когда под руководством

академика Орехова стали проводиться систематические поиски и исследования алкалоидоносных растений Советского Союза.

Наиболее типичными в этом отношении следует считать роды *Chenopodium*, *Salsola* и *Anabasis*, среди которых алкалоиды обнаружены в видах, относящихся к различным секциям этих родов. На территории СССР произрастает около 26 видов рода *Chenopodium*, причем алкалоиды найдены в 6 видах.

Что касается рода *Salsola*, то из 72 видов, произрастающих на территории СССР, алкалоиды найдены только в 15 видах.

Из 29 видов рода *Anabasis*, также растущих в СССР, алкалоиды пока обнаружены у 14 видов (см. табл. 1).

Алкалоидосодержащие виды анабазиса относятся к трем из четырех секций; из секции *Adenophora* Iljin виды, содержащие алкалоиды, пока неизвестны. Повидимому, это объясняется, с одной стороны, неполнотой исследования всего рода и, с другой—тем обстоятельством, что в различные фазы развития растений содержание алкалоидов сильно колеблется, а иногда доходит до минимума, трудно обнаруживаемого при качественном определении. Это было показано рядом исследователей, особенно полно в обзорной статье С. Ю. Юнусова<sup>5</sup> о динамике накопления, изменения и роли алкалоидов в растении и монографическом исследовании В. С. Соколова<sup>6</sup> об алкалоидоносных растениях СССР.

В настоящее время еще нельзя высказать сколько-нибудь определенного мнения о связи алкалоидоносности различных видов растений семейства маревых с их филогенетическим положением, так как все семейство еще недостаточно обследовано.

Особый интерес представляет вопрос—является это семейство древним или молодым. Существует мнение<sup>7</sup>, что наличие алкалоидов характеризует древность соответствующих групп растений. Однако, небезинтересно отметить то обстоятельство, что в нескольких случаях, в частности в роде *Anabasis*, алкалоиды обнаружены именно в молодых видах.

Выводы о связи алкалоидоносности с „возрастом“ вида (рода, семейства) сейчас трудно сделать еще потому, что среди ботаников существуют значительные разногласия по вопросам филогенетического положения тех или иных растений.

Для освещения этого вопроса необходимо специально изучить максимально большое число растений—представи-

телей древних и молодых видов—в разные периоды вегетации, с учетом содержания алкалоидов в различных органах.

\* \* \*

Род *Anabasis*\*, установленный Линнеем в 1758 году, является одним из интересных родов семейства маревых.

Виды этого рода, как правило,—безлистные многолетние растения с несколько утолщенными, сочными (за исключением *Anabasis micradena*), четко членистыми стеблями. Поэтому большинство видов анабазиса по-узбекски называется кырк-бугум, что значит „сорок члеников“. У одних из них, обычно типа полукустарников, явно развиты многолетние основания побегов; у других—эти основания сростаются в едва возвышающиеся над поверхностью почвы многолетние образования, называемые каудиксом.

О том, насколько внешне отличаются разные виды анабазисов, отчасти свидетельствует то обстоятельство, что у народов Средней Азии и Кавказа этот род не имеет одного общего названия. Так, *A. aphylla* в Казахстане называют итсигек; в Туркмении—ульдрук, а в Азербайджане—блдурген. Русское название *A. aphylla*—ежовник безлистный. *A. Salsa* и близкий вид *A. ramosissima* по-узбекски называются биургун, в то время как большинство видов, как указывалось выше, известно под названием кырк-бугум.

Различные виды анабазиса отличаются друг от друга и по характеру плодов: одни виды (меньшинство) имеют плоды бескрылые, ягодообразные; другие, в том числе *A. aphylla*, имеют плоды крылатые, сухие.

Из общего количества 30 видов анабазиса 26 встречаются на территории СССР. В Средней Азии имеется 22 вида, в том числе 10 видов эндемичны для нее и Южного Казахстана. Вне пределов СССР произрастают 12 видов.

При биохимическом исследовании *A. aphylla*<sup>8</sup>, собранного в Южном Казахстане, обнаружено существование двух его разновидностей, различающихся окраской побегов. Одна форма—*A. aphylla* var. *Cicini*—имеет стебли зеленые, другая—*A. aphylla* var. *Iljini*—сизые; первая форма богаче алкалоидами, чем вторая.

Многие виды анабазиса могут расти и в неблагоприятных экологических условиях. В Средней Азии они часто являются единственными поселенцами на такырах и такы-

\* *Anabasis*—от греческого слова „анабасис“—восхождение, впервые встречается у Плиния<sup>1</sup>.

рообразных участках. *A. Salsa* *A. ramosissima* заселяют громадные площади на Устюрте, в Бед-Пак-Дала и северо-западной части Кзыл-Кумов.

Систематикой рода *Anabasis* занимались несколько ботаников. Не вдаваясь в детали, мы отметим лишь две системы рода: Коговин<sup>9</sup>, по признаку строения соцветия, различает две секции и относит *A. aphylla* к секции *Monanthus* Eug. Kog., которую автор считает молодой ветвью рода. Ильин<sup>1,4</sup> различает четыре секции по нескольким признакам (строение листьев, тип плодов и др.). В этой системе *A. aphylla* находит место в секции *Euanabasis* Bge, которую автор также считает молодой.

Приводим список видов анабазиса, встречающихся в пределах СССР, с указанием качественного и количественного содержания алкалоидов (табл. 1); основные признаки и районы распространения заимствованы нами, в основном, из статьи Массажетова<sup>10</sup> (табл. 1).

*A. aphylla*—сильно ветвистый полукустарник<sup>1,4,8,10,15,16,17</sup>, достигающий высоты 90 см; чаще же кусты его имеют высоту около 50 см. Основания куста на высоте 5—10—15 см над землей образованы многолетними деревянистыми побегами.

Растение безлистное—вместо листьев развиваются треугольные чешуи, попарно срастающиеся; мелкие невзрачные цветочки собраны в колосовидные соцветия на концах стеблей и ветвей. При плодах листочки околоцветника образуют крыловидные выросты. Цветет анабазис в июне-июле; плодоносит в августе—сентябре.

Анабазис имеет довольно глубокую корневую систему (иногда до 10 м). Это типичное растение низовьев рек. Растет и на легких и на тяжелых почвах. Обязательным условием нормального развития растения является неглубокое залегание грунтовых вод. К засолению анабазис мало чувствителен и встречается совместно с наиболее солеустойчивыми представителями семейства маревых.

Характерной биологической чертой анабазиса, интересной с точки зрения возможностей практического его использования, является высоко развитая способность к отрастанию побегов. Эта способность позволяет делать два-три укуса зеленой массы в год. Массажетов<sup>10</sup>, много занимавшийся *A. aphylla*, утверждает, что отдельные кусты этого растения живут более 10 лет.

Плотность зарослей *A. aphylla*, в зависимости от условий произрастания, колеблется в широких пределах. Нередко встречаются настолько плотные заросли, что уборку зеленой массы можно было бы осуществить машинами.

Таблица 1

Алкалоидоносность различных видов анабазиса

Секции	Виды рода анабазис в СССР	Основные признаки	Районы распространения	Обнаружены алкалоиды (в %)	Ссылка на литературу
по Е. Коговину	по М. Ильину				
1. <i>Polyanthos</i> Eug. Kog.	1. <i>Sedifera</i> Ulbrich	Однолетнее растение, высотой 5—10 см. Многолетнее растение, высотой 5—15 см. То же	Кзыл-Кумы, Кара-Кумы, Аму-Дарья, такыры и щебнистые склоны. Памиро-Алай, Тянь-Шань, щебнистые склоны. Кашгария, Арало-Каспий, каменистые склоны		
	2. <i>Adenophora</i> Iljin				
2. <i>Monanthos</i> Eug. Kog.		Полукустарник, высотой 5—15 см	Горы Зайсана, каменистые склоны. Джунгария, Кашгария	0,014—3,5	11,12
		Полукустарник, высотой 10—25 см	Тянь-Шань, долина р. Нарын, о'знение третичных глин.		
		Полукустарник, высотой 5—10 см	Алтай, Монголия, Тибет, Китай		
	3. <i>Brachylepis</i> (C. A. M.) Bge	Полукустарник, высотой 5—25 см	Арал-Каспий, Прибалхашье, Кзыл-Кумы, Сыр-Дарья, Карсакпай, Нижняя Волга, Иртыш, Баку, Верх. Тобольский район. Джунгария, Кашгария		

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
		<i>A. ramosissima</i> M i l k w.	Полукустарник, высотой 20—25 см	Арал-Каспий, Прибал- хашье, Кызыл-Кумы и Сыр-Дарья; такры, со- лончаковые пустыни	0,07—0,152	13,11
		<i>A. erlopoda</i> (S c h r e p k) B e n t h.	Многолетнее ра- стение, высотой 10—30 см	Арал-Каспий, Прибал- хашье, Кара-Кумы, Кзыл-Кумы, Аму-Дарья, Тянь-Шань; такры, солончаковые пустыни		
		<i>A. ferganica</i> E u g. K o r.	Многолетнее ра- стение, высотой 20—70 см	Кара-Кумы, Сыр-Дарья, Памиро-Алай; солонча- ковые пустыни, такры	0,05—1,33	11,12 13,14
		<i>A. turkeslanica</i> E u g. K o r.	Многолетнее ра- стение, высотой 30—50 см	Мирзачуль, глинистые солончаковые пустыни	0,08	13
		<i>A. brachiata</i> F. e t M.	Многолетнее ра- стение, высотой 15—25 см	солончаковые пустыни	0,42	12
		<i>A. cretacea</i> P a l l	Многолетнее ра- стение, высотой 4—10 см	Кара-Кумы, Кызыл-Кумы, Арал-Каспий, Прибал- хашье, Сыр-Дарья, мело- вые известковые склоны	0,06—0,38	12,13
		<i>A. macroptera</i> M o q.	Многолетнее ра- стение, высотой 3—10 см	Арал-Каспий, Прибал- хашье, известковые мергели, пестрые глины. Нижний Дои, Нижне Волжский, Верхне-То- больский районы	Качественно	3
		<i>A. truncata</i> (S c h r e p k) B e g e	Многолетнее ра- стение, высотой 5—15 см	Тянь-Шань, пестроцвет- ные песчаники. Иран, Афганистан		
		<i>A. aphylla</i> L.	Многолетнее ра- стение, высотой 30—90 см	Арал-Каспий, Прибал- хашье, мель, пестро- цветные глины. Джун- гария, Кашгария	0,071—0,079	11
					1,29—12	2,11

Не описанные во "Фло-  
ре СССР" виды анаба-  
зиса, содержащие алка-  
лоиды

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
		<i>A. balchaschensis</i> I l j i n	Полукустарник, высотой 15—40 см	Прибалхашье, щебни- стые пустыни. Джунга- рия, Кашгария		
		<i>A. pauciflora</i> M . P o p .	Полукустарник, высотой 30—40 см	Прибалхашье, глинистые солончаковые склоны		
		<i>A. gypsicola</i> I l j i n	Многолетнее ра- стение, высотой до 50 см	Арал-Каспий, предгорья Кара-Тау, гипсоносные глины	Качественно	3
		<i>A. elatior</i> (C. A. M). S c h i s c h k.	Полукустарник, высотой 15—35 см	Прибалхашье, солонча- ковые саксаульники. Джунгария, Кашгария		
		<i>A. korovinii</i> I l j i n	Полукустарник, высотой 12—20 см	Джунгаро-Торбагагай, Восточный Тянь-Шань, щебнистые склоны		
		<i>A. jaxartica</i> (B e g e) B e n t h.	Многолетнее ра- стение, высотой 15—20 см	Сыр-Дарья, Джунгаро- Торбагагай, сухие солон- чаки		
		<i>A. hispidula</i> (B e g e) B e n t h.	Многолетнее ра- стение, высотой 25—30 см	Тянь-Шань, горная Турк- мении, пустынные пред- горья		
		<i>A. Gontscharovii</i> I l j i n			Качественно	3
		<i>A. pulcherrima</i> I l j i n			Качественно	3
		<i>A. undulata</i> I l j i n			Качественно	3
		<i>A. fugeniae</i> I l j i n				
		<i>A. iljinii</i>	Полукустарник, высотой 10—16 см	Кавказ		
				Акусукан, Каракал	0,47	12

По наблюдению Массажетова, иногда на кустах *A. aphylla* появляются гусеницы, называемые местным населением „юлдуз-курт“, повидимому, питающиеся соками зеленых ветвей. Кроме того, изредка на кустах обнаруживаются галлообразующие вредители.

О повреждаемости *A. aphylla* различными вредителями и насекомыми из семейств *Eryophyidae* и *Tortridae* сообщают в своей работе Мелкумян и Щипанова<sup>18</sup>.

Весьма интересные данные приводит Ильин<sup>19</sup>, заметивший, что в момент цветения растение бывает усеяно луговыми мотыльками.

Воздух, где произрастает *A. aphylla*, особенно в знойную пору, насыщен пряным запахом: это объясняют присутствием эфирных масел, выделяемых растениями. Однако в имеющейся литературе нет никаких сведений о содержании и составе эфирных масел в этом растении. Нам неоднократно приходилось иметь дело с различными видами анабазиса, но ни в одном случае эфирных масел не удалось обнаружить.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ *A. APHYLLA*

В статье „К происхождению флоры пустынь Средней Азии“ Ильин<sup>4</sup> пишет: „... вид *A. aphylla* имеет очень широкий ареал распространения. Это растение является довольно обычным в Северо-Западной Африке, в пределах Марокко, Алжира и Туниса; северная граница проходит через Южный Казахстан“.

По данным Массажетова<sup>10</sup>, мощные заросли *A. aphylla* находятся в различных районах Казахстана и низовьях Аму-Дарьи. На севере распространяется до Аральского моря, Чкаловской области и реки Иртыш. Промышленные запасы сосредоточены в низовьях бассейна рек Арысь, Талас и Сыр-Дарья.

В Таджикистане *A. aphylla* распространен в районе Ленинабада, Ура-Тюбе и Шахристана. В Узбекистане—в Ферганской долине, в Кунградском и Ходжейлинском районах Кара-Калпакской АССР. На востоке—по всему Семиречью до рек Иртыш, Чу и Или.

За пределами Средней Азии<sup>18</sup> и Казахстана *A. aphylla* распространен в восточной и юго-восточной частях Азербайджанской ССР и на юго-западе Нахичеванской АССР. Особенно большие заросли встречаются в Кибристане и Ширванской степи.

В капитальной статье Ильина<sup>20</sup> „Перспективы изучения инсигека в свете хозяйственных задач“ подытожены дан-

ные, собранные при изучении *A. aphylla* в различных районах Советского Союза. На основании тщательного анализа литературного и собственного экспедиционного материала автором дается ареал распространения *A. aphylla* в СССР и районы освоения этого ценного промышленного сырья.

Значительные запасы зарослей *A. aphylla* обнаружены в Куня-Ургенчском районе Ташаузской области Туркменской ССР. На основании работ Шалыта и Соколова<sup>21</sup>, Верник и Майлун<sup>22</sup> и нашей доказана целесообразность промышленного использования зарослей растений для получения анабазин-сульфата.

Наблюдения многих исследователей<sup>8,10,18,20,21</sup> привели к общему заключению, что у *A. aphylla* в естественных условиях вегетативное размножение почти отсутствует; размножается оно семенами. Клышев и Угренинова<sup>23</sup>, начиная с 1947 г., занимаются культурой *A. aphylla* в Чуйском и Чаяновском районах Казахской ССР. Ими установлена интересная закономерность относительно содержания анабазина, который находится в растении в смеси с другими алкалоидами. В первый год вегетации растение исключительно накапливает анабазин, а в последующие годы относительно количество анабазина постепенно падает.

Можно думать, что введение *A. aphylla* в культуру позволит вывести формы с более высоким содержанием алкалоидов. Для культуры *A. aphylla* можно использовать засоленные почвы с более высоким залеганием грунтовых вод.

#### ЯДОВИТЫЕ СВОЙСТВА *A. APHYLLA* И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Ядовитые и лекарственные свойства *A. aphylla* давно известны местному населению. Так, например, порошком, полученным из стебля, присыпали раны; отваром корней лечили туберкулез<sup>24</sup>. Отваром растения пользовались для уничтожения личинок, заходящих в раны животных.

О ядовитости *A. aphylla* в литературе существуют разноречивые данные. Ботаники, как правило, считают это растение непоедаемым, непригодным для скота. Во „Флоре СССР“<sup>1</sup> написано: „... этот вид анабазиса совсем не поедается скотом“.

Известен ряд случаев отравления крупного рогатого скота, овец, коз и верблюдов этим растением<sup>25,26</sup>. Однако в Кунградском районе КК АССР *A. aphylla* после морозов считается неплохим зимним кормом для овец и верблюдов.

Ядовитые свойства *A. aphylla* используются для различ-



ных целей. Имеется ряд работ, в которых указывается, что отвары и настои растения могут применяться для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур и паразитами. Так, по наблюдениям, проведенным Галузо<sup>27</sup>, отвар растения при комбинировании с настоем из кара-андыс (*Inula helenium*) может с успехом применяться для лечения чесотки овец.

По данным Ахундовой-Туаевой<sup>28</sup>, а также других авторов<sup>29,30</sup>, отвары *A. aphylla* широко рекомендуются для борьбы с сосущими вредителями сельскохозяйственных культур.

Багдашев<sup>31</sup>, проводивший опыты по применению отваров из *A. aphylla* в ветеринарной практике, сообщает, что отвар, приготовленный из расчета 1 кг сухой травы на 10 литров воды, оказался губительным для свинных вшей.

Приведенные примеры показывают возможность использования отваров и настоек из растения, особенно в районах его произрастания, для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур и паразитами животных.

Для практического использования вышеописанных свойств *A. aphylla* потребовалось химическое изучение растения с целью выявления действующего начала. После установления наличия такового в растении была налажена промышленная переработка *A. aphylla* для получения анабазин-сульфата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. М. М. Ильин, Флора СССР 6, 2, 281, изд. АН СССР, М.—Л., 1936.
2. П. С. Массажетов, Тр. ВИЛАР, вып. 9, 11 (1947).
3. Г. В. Лазурьевский, А. С. Садыков, Тр. САГУ, юбил. сб., серия „химия“, 1, 3 (1945).
4. М. М. Ильин, Сов. ботаника, № 6, 103 (1937).
5. С. Ю. Юнусов, Изв. АН УзССР, „химия“, № 4, 11 (1948).
6. В. С. Соколов, Алакклоидоносные растения СССР, изд. АН СССР, М.—Л., 1952.
7. А. В. Благовещенский, Успехи совр. биологии, № 2 (1932).
8. Л. К. Клышев, Изв. АН КазССР, сер. физиол. и биохим. раст., № 39, вып. 2, 61 (1947).
9. Е. П. Коровин, Бюлл. САГУ, вып. 20 (1935).
10. П. С. Массажетов, Тр. ВИЛАР, вып. 10, 257 (1950).
11. Н. Г. Прейн, Сов. ботаника, № 6, 114 (1938).
12. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, М. Н. Набиев, ДАН УзССР, № 1, 21 (1951).
13. И. Т. Васильченко, Сов. ботаника, № 1, 171 (1937).
14. А. С. Садыков, Н. А. Ашрапова, ДАН УзССР, № 9, 17 (1950).
15. С. Е. Землинский, Лекарств. раст. СССР, изд. Моск. об-ва испыт. природы, М., 1949, стр. 53.
16. Н. В. Павлов, Раст. сырье Казахстана, изд. АН СССР, М.—Л., 1947, стр. 207.

17. Энцикл. словарь лекарств., эфиромасл. и ядовитых растений Сельхозгиз, М., 1951, стр. 18.
18. Г. Б. Мелкумян, И. А. Шипанова, Изв. АН Азерб. ССР, № 10, 58 (1948).
19. М. М. Ильин, Сов. ботаника, № 4, 69 (1937).
20. М. М. Ильин, Раст. сырье, 1, 401, изд. АН СССР, М.—Л., 1948.
21. М. С. Шалыт, Н. М. Соколов, Тр. Туркм. филиала АН СССР, вып. 5, 164 (1944).
22. Р. С. Верник, З. Майлуи, Изв. АН УзССР, № 3, 38 (1952).
23. Л. Клышев, О. А. Угрейникова, Вестник АН КазССР, № 9 (66), 78 (1950).
24. С. С. Сахобиддинов, Дикораст. лекарств. растения Средней Азии, Госиздат УзССР, Ташкент, 1948.
25. И. В. Ларин и др., Кормовые растения сенокосов и пастбищ СССР, Сельхозгиз, М.—Л., 1951.
26. И. А. Гусинин, Токсикология ядовит. растений, Сельхозгиз, М., 1951.
27. И. Г. Галузо, Вестник Каз. филиала АН СССР, № 3, 41 (1944).
28. Л. Ахундова-Туаева, Изв. АН Азерб. ССР, № 12 (1946).
29. Л. К. Клышев, Вестник АН КазССР, № 1—2 (22—23), 66 (1947).
30. П. Г. Рузников, Р. З. Богдановская, Тр. Хим. ин-та Киргиз. филиала АН СССР, вып. 1, 94 (1946).
31. Н. И. Багдашев, Изв. Туркм. филиала АН СССР, № 1, 40 (1949).

## Глава II

### ХИМИЯ АНАБАЗИНА

#### ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНАБАЗИНА

В 1929 г. Орехов<sup>1</sup>, изучая среднеазиатское растение *Anabasis aphylla* L., заготовленное Массажетовым, открыл новый жидкий алкалоид, состава  $C_{10}H_{14}N_2$  (изомер никотина), названный им анабазином. В дальнейших своих работах, совместно с Меньшиковым<sup>2</sup>, он доказал его строение ( $\alpha$ -пиперидил- $\beta$ -пиридин) и выделил из этого растения, кроме анабазина, алкалоиды лупинин ( $C_{10}H_{19}NO$ ), афиллин ( $C_{15}H_{24}N_2O$ ), афиллиндин ( $C_{15}H_{22}N_2O$ ) и основание V ( $C_{15}H_{24}$  или  $26N_2O_2$ ).

Другими исследователями анабазин был обнаружен в различных видах табака. Пиктэ и Ротши<sup>3</sup> подвергли тщательному изучению побочные алкалоиды табака. При этом, наряду с главным алкалоидом—никотином, ими выделено основание состава  $C_{10}H_{14}N_2$  (изомер никотина), названное никотимином. Никотимин—жидкость с т. кип. 250—255°; смешивается с водой и органическими растворителями во всех соотношениях. Легко перегоняется водяным паром. Дает соли хлорплатинат с т. пл. 290°, хлороаруат с т. пл. 182—183°, пикрат с т. пл. 163°. Однако авторам не удалось получить никотимин в достаточно чистом виде и подробно изучить его строение.

После открытия анабазина в *A. aphylla* присутствие анабазина в табаке было установлено Эрнштейном<sup>4</sup>. В противоположность Пиктэ и Ротши, он выделил анабазин из остатка после отгонки никотина с водяным паром.

Многими другими исследователями показано, что в условиях отгонки никотина анабазин остается в растении; для его выделения необходим перегретый пар.

Количество анабазина в табаке незначительно. По данным Эрнштейна, оно достигает 1/200 от содержания никотина.

Исследованиями Шмука<sup>5</sup>, а также Смита<sup>6</sup> было установлено присутствие значительного количества анабазина в родствен-

ном табаку виде *Nicotiana glauca*. Данные, полученные этими авторами, не совсем совпадали с константами анабазина из *A. aphylla*. Поэтому Хмура<sup>7</sup> вновь подвергла детальному исследованию алкалоиды *N. glauca* и доказала наличие анабазина в этом виде табака.

Значительный интерес представляют работы Шмука и его школы по исследованию различных видов табака на содержание алкалоидов. Так, Шмук и Бороздина<sup>8</sup> в результате глубокого изучения 42 видов растений пришли к заключению, что различные виды *Nicotiana* содержат алкалоиды, относящиеся к пиридиновым производным (никотин, норникотин и анабазин). В растениях с малым содержанием алкалоидов преимущественно встречается норникотин. Анабазин является главным алкалоидом *N. glauca*. Кроме того, он также находится в двух видах табака (*N. Dobney* и *N. rotundifolia*).

Значительный интерес представляют результаты исследований<sup>9,10</sup> в области гибридизации *N. rustica* с *N. tabacum*, *N. ditagla* с *N. glauca* по созданию новых форм анабазин содержащих видов табака. Авторам удалось показать, что после скрещивания с *N. glauca* анабазин стали содержать и вышеперечисленные виды *Nicotiana*.

Продолжение подобных исследований, несомненно, даст свои плоды в деле увеличения числа растений, содержащих анабазин, необходимый для промышленности. Кроме того, эти работы также имеют большой теоретический интерес.

Наличие анабазина в табаке в 1937 г. было еще подтверждено Шпетом и Кестлером<sup>11</sup>.

Вскоре после открытия анабазина были установлены его инсектисидные свойства. Смит<sup>12</sup>, изучая токсичность ряда полученных им аналогов никотина, обратил внимание на исключительные инсектисидные свойства вещества, синтезированного им и названного „неоникотином“. „Неоникотин“ был получен при взаимодействии металлического натрия и пиридина с последующим окислением кислородом воздуха. Механизм реакции автором не приводится. Хотя Смит доказательству тождественности „неоникотина“ с *l*-анабазином (полученным из анабазин-сульфата) посвятил специальную работу, ему не удалось довести ее до конца. Орехов и Меньшиков<sup>2</sup> показали, что „неоникотин“ Смита является *l,d*-формой анабазина. Шепф<sup>13</sup> синтезировал анабазин нагреванием изотрипиперидина с уксусно-кислым серебром.

Таким образом, анабазин был открыт сначала в растении, а затем получен синтетически. В настоящее время источниками анабазина являются *A. aphylla* и некоторые

другие виды анабазиса (см. гл. I) и *Nicotiana*. Кроме того, он может быть синтезирован из пиридина и изотрипиперидина.

### ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНАБАЗИНА

Свежеперегнанный анабазин представляет собой бесцветное масло с характерным запахом; он хорошо растворим в обычных органических растворителях, смешивается с водой в любых соотношениях. Водные растворы показывают щелочную реакцию. Перегоняется анабазин без разложения при обычном давлении, отгоняется с трудом водяным паром. На воздухе анабазин сохраняется лучше, чем никотин. Устойчив по отношению к раствору марганцевокислого калия в кислой среде.

Т. кип. 276° (760 мм), 104—105° (2 мм),  $d_{20}^{20}$ —1,0455,  $[\alpha]_D^{20}$ —83,1° (без растворителя),  $n_D^{20}$ —1,5430. Т. пл. + 9°<sup>14</sup>, MR—48,88.

Анабазин образует ряд хорошо кристаллизующихся солей и комплексных соединений с неорганическими, органическими кислотами и другими соединениями: дипикрат с т. пл. 202—205°; фторосиликат с т. пл. 239°; пикролонат с т. пл. 243—244°; хлороаурат с т. пл. 180—182°.

Удовенко и Введенская<sup>15</sup> получили ряд солей анабазина с неорганическими и органическими кислотами: монохлоргидрат с т. пл. 194°; моонитрат с т. пл. 167,5°; монобромгидрат с т. пл. 181°; моноиодгидрат с т. пл. 253°. Сульфат состава  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SO_4$  и фосфат состава  $3C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_3PO_4$  оказались очень гигроскопичными.

Исходя из анализа большинства солей, авторы пришли к заключению, что анабазин с кислотами реагирует как однокислотное основание.

Соли анабазина с муравьиной, масляной и изовалерьяновой кислотами состава  $C_{10}H_{14}N_2RCOOH$  являются сильно гигроскопичными и легко расплываются на воздухе. Уксуснокислый анабазин  $C_{10}H_{14}N_2CH_3COOH$ —кристаллы с т. пл. 88° (из ацетона). В зависимости от соотношения реагентов щавелевая кислота дает с анабазином соли состава  $2C_{10}H_{14}N_2C_2H_2O_4$  с т. пл. 210°;  $C_{10}H_{14}N_2C_2H_2O_4$  с т. пл. 199° и  $C_{10}H_{14}N_2C_2H_2O_4$  с т. пл. 81°. Малоновокислый анабазин  $C_{10}H_{14}N_2C_3H_4O_4$ —кристаллы с т. пл. 66°. Виннокислый анабазин имеет т. пл. 115°. Соли ятарной и лимонной кислот являются гигроскопичными.

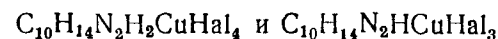
$\alpha$ -нафтилсульфакислота образует соли состава  $C_{10}H_{14}N_2C_{10}H_7SO_3H$  с т. пл. 121° и  $C_{10}H_{14}N_2C_{10}H_7SO_3H$

с т. пл. 139°.

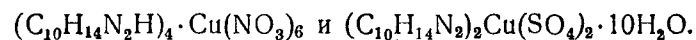
Удовенко и Гранитова<sup>16</sup> изучили взаимодействие анабазина с солями меди в водных растворах в присутствии соответствующих кислот. Авторам удалось выделить и характеризовать следующие соединения анабазина с солями меди:

1.  $CuCl_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$  — кристаллы желтого цвета с т. пл. 205° (с разложением);
2.  $CuCl_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot HCl$  — кристаллы с т. пл. 194—196°;
3.  $CuBr_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2HBr$  — черные кристаллы с т. пл. 214°;
4.  $CuBr_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot HBr$  — кристаллы с т. пл. 157°;
5.  $Cu(NO_3)_2 \cdot 4C_{10}H_{14}N_2 \cdot 4HNO_3$  — кристаллы сине-фиолетового цвета с т. пл. 167°;
6.  $CuSO_4 \cdot 2C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 10H_2O$  — голубые кристаллы.

На основании анализа литературных данных<sup>17</sup> и состава синтезированных солей, авторы считают, что анабазин с медью образует соли комплексных кислот типа



в случае галоидоводородных кислот, а в случае азотной и серной кислот соответственно



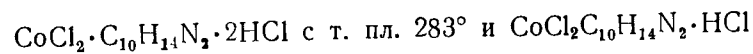
Определена молекулярная электропроводность соединений при 25°. Полученные данные приведены в табл. 2

Т а б л и ц а 2

Молекулярная электропроводность соединений анабазина с солями меди при 25°

Соединение	$\mu$ в при разбавлении (в л)				
	125	250	500	1000	2000
$CuCl_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2HCl$	490,3	539,9	590,2	647,1	693,4
$CuCl_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot HCl$	270,0	284,6	296,1	312,4	327,2
$CuBr_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2HBr$	510,4	562,0	610,0	649,8	678,2
$CuBr_2 \cdot C_{10}H_{14}N_2 \cdot HBr$	363,7	389,0	413,3	438,3	467,6
$Cu(NO_3)_2 \cdot 4C_{10}H_{14}N_2 \cdot 4HNO_3$	519,2	556,4	588,4	612,6	646,1
$CuSO_4 \cdot 2C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 10H_2O$	270,8	313,6	360,4	400,2	443,1

Сушкевич и Удовенко<sup>18</sup> синтезировали комплексные соединения анабазина с солями кобальта состава



с т. пл.  $303^\circ$  и определили их молекулярную электропроводность при  $25^\circ$  (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Молекулярная электропроводность соединений анабазина с солями кобальта при  $25^\circ$

V	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$	$\text{CoCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$
	$\mu_v$	$\mu_v$
128	459,6	311,4
256	512	311,3
512	557,6	327,5
1024	576,4	333,4
2048	615,8	335,6
4096	632,4	352,2

На основании данных таблицы, авторы пришли к заключению, что соединение  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$  легко диссоциирует и при разведении 1 г/мол на 1000 л; его молекула распадается на 6 ионов; соединение  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$  относится к слабым электролитам.

Сушкевич, Талипов и др.<sup>19</sup>, на основании изучения свойств комплексных соединений анабазина, рекомендуют использовать его для количественного определения кобальта, никеля и железа в виде их гидроокисей и применение анабазина в качестве органического осадителя в химическом анализе.

Получены комплексные соединения анабазина и с солями других металлов<sup>20,21</sup>.

$\text{HgCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$  — желтеет при  $130^\circ$  и плавится при  $255^\circ$  (с разложением);

$\text{CdCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$  — т. пл.  $273^\circ$  (с разложением);

$\text{CdCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$  — т. пл.  $259^\circ$  (с разложением);

$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$  — т. пл.  $305^\circ$  (с разложением);

$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$  — т. пл.  $270^\circ$  (с разложением).

Данные по определению их молекулярной электропроводности приведены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Молекулярная электропроводность соединений анабазина с солями некоторых металлов

Температура (в $^\circ\text{C}$ )	$\mu_v$				
	$\text{HgCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$	$\text{CdCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	$\text{CdCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$	$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	$\text{ZnCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$
0	210	178,6	809,9	180	320
25	373	333	571	345	586
50	571	515	851	526	889

В отличие от анабазин-основания\*, вращающего влево, соли его вращают вправо. При нагревании сернокислого анабазина в запаянной трубке при  $200^\circ$  в течение 120 часов Орехову и Норкиной<sup>22</sup> удалось рацемизировать его почти полностью. Полученный *d,l*-анабазин по своим физико-химическим свойствам вполне тождествен с природным левовращающим анабазином, но является оптически недеятельным; образует пикрат с т. пл.  $212-213^\circ$  и пикролонат с т. пл.  $237-239^\circ$ . Из рацемического анабазина были получены бензоильные и нитрозоаминные производные и проведено аминирование последнего. Авторам не удалось разделить *d,l*-анабазин на его оптические изомеры, так как соли с *d*-винной, *d*-камфарной, хинной и *d*-камфарно-сульфоновой кислотами не могли быть получены в кристаллическом виде.

Шпету и Кестлеру<sup>23</sup> удалось провести разделение рацемического анабазина, синтезированного ими по Смиту, при помощи 1,6,6-динитро-2,2-дифеновой кислоты. Полученные оптически изомеры имели: *l* = анабазин  $[\alpha]_D^{18} = -82,45^\circ$  и *d*-анабазин  $(\alpha)_D^{18} = +82,11^\circ$ .

Куликов и Рахимов<sup>24</sup> занимались изучением коэффициента распределения анабазина между водой и бензолом и между бензолом и 1,2 и 5-молярными растворами хлористого натрия в воде. Все системы изучались ими при  $25^\circ \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Полученные интерполированные значения приведены в табл. 5, где  $C_1$  — концентрация анабазина в граммах на литр в водной фазе,

\* Под термином „анабазин-основание“ необходимо понимать анабазин, выделенный в виде чистого основания из сырых алкалоидов.

$C_2$ —концентрация анабазина в неводной фазе,  $C_1+C_2$ —общая концентрация граммоля на 2 л гетерогенной системы.

Таблица 5

Интерполированные значения  $K = \frac{C_1}{C_2}$

$C_1+C_2$	без NaCl	1 моль NaCl	2 моля NaCl	5 молей NaCl
0,05	0,30	0,20	0,15	0,028
0,10	0,32	0,21	0,15	0,028
0,30	0,35	0,24	0,16	0,028
0,50	0,40	0,26	0,17	0,028
1,00	0,55	0,33	0,18	0,028
2,00	0,81	0,48	0,22	0,028
3,00	1,26	0,55	0,25	0,029
4,00	1,45	0,65	0,29	0,055
5,00	1,62	1,00	—	—

Как видно из данных таблицы, для системы бензол-вода  $\frac{C_1}{C_2} = 0,3$ . Содержание NaCl в водной фазе уменьшает  $\frac{C_1}{C_2}$  при 1 моле до 0,2; при 2 молях—до 0,15 и при 5 молях—до 0,028 или соответственно в 1,5, 2,0 и 10,7 раза.

Авторами такие же расчеты выполнены и для  $C_1+C_2 = 0,5$ ; 2,0 и 3,0 (табл. 6).

Таблица 6

Интерполированные значения  $C_1+C_2$

$C_1+C_2$	1 моль NaCl	2 моля NaCl	5 молей NaCl
0,05	50	50	194
0,05	54	68	266
2,00	73	361	573
3,00	150	480	850

Данные таблицы показывают, что эффект высаливания при содержании NaCl 5 мол/л в 4—9 раз больше, чем при 1 мол/л.

Бови<sup>25</sup> также занимался определением коэффициента распределения анабазина между органическими растворителями и водой. Результаты показаны в табл. 7.

На основании своей работы автор приходит к заключению, что для извлечения анабазина из водного раствора лучшим растворителем является дихлорэтан.

Дальнейшее изучение коэффициента распределения анабазина в других органических растворителях представляет интерес и может привести к усовершенствованию технологии получения анабазин-сульфата.\*

Таблица 7

Коэффициент распределения анабазина между органическими растворителями и водой

Растворитель	Т. кип. растворителей (в°С)	$K = \frac{C_1}{C_2}$			
		4°С	20,2°С	27°С	40°С
Петролейный эфир	40 — 75	0,06	—	0,17	—
Лигрои (газолин)	—	0,19	—	0,18	0,15
Керосин	—	0,08	—	0,25	0,33
Циклогексан	78 — 81	0,11*	—	0,26	0,33
Бензол	79,5 — 80,5	0,66	1,32	1,98	—
Толуол	110 — 111	0,57	—	1,59	1,10
Эфир	—	0,44	—	0,59	—
Хлороформ	59,5 — 61,5	3,59	3,96	6,61	—
Четыреххлористый углерод	76 — 78	0,41	—	0,98	—
Дихлорэтан	82 — 84	1,28	2,04	3,29	—
О-дихлорбензол	164 — 176	0,71	—	1,74	1,76

\* при 6,5°С.

Для установления основности анабазина в смеси с другими алкалоидами *A. aphylla* и возможности раздельного титрования Удовенко, Торопов и Осинина<sup>26</sup> провели кондуктометрическое титрование анабазин-основания соляной, иодноватой и нафталин-β-сульфоновой кислотами. При этом показано, что в молекуле анабазина пиперидиновое ядро обладает более основным свойством, чем ядро пиридина.

Усанович, Сумарокова и Гурьянова<sup>27</sup> установили, что анабазин титруется серной кислотой в присутствии индикаторов метилкрасного, нейтралькрасного, тимолфталеина и кашенели как однокислотное основание; в присутствии метилоранжа и конго красного он титруется как двухкислотное основание. Хлорным оловом (растворитель бензол) анабазин также титруется как однокислотное основание, образуя соединение состава  $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ .

\* Под анабазин-сульфатом подразумевается сернокислая соль смеси алкалоидов в *A. aphylla*.

Бабак, Айрапетова и Удовенко<sup>28</sup> изучили системы: муравьиная кислота—никотин, муравьиная кислота—пиперидин и муравьиная кислота—анабазин. Полученные данные по системе муравьиная кислота—анабазин изображены на рис. 1.

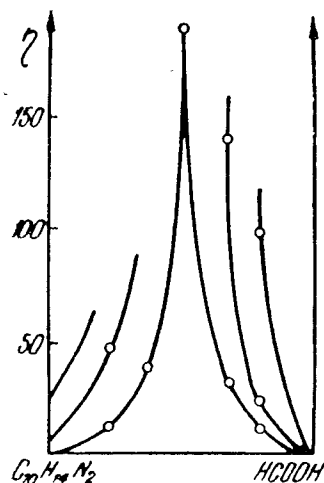


Рис. 1. Система муравьиная кислота—анабазин.

Как видно из рис. 1, между анабазином и муравьиной кислотой образуется молекулярное соединение состава  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot HCOOH$ , о чем свидетельствует сингулярная изотерма вязкости при  $75^\circ$ .

Интересно отметить, что в подобных условиях никотин, реагируя с муравьиной кислотой, образует соединение состава  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2HCOOH$ .

Аналогичные системы были изучены с пиридином, муравьиной и другими органическими кислотами различными авторами<sup>29</sup>.

Горбачев<sup>30</sup> определил упругость паров анабазина и никотина при различных температурах. Ниже приводятся ин-

терполированные данные для упругостей паров анабазина и никотина.

Таблица 8

Упругость паров анабазина и никотина

Температура (в $^\circ\text{C}$ )	Упругость паров (в мм)		Температура (в $^\circ\text{C}$ )	Упругость паров (в мм)	
	анабазин	никотин		анабазин	никотин
90	1,6	5,0	155	25,0	6
95	2,1	6,5	160	29,0	74,0
100	2,7	8,2	165	35,0	85,0
105	3,5	10,2	170	41,0	17,0
110	4,4	13,1	180	55,0	101
115	5,5	16,0	190	75,0	136
120	6,7	19,0	200	101	280
125	7,9	23,0	210	133	340
130	9,7	27,0	220	174	312
135	11,5	31,0	230	225	596
140	14,0	38,0	240	291	25
145	17,0	44,0	250	371	—
150	20,0	52,0	—	—	—

Нельсон<sup>31</sup> специально занимался изучением упругости паров анабазина, исходя из эмпирического уравнения  $\log P_{\text{мм}} = 7,2423 - (2416, 14/T_K)$ . Полученные им данные приведены в табл. 9.

Таблица 9

Упругость паров анабазина

Температура (в $^\circ\text{C}$ )	Давление (в мм)	Температура (в $^\circ\text{C}$ )	Давление (в мм)
79	2,5	218,6	211,5
100	6,0	280,6	756,8
137,1	31,6	280,9	760
184,2	85,6	282,4	776,1

Наконец, необходимо остановиться на очень интересной работе Норкиной, Наркузиной и Орехова<sup>32</sup>, которые исследовали удельное вращение анабазина в зависимости от методов его выделения из растения, от природы растворителя и от концентрации. Полученные результаты приведены в табл. 10 и 11.

Таблица 10

Удельное вращение растворов анабазина одинаковой концентрации

Растворители	Удельное вращение анабазина $[\alpha]_D$
Вода	—24,23
Этиловый спирт	—45,85
Хлороформ	—68,78
Дихлорэтан	—71,06
Ацетон	—75,25
Без растворителя	—82,20

В результате своей работы авторы пришли к выводу, что гидроксилсодержащие растворители (вода и спирт) резко понижают значение удельного вращений; нейтральные растворители дают небольшое понижение по сравнению с удельным вращением анабазина.

Из полученных данных видно, что с понижением концентрации уменьшается и удельное вращение. Притом в случае водного раствора наблюдается резкое падение даже при высоких концентрациях: от прибавления 20% воды

удельное вращение падает от  $-82,20^\circ$  до  $-39,10^\circ$ . С дальнейшим же разбавлением растворов уменьшение идет медленно. В случае бензольных растворов такого резкого падения не наблюдается. При низких концентрациях происходит некоторое повышение удельного вращении анабазина.

Резкое падение удельного вращении анабазина в водных растворах мы склонны объяснить взаимодействием между водой и анабазином с образованием гидратов, что сопровождается изменением свойств анабазина. Для того, чтобы сделать окончательные выводы, необходимо этот вопрос специально изучить.

Таблица 11

Зависимость  $[\alpha]_D$  анабазина от концентрации в бензольном и водном растворах

Концентрация бензольного раствора (в %)	Удельное вращение $[\alpha]_D$	Концентрация водного раствора (в %)	Удельное вращение $[\alpha]_D$
7,8	-71,24	80	-39,10
6,8	-70,58	60	-33,50
5,8	-65,50	40	-27,25
4,8	-62,50	20	-26,50
3,8	-60,52	7,8	-24,23
2,8	-57,14	6,8	-22,05
1,8	-62,20	5,8	-22,41
0,8	-62,50		

В недавно опубликованных работах<sup>33,34</sup> приведены сравнительные данные определения инфракрасного абсорбционного спектра пиперидина и анабазина в области  $3700-2700$  и  $1800-1550$   $\text{см}^{-1}$  в жидкой пленке (0,025 мм) в хлороформенном растворе и определения ультрафиолетового спектра анабазина в различных растворах. Полученные данные показаны на рис. 2 и 3.

Работа Удовенко с сотрудниками<sup>35</sup> была посвящена определению констант ионизации анабазина и кондуктометрическому титрованию смеси анабазина и лупинина.

Определение константы ионизации анабазина, N-метиланабазина, N-нитрозоанабазина и лупинина проводилось в водном растворе с помощью объективного спектрофотометра в присутствии нескольких индикаторов. Полученные данные приводятся в табл. 12.

На основании полученных данных авторы заключают, что из исследованных оснований самым сильным является лупинин.

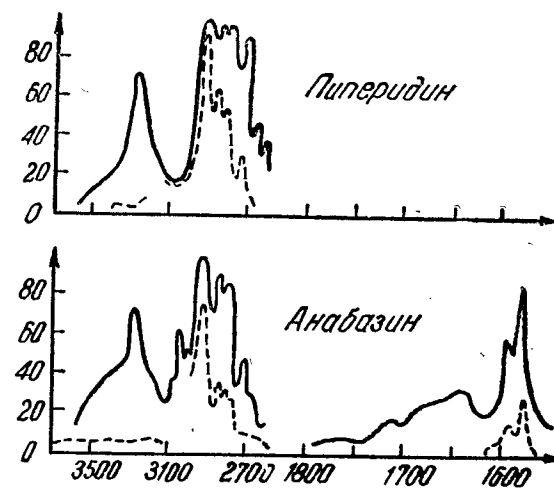


Рис. 2. Инфракрасный абсорбционный спектр пиперидина и анабазина.

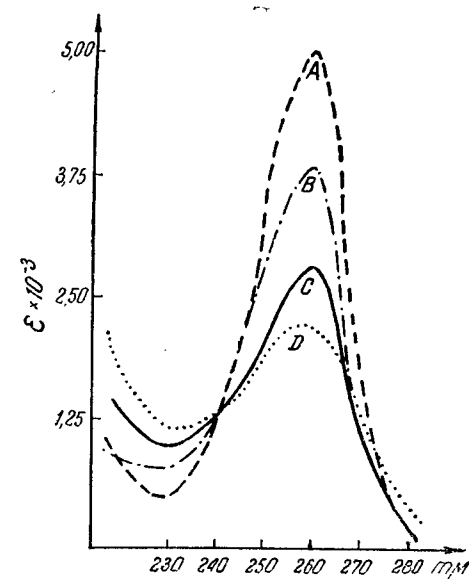


Рис. 3. Ультрафиолетовый спектр анабазина в растворах с приблизительно концентрацией анабазина  $2.5 \times 10^{-4}$  моль на литр: А—0,8 н. НСl; В—буфер,  $\text{pH}=3.66$ , состоящий из лимонной кислоты и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; С— $\text{pH}=8,90$   $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; Д—метилциклогексан.

Таблица 12

## Константы ионизации оснований

Основание	Индикатор	Константы ионизации оснований в воде		РК <sub>0</sub>
		по индикатору	средние	
Лупинин	Трепеолин 000	$1,41 \cdot 10^{-4}$	$1,46 \cdot 10^{-4}$	3,84
	Тимоловый синий	$1,50 \cdot 10^{-4}$		
	Ализариновый желтый	$1,43 \cdot 10^{-4}$		
Анабазин	Трепеолин 000	$1,27 \cdot 10^{-5}$	$-1,54 \cdot 10^{-5}$	4,81
	Тимоловый синий	$1,68 \cdot 10^{-5}$		
	Ализариновый красный	$1,68 \cdot 10^{-5}$		
N-метиланабазин	Трепеолин 000	$4,69 \cdot 10^{-6}$	$3,84 \cdot 10^{-6}$	5,42
	Тимоловый синий	$3,01 \cdot 10^{-6}$		
N-нитрозоанабазин	Трепеолин 000	$2,27 \cdot 10^{-7}$	$2,46 \cdot 10^{-7}$	6,61
	Тимоловый синий	$2,66 \cdot 10^{-7}$		

Далее было проведено определение константы ионизации анабазина, N-метиланабазина, лупинина, никотина, триметиламина и пиперидина в растворе ацетона для сравнения значения РК<sub>0</sub> водных растворов оснований (табл. 13).

Таблица 13

## Сравнительные константы ионизаций оснований

Основание	K <sub>0</sub> (ацетон)	РК <sub>0</sub> (ацетон)	РК <sub>0</sub> (вода)	ΔРК <sub>0</sub> —РК ацетона—РК воды
Лупинин	$3,06 \cdot 10^{-5}$	4,51	3,84	0,67
Анабазин	$9,06 \cdot 10^{-7}$	6,04	4,81	1,23
N-метиланабазин	$2,28 \cdot 10^{-7}$	6,64	5,42	1,22
Никотин	$7,10 \cdot 10^{-7}$	6,15	6,15	0,00
Триметиламин	$4,30 \cdot 10^{-6}$	5,37	4,13	1,24
Пиперидин	$5,15 \cdot 10^{-4}$	3,29	2,80	0,49

Исходя из данных таблицы 13, авторы сделали вывод о дифференцирующем влиянии ацетона на основания, что позволило провести кондуктометрическое титрование смеси анабазина и лупинина. На основании этого высказано предположение о возможности раздельного титрования смеси азотной, серной и β-нафталинсульфоновой кислотами.

Необходимо отметить, что наши экспериментальные данные не согласуются с выводами авторов о том, что анабазин является менее сильным основанием, чем лупинин. Так, проводя разделение смеси анабазин—лупинин хлористым водородом в растворе ацетона (см. гл. III), нам в первую очередь удалось выделить анабазин из раствора в виде кристаллического монохлоргидрата<sup>36</sup>, что можно было бы объяснить меньшей растворимостью этой соли по сравнению с соответствующей солью лупинина. Однако опыты по изучению растворимости хлористоводородных солей алкалоидов *A. apylla* показывают, что хлоргидрат лупинина менее растворим, чем хлористо-водородная соль анабазина<sup>37</sup>. Кроме того, изучение взаимодействия анабазина и лупинина с хлористым аммонием с целью получения хлоргидратов показало, что в одинаковых условиях анабазин количественно почти вытесняет аммиак из его соли. Выход же хлоргидрата лупинина не превышает 30%. Исходя из различной реакционной способности этих оснований по отношению к хлористому аммонiu, можно заключить, что анабазин является более сильным основанием, чем лупинин.

Таким образом данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Определение констант ионизации анабазина и других алкалоидов табака выполнено и другими исследователями<sup>38</sup>.

В заключение приводим сводную таблицу констант анабазина, полученных различными авторами (табл. 14).

## ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ АНАБАЗИНА

Строение анабазина было доказано Ореховым и его сотрудниками. Орехов и Меньшиков<sup>2</sup> подвергли анабазин окислению марганцевокислым калием. При этом с хорошим выходом была получена никотиновая (β-пиридин-карбоновая) кислота (2). Следовательно, анабазин, подобно никотину, является производным пиридина, замещенным в β-положении.

Раствор 3 г анабазина в 150 мл воды при комнатной температуре постепенно перемешивался с раствором 15 г перманганата в 450 мл воды. После прибавления всего количества перманганата раствор нагревался до обесцвечивания на водяной бане и затем кипятился в течение 10—15 минут. Выпавшая двуокись марганца отфильтровывалась в горячем виде.



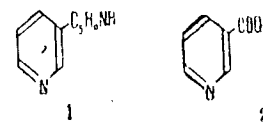
### Константы анабазина

Таблица 14

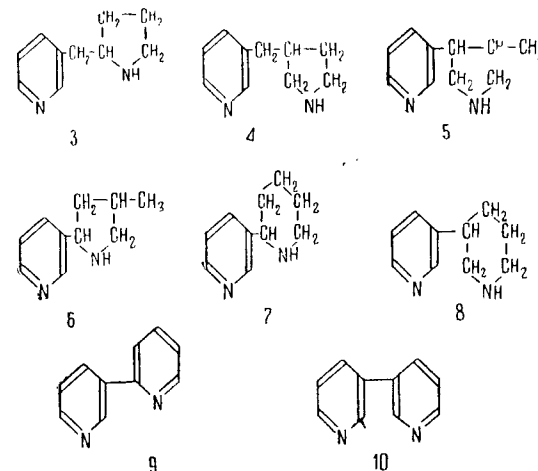
[illegible]

и 2 раза извлекалась кипячением, каждый раз с 150 мл воды. Фильтрат и промывные воды сильно выпаривались на водяной бане, нейтрализовались соляной кислотой и смешивались с уксуснокислой медью. Выделившаяся медная соль отсасывалась, промывалась водой, суспендировалась в воде и разлагалась сероводородом. Полученный бесцветный фильтрат выпаривался до небольшого объема. При охлаждении выпали бесцветные кристаллы никотиновой кислоты. После 2-й перекристаллизации из горячей воды кислота плавилась при 232° и не давала понижения температуры плавления с чистой никотиновой кислотой. Выход—1,2 г.

Второй атом азота, как было выяснено, находится в анабазине в виде имино-группы (бензоилирование, нитрозирование). Поэтому формула анабазина может быть изображена в виде (1—2):



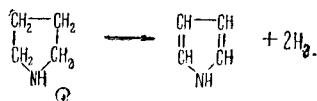
При разворачивании остатка  $C_5H_9NH$  для анабазина теоретически возможен целый ряд формул (3—8):



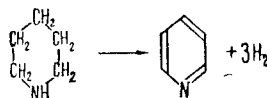
Очевидно, речь может идти также и об открытой цепи с двойной связью, т. е. о моноциклической системе. Однако устойчивость анабазина по отношению к марганцевокислороду

калию в кислом растворе исключает эту возможность. Следовательно, остаток должен быть в виде гидрированного пятичленного или шестичленного кольца.

Если принять во внимание существование ядра пирролидина, то последнее через метиленовую группу может быть связано с пиридином (3 и 4), или можно предположить, что оба кольца связаны между собой непосредственно. В этом случае ядро пирролидина должно содержать метильную группу, и это повело бы к целому ряду изомерных форм (например, 5 и 6); если же принять, что остаток  $C_5H_9NH$  представляет собой ядро пиперидина, то в этом случае возможны только две формулы (7 и 8). Третья формула, в которой ядро пиперидина связано с ядром пиридина через углеродный атом в  $\gamma$ -положении, исключается из-за отсутствия асимметрического углеродного атома. Выбор был сделан авторами исходя из следующих соображений: если производное пирролидина подвергнуть дегидрированию, то отщепляются четыре атома водорода и образуется производное пиррола.



Если же дегидрировать производное пиперидина, то отщепляются шесть атомов водорода и должен образоваться пиридин:



Анабазин был подвергнут дегидрированию двумя способами: 1) нагреванием его с уксуснокислым серебром<sup>45</sup> и 2) обработкой анабазина цинковой пылью в уксуснокислом растворе.

В обоих случаях было получено вещество состава  $C_{10}H_8N_2$ , т.е. происходило отщепление шести атомов водорода. Отсюда был сделан вывод, что анабазин содержит ядро пиперидина.

Теперь оставалось сделать выбор между формулами (7) и (8), отличающимися между собой только местом связи

пиперидинового кольца с ядром пиридина. При дегидрировании анабазина могут быть образованы соответствующие дипиридины ( $\alpha,\beta'$  или  $\beta,\beta'$ ) (формулы 9 и 10). Оба эти вещества давно уже были описаны Скрауп и Вортманн<sup>46</sup> и Блау<sup>47</sup>, которые получили их синтетически. Согласно данным этих авторов,  $\alpha,\beta'$ -дипиридил кипит при 295—296° и дает пикрат с т. пл. 149,5°; в то время как  $\beta,\beta'$ -изомерный дипиридил имеет т. кип. 291—292° и дает пикрат, плавящийся лишь при 232°.

Полученный дегидрированием анабазина продукт перегонялся при 293—294° и дал пикрат с т. пл. 151—152°. Исходя из этого, авторы считали, что дегидрированный анабазин является  $\alpha,\beta'$ -дипиридилом.

Поскольку в распоряжении авторов не было  $\alpha,\beta'$ -дипиридила, ими был осуществлен его синтез по уже описанному методу<sup>46</sup>. После того как удалось установить тождественность синтетического  $\alpha,\beta'$ -дипиридила с продуктом дегидрирования анабазина, для последнего предложено строение  $\alpha$ -пиперидил- $\beta$ -пиридин (7).

10 г анабазина, 7,5 г ледяной уксусной кислоты, 62 мл воды и 67,5 г уксуснокислого серебра растворялись в трех трубках для запаивания и нагревались в течение 6 часов до 180°. Образующийся при этом дипиридил следует отделять от анабазина, используя его слабую основность. Из слабокислого раствора он легко извлекается эфиром, в то время как сильно основного характера анабазин остается в водном растворе. Содержание трубки отфильтровывалось от осадившегося серебра, подщелачивалось концентрированным раствором щелочи и экстрагировалось эфиром. После отгонки эфира остается масло, которое растворялось в воде и подкислялось 1 н. соляной кислотой до слабокислой реакции на лакмус (израсходовано 12 мл 1 н. соляной кислоты). Кислый раствор 7 раз извлекался эфиром. После отгонки эфира осталось желтое масло, которое перегонялось при 135—137° (4 мл). Выход 6 г. При обыкновенном давлении вещество кипит при 283,5—294,5° (без разложения)\*.

3 г анабазина и 10 г цинковой пыли нагревались с обратным холодильником до слабого кипения, и улетучивающиеся газы улавливались под водой. После 5-часового кипячения отщепилось приблизительно 750 мл водорода.

Смесь разводилась эфиром, отфильтровывалась от цинковой пыли, отгонялся эфир. Остаток растворялся в воде, подкислялся 1 н. соляной кислотой до слабокислой реакции на лакмус (израсходовано 7 мл 1 н. соляной кислоты) и экстрагировался эфиром. После отгонки растворителя осталось масло, дающее пикрат с т. пл. 151—152°. Смешанная проба с пикратом, полученным в вышеописанном опыте, не давала депрессии\*.

Меньшиков и Григорович<sup>48</sup> сделали попытку перейти от  $\alpha,\beta'$ -дипиридила, путем частичного гидрирования одного из ядер, обратно к анабазину. Такой переход одновременно был бы и частичным синтезом анабазина. Опыт в этом направлении был сделан Смитом<sup>12</sup>, который подверг  $\alpha,\beta'$ -дипиридил восстановлению оловом и соляной кислотой. В ре-

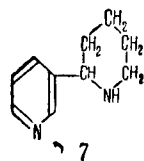
зультате он получил основание состава  $C_{10}H_{14}N_2$ , отличающееся по свойствам от анабазина. Это вещество при окислении давало  $\alpha$ -пипеколиновую кислоту; очевидно, при этом гидрировалось  $\beta$ -замещенное ядро  $\alpha,\beta'$ -дипиридила.

Меньшиков и Григорович, повторив работу Смита, полностью подтвердили ее. Хотя авторам таким путем не удалось прийти к желаемому результату, но эти попытки позволили выяснить характер обоих ядер по отношению к различным химическим превращениям. Способность к присоединению у азота в  $\beta$ -замещенном кольце оказалась большей, чем в  $\alpha$ -ядре, так как моногидрат и монодиметилат образуются без труда, а присоединение второй молекулы иодистоводородной кислоты или иодистого метила к азоту  $\alpha$ -ядра происходит с трудом и требует длительного нагревания. Легкость гидрирования  $\beta$ -замещенного ядра в кислом растворе значительно больше, чем  $\alpha$ -ядра; в то же время в щелочном растворе не заметно никакой разницы. Следовательно, в щелочном растворе легкость гидрирования  $\alpha$ -кольца увеличивается, но она недостаточна для того, чтобы привести к преимущественному гидрированию этого ядра.

Наличие пиперидинового ядра в анабазине было доказано и другими работами. Так, Орехов и Бродский<sup>49</sup> подвергли левовращающий анабазин гидрированию по Вышнеградскому (восстановление металлическим натрием в спирте) и каталитическим путем в присутствии окиси платины. При этом образовывалась смесь оснований, из которой удалось выделить *l*-дипиперидил.

Меньшиков, Григорович и Орехов<sup>50</sup> окислили подметилаты метил-*n*-бензоил анабазина железом-синеродистым калием. Наряду с многими другими продуктами окисления им удалось выделить  $\alpha$ -пипеколиновую кислоту.

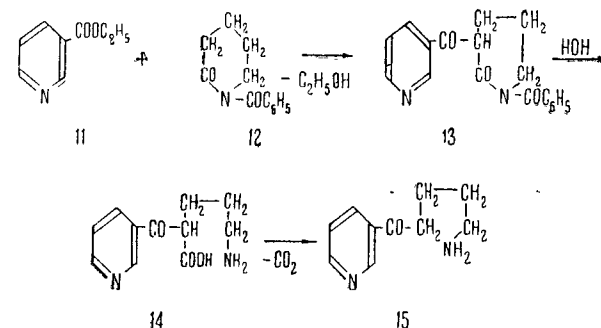
Таким образом, строение анабазина было окончательно доказано; он имеет следующую формулу (7):



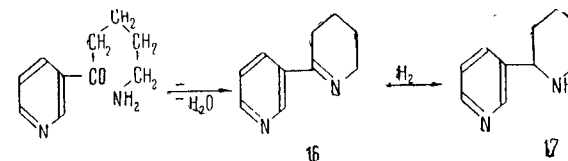
#### СИНТЕЗЫ АНАБАЗИНА

Синтез рацемического анабазина был осуществлен в 1936 году почти одновременно Шпетом и Мамоли, Меньшиковым и Григоровичем.

**Синтез Шпета и Мамоли<sup>44</sup>.** Вещество (13), полученное при конденсации этилового эфира никотиновой кислоты (11) с *N*-бензоильным производным  $\alpha$ -пиперидона (12), было подвергнуто нагреванию с соляной кислотой. При этом происходил разрыв лактамного кольца, а образовавшаяся кетокислота теряла тотчас же молекулу углекислоты с одновременным омылением бензоильной группы (14—15).

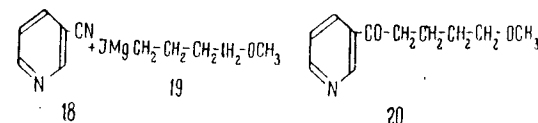


Полученное таким образом кетооснование неустойчиво и легко циклизировалось с образованием ненасыщенного вещества (16), названного анабазином. Последний при каталитическом гидрировании присоединял два атома водорода с образованием основания (17), тождественного *d,l*-анабазину.

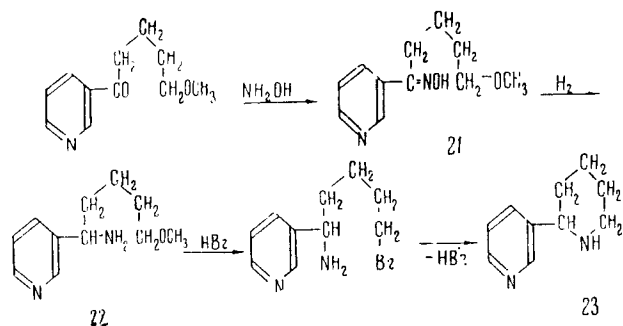


Разделение рацемата на оптические изомеры было проведено путем кристаллизации солей оптически активной динитродифеновой кислоты.

**Синтез Меньшикова и Григоровича<sup>51</sup>.** Исходным веществом служил  $\beta$ -цианпиридин (18), который конденсировался с иодмагнийметоксибутаном (19).

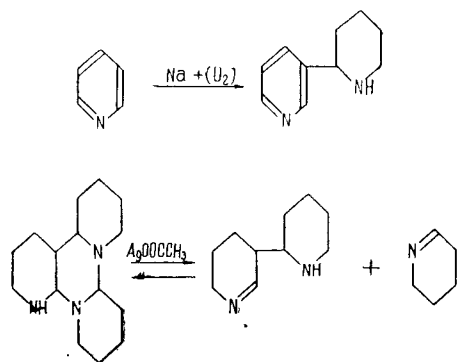


Полученный таким образом кетон (20) превращался в оксим (21), и последний восстанавливался в соответствующий амин (22). При нагревании амина с бромистоводородной кислотой происходила замена метоксильной группы на бром и одновременная циклизация с образованием пиперидинового ядра (23).



Синтезированное основание оказалось тождественным с анабазином. Разделение рацемата на оптические изомеры также удалось провести при помощи оптически активной динитродифеновой кислоты.

Синтез анабазина из пиридина по Смиту<sup>6</sup> и из изотрипиперидина по Шепфу<sup>13</sup>



Таким образом, проведенные синтезы окончательно подтвердили правильность формулы анабазина.

## РАСЩЕПЛЕНИЕ АНАБАЗИНА

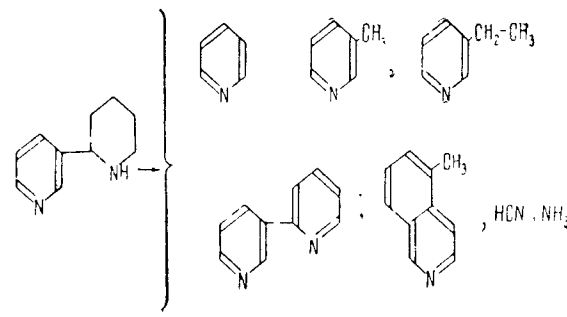
Расщепление молекулы анабазина представляет двойкий интерес. Во-первых, в литературе не известно фактов разрыва связи между углеродными атомами, связывающими гетероциклические ядра. Во-вторых, в результате такого разрыва можно было ожидать образования пиридина.

В литературе известно несколько работ, относящихся к попыткам получения пиридина из анабазина.

Так, Челинцев и Дубинин<sup>52</sup>, затем Алиев и Ханларова<sup>53</sup> окисляли анабазин азотной кислотой и марганцевоокислым калием до никотиновой кислоты. Декарбоксилированием ее в присутствии катализаторов был получен пиридин.

Расщепление никотиновой кислоты, проведенное Садыковым в автоклаве в водном растворе при 230° (15 атм.), дало также пиридин.

Дубинин и Челинцев<sup>54</sup> проводили расщепление анабазина на угле при температуре 580—650° в токе водорода. В условиях опыта авторам удалось выделить пиридин в незначительных количествах. Кроме пиридина и неизменного анабазина, образовалась сложная смесь, из которой получены и охарактеризованы: пиридин, β-пиколлин, β-этил-пиридин, α,β'-дипиридил, 5-метилизохинолин, синильная кислота и аммиак.



На основании проведенной работы было сделано заключение, что в условиях реакции происходит разрыв ядра пиперидина в нескольких местах. Связь между углеродными атомами двух ядер оказалась прочной. Поэтому трудно использовать пиролиз анабазина для получения пиридина.

Кнуянц и Беневоленская<sup>55</sup> для синтеза пиридина подвергли каталитическому окислению α-пиколлин и пиридиновые

основания с т. кип. 140--146° и 140—160° кислородом воздуха в присутствии пятиокиси ванадия.  $\alpha$ -пиколлин, окисляясь в пиколиновую кислоту и декарбоксилируясь, дал до 35%, а пиридиновые основания—17% пиридина (от количества веществ, вступивших в реакцию).

Садыков<sup>58</sup> изучал расщепление анабазина термическим путем и посредством химических реагентов. Термическое расщепление смеси анабазин—лупинин\*, а также чистого анабазина не дало положительных результатов. При пропускании паров алкалоидов через кварцевую трубку, раскаленную докрасна и заполненную активированной глиной, и в подобных же условиях с применением железной трубки без наполнителя, пиридин практически не образовался. Во всех опытах возвращались почти полностью неизменные исходные вещества.

Кагур и Этар<sup>57</sup> при пропускании никотина через трубку, наполненную кусочками фарфора и нагретую докрасна, наряду с другими продуктами получили небольшое количество пиридина.

Опыты, проведенные в вышеизложенных условиях с N-метиланабазином, дали отрицательные результаты. Таким образом, была установлена большая термическая устойчивость анабазина в отличие от никотина.

Из химических реагентов в качестве расщепляющих средств были испытаны хлористый цинк, хлористый алюминий, натронная известь и металлический натрий. Хорошие результаты получены только при применении хлористого алюминия и металлического натрия.

В работах различных исследователей, особенно Зелинского<sup>58</sup>, показано, что при взаимодействии циклических соединений с хлористым алюминием происходит дегидрирование последних с образованием углеводородов более простого или более сложного состава. О подобном течении реакций с хлористым алюминием имеется ряд указаний в литературе<sup>59,60,61,62</sup>.

Курсанов и Игнатьева<sup>63</sup> провели очень интересную работу, посвященную изучению действия хлористого алюминия на N-нитроаминопиридин в присутствии бензола. Авторы выделили при этом следующие продукты:  $\alpha$ -хлорпиридин,  $\alpha$ -фенилпиридин и фенил- $\alpha$ -пиридиламин.

На основании анализа литературных данных мы пришли к заключению, что хлористый алюминий действует на

гидроароматические соединения в качестве дегидрирующего и расщепляющего средства. Такая способность и явилась одной из причин испытания хлористого алюминия как расщепляющего агента для некоторых алкалоидов, в частности, для анабазина.

Расщепление анабазина проводилось в присутствии хлористого алюминия без растворителя при температуре кипения анабазина. Из поставленных более 10 опытов выяснилось оптимальное количественное соотношение хлористого алюминия и исходных продуктов. Кроме того, было показано, что если идет расщепление анабазина, то всегда образуется пиридин. Других продуктов ни в одном случае нами не обнаружено.

Подобным же образом расщеплению может быть подвергнута смесь анабазин-лупинина, причем лупинин не оказывает существенного влияния на выход пиридина.

В качестве примера приводим типовой опыт расщепления: анабазин-основание (1 моль) смешивается с 0,5 моля хлористого алюминия. Реакционная смесь нагревается в течение 3—4 часов при 270—300° с обратным холодильником. После охлаждения и разложения раствором едкого натра продукт реакции извлекается эфиром. По отгонке растворителя остаток перегоняется с дефлегматором. Выход пиридина—60—65% (от веса вступившего в реакцию анабазина). Не вступивший в реакцию анабазин возвращается в неизменном виде. В проведенных реакциях осмоления почти не происходит.

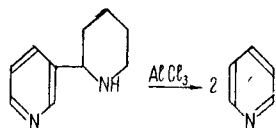
Такое своеобразное течение реакции побудило нас провести ряд дополнительных исследований для выяснения ее механизма. В этих реакциях прежде всего необходимо было ожидать образования  $\alpha,\beta'$ -дипиридила—продукта дегидрирования анабазина. В аналогичных условиях подвергались расщеплению  $\alpha,\beta'$  и  $\gamma,\gamma'$  дипиридины. В обоих случаях возвращались неизменные исходные вещества. Следовательно, они являются устойчивыми по отношению к хлористому алюминию.

Для выяснения характера изменения ядра пиперидина изучалась реакция взаимодействия его с хлористым алюминием. Удалось показать, что в этих условиях пиперидин подвергается дегидрированию и почти количественно переходит в пиридин (выход—80—85%).

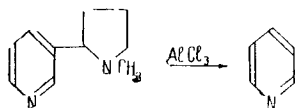
Повидимому, молекула анабазина под действием хлористого алюминия также дегидрируется и одновременно претерпевает распад. Высокий выход пиридина позволяет

\* Под смесью анабазин—лупинин понимается низкипящая фракция сырых алкалоидов *A. apylla*.

считать, что здесь происходит деструктивное расщепление анабазина по схеме:



В аналогичных условиях было проведено расщепление также и никотина. Оказалось, что и этот алкалоид, подобно анабазину, распадается до пиридина.

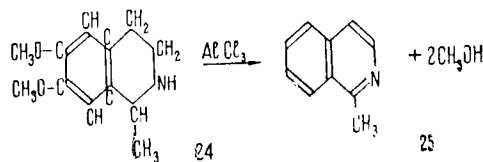


Однако выход пиридина в этом случае весьма незначителен (12—15%). Реакция взаимодействия здесь протекает с большим осмолением. Поиски пиррола и пирролидина среди побочных продуктов реакции не дали положительных результатов. Следовательно, ядро пирролидина в никотине полностью разрушается.

Затем было изучено взаимодействие хинолина и изохинола с хлористым алюминием. Нагревание равномолекулярных количеств оснований при их температуре кипения с хлористым алюминием в течение 4—5 часов не привело к распаду. В каждом случае, после обработки продуктов реакции обычным способом, возвращались почти количественно неизменные исходные вещества.

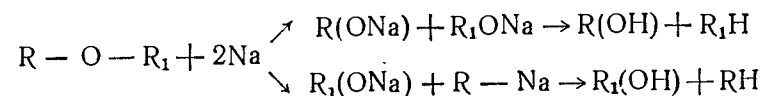
Когда был выяснен устойчивый характер хинолина и изохинолина, нами проводились реакции расщепления некоторых их тетрагидропроизводных. Ввиду отсутствия в нашем распоряжении простейших представителей этого класса, подвергался расщеплению сальсолидин.

При нагревании сальсолидина (24) с хлористым алюминием (0,5 моля) в течение 4 часов (150—160°) происходит расщепление с образованием 1-метилизохинолина (25).



Продолжение этих работ, несомненно, сможет дать в руки химика новое средство для получения основных ядер алкалоидов.

По вопросу о расщепляющем действии металлического натрия в литературе имеется всего лишь несколько работ, начатых и успешно проведенных Шорыгиным и его сотрудниками. Так, Шорыгин<sup>84</sup> впервые проводил расщепление простых эфиров металлическим натрием. Для механизма реакции предложено следующее толкование:



Шорыгин и Скоблинская<sup>85</sup>, изучив эту реакцию в растворе жидкого аммиака с многочисленными эфирами жирного и ароматического рядов, показали степень прочности отдельных соединений по отношению к металлическому натрию. Кроме того, авторы обнаружили, что при расщеплении происходят перегруппировки. Например, при расщеплении О-толил-трифенил-метилового эфира образовались О-крезол и трифенилметан, при расщеплении дифенилового эфира—фенол.

Успешно продолжая начатую работу, Шорыгин и Макарова-Землянская<sup>86</sup> провели расщепление сложных и простых эфиров целлюлозы металлическим натрием. При этом из бензилцеллюлозы выделены алкилцеллюлозы и металлоорганические производные; из эфиров глюкозы—фенол.

Расщепление анабазина проводилось путем нагревания равномолекулярных количеств анабазина и металлического натрия при температуре 130—140°. Образовавшийся в результате реакции пиридин непосредственно отгонялся из реакционной колбы. После соответствующей очистки выход пиридина составлял 70—75% (от количества анабазина, вступившего в реакцию).

Оптимальные количественные соотношения исходных веществ устанавливались по выходу пиридина.

Таким образом, впервые изучены и показаны реакции расщепления связи между углеродными атомами нескольких гетероциклических ядер.

#### ГИДРИРОВАНИЕ И ДЕГИДРИРОВАНИЕ АНАБАЗИНА

Исходя из соображений, что гидрирование гетероциклических соединений сопровождается повышением фармакологической активности полученных веществ, Орехов и

Бродский<sup>49</sup> подвергли гидрированию 1-анабазин по Вишнеградскому и каталитическим путем в присутствии окиси платины. В результате из образовавшейся смеси дипиперидилов авторам удалось выделить и охарактеризовать оптически деятельный 1- $\alpha,\beta'$ -дипиперидил. Оптически недеятельный  $\alpha,\beta'$ -дипиперидил получен уже давно<sup>47</sup>. Авторы заметили, что при бензилировании  $\alpha,\beta'$ -дипиперидила происходит сильное увеличение угла вращения. Если сам  $\alpha,\beta'$ -дипиперидил имеет  $[\alpha]_D = -5^\circ$ , то его дибензоильное производное  $[\alpha]_D = -180^\circ$ .

$\alpha,\beta'$ -дипиперидил представляет собой бесцветные иглы с т. пл. 68—69° (в запаянном капилляре) и т. кип. 113—114° (5 мм); гигроскопичен и сильно притягивает углекислоту из воздуха; дает соли: пикрат с т. пл. 214—215° (с разложением), хлороаруат с т. пл. 211—212° (с разложением); хлорплатинат с т. пл. 231—232° (с разложением). Производные: динитрозо-1- $\alpha,\beta'$ -дипиперидил — длинные иглы с т. пл. 112—113° и дибензоил-1- $\alpha,\beta'$ -дипиперидил в виде призмы с т. пл. 149—150°.

Т а б л и ц а 15

Дипиридилы (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>)

Название	Формула	Т. пл. (в °C)	Т. кип. (в °C)	Т. пл. (в °C)	
				пикрат	хлор- гид- рат
$\alpha,\alpha'$ -дипиридил		69,5	272,5	154—155,5	—
$\alpha,\beta'$ -дипиридил		—	295,5—296,5 293—294 (испр.)	149,5 151—152 (испр.)	—
$\alpha,\gamma'$ -дипиридил		—	280—282	208	—
$\beta,\beta'$ -дипиридил		68	291—292	—	—
$\gamma,\gamma'$ -дипиридил		111—112	304,8	—	256°

Фармакологическое исследование показало, что  $\alpha,\beta'$ -дипиперидил обладает пониженной токсичностью по сравнению с анабазином.

Дегидрирование анабазина впервые проводилось Ореховым и Меньшиковым<sup>2</sup> посредством ацетата серебра и цинковой пыли. Полученный  $\alpha,\beta'$ -дипиридил, в соответствии с литературными данными, представляет собой масло с т. кип. 293—294° и дает пикрат с т. пл. 151—152°.

Садыковым<sup>87</sup> анабазин подвергался дегидрированию при помощи серы. Показано, что анабазин, в отличие от N-метил-анабазина и пиридина, реагирует с серой с образованием  $\alpha,\beta'$ -дипиридила и сероводорода. Кроме того, также доказано образование  $\alpha,\beta'$ -дипиридила при сульфировании анабазина и N-ацетил-анабазина серной кислотой при 300°.

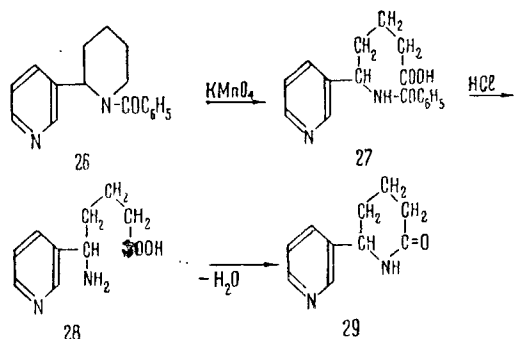
Поскольку  $\alpha,\beta'$ -дипиридил играет существенную роль в установлении химической природы анабазина, глубокое изучение дипиридилов имеет большой интерес.

Приводим данные<sup>68</sup>, характеризующие свойства дипиридилов (табл. 15).

#### ОКИСЛЕНИЕ АНАБАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Окисление является одним из интересных методов изучения превращений анабазина. Известно несколько работ, посвященных этому вопросу. Так, Орехов и Меньшиков<sup>2</sup> в 1931 г. окисляли анабазин марганцево-кислым калием в никотиновую кислоту. Затем Меньшиков, Лосик и Орехов<sup>69</sup>, исходя из того, что переход от пиперидина к пиперидону сопровождается повышением фармакологической активности (появление спазматического действия, подобно стрихнину), подвергли окислению N-бензоил-анабазин (26) марганцево-кислым калием для получения анабазона, который можно рассматривать как производное пиперидона. В результате авторам удалось выделить неактивную  $\delta$ -бензоиламино- $\delta$ -( $\beta'$ -пиридил)-валерьяновую кислоту (27). Нагревание ее с соляной кислотой приводило к отщеплению бензоильной группы и образованию кристаллического дихлоргидрата  $\delta$ -амино- $\delta$ -( $\beta'$ -пиридил)-валерьяновой кислоты (28), который неустойчив и легко переходит в лактам  $\alpha$ -( $\beta'$ -пиридил).

$\alpha$ -пиперидон (29). Окисление можно представить следующей схемой:

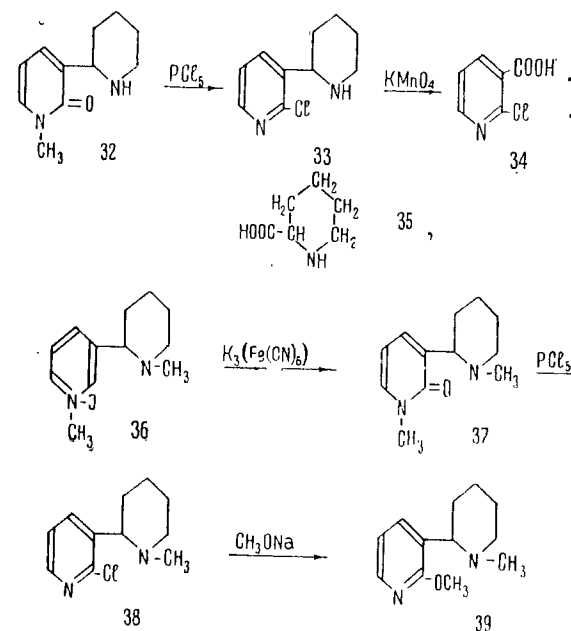
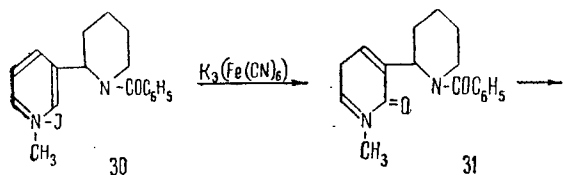


Что же касается фармакологических свойств этих веществ, то оказалось, что они показывают значительное уменьшение активности по сравнению с анабазином. Спазматического действия не было обнаружено.

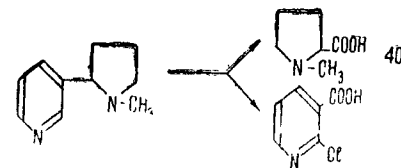
Меньшиков, Григорович и Орехов<sup>70</sup> занимались также изучением окисления иодометилата N-бензоиланабазина (30) железосинеродистым калием и получили соответствующее производное N-метиланабазона (31), которое дальше при омылении дало N-метиланабазон (32). Последний при действии пятихлористого фосфора отщепляет хлористый метил и дает 2-хлоранабазин (33); окисление его марганцевокислым калием приводит к 2-хлорникотиновой кислоте (34).

Среди продуктов окисления N-метиланабазона была выделена с небольшим выходом  $\alpha$ -пипеколиновая кислота (35).

В дальнейшем авторы изучали окисление N-метиланабазин-иодметилата (36) железосинеродистым калием и получили N,N'-диметиланабазон (37), который легко превращался действием пятихлористого фосфора в N-метил- $\alpha$ -хлоранабазин (38). Это вещество с метилатом натрия образовало N-метил- $\alpha$ -метоксианабазин (39) в виде бесцветной жидкости.



Подобные работы были выполнены и с никотином<sup>71,72</sup>. В результате последовательного окисления никотина выделены гирриновая (40) и  $\alpha$ -хлорникотиновая кислоты (34).

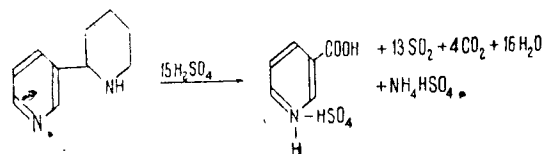


Одним из продуктов окисления анабазина, имеющих большое значение, является никотиновая кислота.

Для нахождения дешевого источника синтеза никотиновой кислоты Матвеев<sup>73</sup> окислял анабазин концентрированной серной кислотой и кислородом воздуха в присутствии различных катализаторов. После выяснения устойчивости анабазина при окислении кислородом воздуха была изучена реакция окисления серной кислотой в присутствии катализаторов (металлический селен, ртуть, сернокислый висмут,



осмиевая кислота, пятиокись ванадия). Лучшим катализатором оказался селен. Количество серной кислоты бралось из расчета полного окисления анабазина.



Выход никотиновой кислоты, выделенной из медной соли разложением сероводородом, достигал 77,5%.

Этим, в основном, ограничивались работы по окислению анабазина и его производных. Таким образом, вопрос находился в самой начальной стадии изучения.

В связи с этим нами была поставлена задача более детального исследования окисления анабазина и его производных в различных условиях. При проведении работ были использованы окислители, наиболее часто применяющиеся в органической химии. При этом преследовалась цель, во-первых, изучить продукты окисления анабазина с различными окислителями, во-вторых, попытаться разработать рациональный метод получения никотиновой кислоты, необходимой для медицинской практики, и, в-третьих, сравнить поведение анабазина в реакции окисления с другими гетероцическими соединениями.

Исследование было начато с азотной кислоты, с помощью которой ранее окислялся никотин<sup>74</sup>.

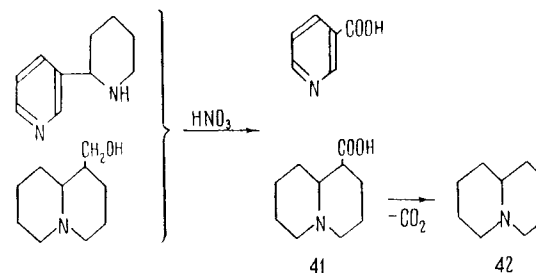
Увеличивающаяся потребность в никотиновой кислоте привела к мысли о получении ее из анабазин-сульфата. Вначале нами проводилось окисление анабазин-основания азотной кислотой. Выделение никотиновой кислоты из азотнокислой соли производилось при помощи двузамещенного фосфорнокислого натрия (как это описано при окислении никотина). В процессе работы, по предложению проф. Коноваловой, мы стали применять вместо двузамещенного фосфорнокислого натрия трехнормальный раствор едкого натра.

Затем окислению стали подвергать смесь анабазина с лупинином.

При окислении<sup>75</sup> смеси анабазин-лупинин интересно было бы изучить также продукты, образовавшиеся из лупинина. Лупинин, содержащий первичную спиртовую группу ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), при таком окислении должен дать лупининовую

кислоту. Для изучения продуктов окисления кислый маточный раствор, после определения нитрата никотиновой кислоты, нейтрализовался 40%-ным раствором едкого натра и подвергался нагреванию в автоклаве при 230—240° в течение четырех часов. Образующийся в результате реакции углекислый газ время от времени выпускался. Охлажденный раствор многократно извлекался эфиром. По отгонке растворителя остаток перегонялся под вакуумом, и получена фракция, кипящая при 110—115° (5 мм). Вещество было охарактеризовано как норлупинан (получением пикрата и анализом).

Следовательно, при окислении смеси анабазин-лупинин наряду с никотиновой кислотой образуется лупининовая кислота (41), которая, декарбоксилируясь, дает норлупинан (42).



Наряду с окислением анабазин-основания и смеси анабазин-лупинин окислялась сумма алкалоидов растения. В этом случае выход никотиновой кислоты составлял 35% от анабазина в смеси.

Для окисления суммы всех алкалоидов, смеси анабазин-лупинин и анабазин-основания использовалась азотная кислота ( $d=1,4$ ).

Применение разбавленной азотной кислоты ( $d=1,3$ ) не дало хороших результатов ни по выходу никотиновой кислоты, ни по времени проведения реакции. Также не следует применять более концентрированную кислоту (например  $d=1,5$ ), так как в этом случае окисление происходит очень энергично и часто завершается взрывом.

**Окисление смеси анабазин—лупинин.** Сумма алкалоидов получалась из анабазин-сульфата нейтрализацией крепкой щелочью и экстракцией органическим растворителем.

Смесь анабазин-лупинин выделялась перегонкой при 270 — 275° или в вакууме.

В трехлитровую колбу помещалось 2 кг азотной кислоты, и к ней порциями прибавлялось 100 г смеси при постоянном перемешивании и охлаждении водой. Затем смесь постепенно нагревалась на водяной бане до 70°. Когда начиналось выделение окислов азота, нагревание прекращалось и колба вынималась из бани. Бурное выделение окислов азота продолжалось в течение 1—2 часов. После этого колба вновь ставилась на кипящую водяную баню и нагревалась в течение 10—12 часов. По окончании реакции содержимое колбы выливалось в фарфоровую чашку и раствор упаривался досуха.

Для удаления азотнокислой соли лупининовой кислоты сухой остаток смешивался с небольшим количеством воды и отсасывался. Осадок несколько раз промывался холодной водой и перекристаллизовывался из горячей воды. Азотнокислая соль никотиновой кислоты получалась в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 190—192°. Выход—88 г (90%).

88 г азотнокислой соли никотиновой кислоты растворялось в 350 мл воды. Раствор нагревался до 65—70°, к нему прибавлялось 500 мл 3 н. едкого натра. Затем раствор еще некоторое время выдерживался при этой температуре и охлаждался. При этом выпадали почти бесцветные кристаллы никотиновой кислоты, которые отсасывались и промывались водой. Из маточного раствора, после упаривания до небольшого объема и перекристаллизации из воды, удалось получить еще некоторое количество никотиновой кислоты. Т. пл. ее—232—234°. Выход—35,7 г. (55% от анабазина в смеси).

Маточные растворы от нитрата никотиновой кислоты после упаривания представляли собой темную густую массу. Этот остаток растворялся в небольшом количестве воды и точно нейтрализовался крепким раствором едкого натра. Нейтральный раствор помещался в автоклав и нагревался в течение четырех часов при 220—230°. Накапливающийся углекислый газ время от времени выпускался. После охлаждения реакционная масса сильно подщелачивалась и несколько раз экстрагировалась эфиром. Эфирный раствор сушился прокаленным поташом и отгонялся.

Норлупинин перегонялся при 113—115° (5 мм) в виде желтоватого, довольно подвижного масла с характерным запахом.

Пикрат, полученный смешиванием спиртовых растворов основания и пикриновой кислоты, имеет т. пл. 195—197°.

При окислении анабазин-основания азотной кислотой в условиях предыдущего опыта выход никотиновой кислоты составляет 70%.

По разработанному нами методу удалось синтезировать значительное количество никотиновой кислоты для лечебных учреждений.

Шмук<sup>76</sup>, подробно изучив условия окисления никотина азотной кислотой ( $d=1,35—1,4$ ), изменив ход прибавления реагентов и проведения реакции, уменьшил расход азотной кислоты в два раза против американской лабораторной практики. В результате автору удалось значительно упростить метод изготовления никотиновой кислоты в заводских условиях.

Никотиновая кислота получалась из анабазина и другими авторами<sup>77</sup>.

В 1944 г. Халецкий, Розенблюм и Амосова<sup>78</sup> опубликовали работу о синтезе никотиновой кислоты из технического анабазин-сульфата. Авторы подвергли окислению крепкой азотной кислотой анабазин-сульфат и получили никотиновую кислоту с выходом 35%. Им удалось таким путем приготовить до 2 кг кислоты. Этот способ вызывает большой практический интерес, так как выделение смеси анабазин-лупинин из анабазин-сульфата связано с затратой значительного времени и материалов. Однако наши неоднократные попытки повторить опыт с соблюдением всех условий авторов не привели к указанному выше результату. Выход никотиновой кислоты был всегда значительно меньшим.

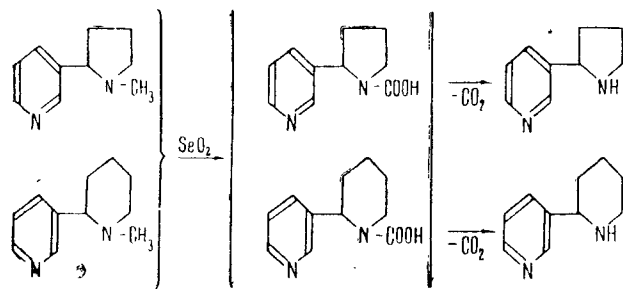
За последние годы для окисления органических соединений стал применяться селенистый ангидрид. Это вещество, по сравнению с широко применяющимися в органической химии окислителями, имеет ряд интересных особенностей. Одно из удобств применения селенистого ангидрида состоит в том, что получающийся в процессе реакции селен нерастворим в большинстве органических растворителей и поэтому легко может быть отделен путем фильтрации. Недостатком этого окислителя является способность образовывать селенистые производные, которые снижают выход основных продуктов реакции.

В обзорной статье Мельникова<sup>79</sup> приведены подробные данные об использовании селенистого ангидрида для окисления различных органических, в частности гетероциклических, соединений.

При окислении анабазина 1—5-молярными количествами селенистого ангидрида в растворе диоксана нам не удалось обнаружить изменений анабазина. Во всех случаях он воз-

вращался почти количественно. Однако N-метиланабазин в этих условиях окислялся до анабазина. Интересно, что из никотина (в параллельных опытах) также отщеплялась метильная группа. При этом был получен норникотин, который не подвергался дальнейшему изменению. В литературе имеются работы<sup>80,81</sup>, посвященные окислению никотина селенистым ангидридом до никотиновой кислоты в сернокислом растворе при 250—300°.

Окисление N-метиланабазина и никотина сопровождается образованием, в качестве промежуточных продуктов, N-карбоновых кислот, которые легко отщепляют углекислый газ. Из продуктов деметилирования были получены пикраты, которые подвергались анализу. Схему окисления можно написать следующим образом:



Так было выяснено, что ядра пирролидина и пиперидина устойчивы по отношению к селенистому ангидриду. Одновременно показана возможность окисления N-метильной группы в никотине и N-метиланабазине.

В литературе известны несколько работ, относящихся к окислению метилимидной группы некоторых алкалоидов до соответствующих нор-оснований.

Вильштеттер<sup>82</sup>, изучая природу тропина, подвергал его окислению марганцевокислым калием в щелочной среде и получил нор-основание, названное им тропигенином.

В дальнейшем<sup>83</sup> было показано, что подобное окисление можно производить также другими окислителями, в частности хлорноватистой кислотой. Таким путем получен нор-тропидин из тропидина и нортропан—из тропана. Окисление N-метильной группы скополина посредством марганцевокислого бария дало с хорошим выходом норскополин и формальдегид<sup>84</sup>.

О применении селенистого ангидрида для подобных случаев в литературе не удалось найти никаких указаний.

Окисление N—CH<sub>3</sub>-группы в никотине и в N-метиланабазине осуществлено нами впервые.

К 8 г свежеперегнанного никотина в 50 мл сухого диоксана прибавлялось 5,6 г свежевозогнанного селенистого ангидрида в 30 мл диоксана. Реакционная колба нагревалась на масляной бане. Температура постепенно доводилась до 140—150° (температура масляной бани) и поддерживалась в течение 5 часов. Образующийся углекислый газ поглощался баритовой водой. Охлажденный раствор отфильтровывался от металлического селена и несколько раз промывался диоксаном. После отгонки растворителя остаток подвергался перегонке в вакууме. Получены фракции: 1-я фракция при 135—137° (8 мм)—3 г—норникотин, 2-я фракция при 147—150° (8 мм)—3 г—никотин.

Первая фракция представляет собой легкоподвижное масло с характерным амминным запахом. Выход—41,6%. Дипикрат с т. пл. 185—187° (по литературным данным<sup>85</sup>, дипикрат норникотина плавится при 189—190°) хлорплатинат с т. пл. 237—238°.

К 9 г N-метиланабазина в 50 мл сухого диоксана, нагретому до 150—160°, постепенно прибавлялось 6 г селенистого ангидрида в 40 мл диоксана. После прибавления всего количества окислителя раствор нагревался еще 4 часа. По охлаждению металлический селен отсасывался. Из раствора отгонялся диоксан, и остаток разгонялся под вакуумом. Получены фракции: 1-я фракция при 120—121° (6 мм)—5 г—анабазин, 2-я фракция при 130—135° (6 мм)—3 г—метиланабазин.

Анабазин очищался повторной перегонкой. Выход—35,3%. Дипикрат с т. пл. 202—203°.

Фихтер и Штеицл<sup>86</sup> подвергли анодному окислению никотин и получили никотиновую кислоту с выходом 18%. Электрохимическое окисление никотина проведено в растворе серной кислоты с применением платиновых электродов. Никотиновая кислота была выделена в виде трудно растворимой медной соли.

Электрохимическое окисление анабазина в условиях окисления никотина, а также и при других плотностях тока не дало положительных результатов. Однако N-метиланабазин подвергается электрохимическому окислению с образованием никотиновой кислоты (выход—15%).

8 г N-метиланабазина в 200 мл 2 н. серной кислоты помещались в сосуд с полупроницаемой перегородкой. В раствор пропускался ток (силою 1,5 ампер) в течение 40 часов при постоянном охлаждении реакционного сосуда ледяной водой. Электроды—платиновые, поверхность их 6 см<sup>2</sup>.

Жидкость в сосуде перемешивалась стеклянной мешалкой. После нейтрализации кислого раствора 25% раствором аммиака прибавлялся раствор уксуснокислой меди. Выпавший осадок медной соли отсасывался и промывался водой. После разложения медной соли сероводородом и отфильтровывания сульфида меди раствор упаривался досуха. Выход никотиновой кислоты—0,85 г (15%).

Васюнина, Беэр и Преображенский<sup>87</sup> провели сравнительное окисление никотина азотной кислотой, марганцевокислым калием и перекисью марганца. При этом получалась никотиновая кислота с выходами до 70—80%. В процессе работы ими были несколько изменены условия выделения никотиновой кислоты. По утверждению авторов, разработанная методика нашла применение в производстве никотиновой кислоты из никотина.

Садыковым<sup>88</sup> также проведено окисление анабазина в аналогичных условиях со всеми вышеупомянутыми окислителями. Окисление перекисью марганца дало выход никотиновой кислоты 40—45%; окисление марганцевокислым калием—65—70% и хромовой кислотой—65—70%.

Раствор 10 г анабазина в 300 мл 35%-ной серной кислоты нагревался на водяной бане. К нему добавлялось в течение 5 часов при постоянном помешивании 68 г перекиси марганца. После нагревания на кипящей водяной бане в течение 10 часов реакционная масса фильтровалась в горячем состоянии. Фильтрат подщелачивался 40%-ным едким натром и отсасывался от выпавшей перекиси марганца; затем упаривался до небольшого объема и отделялся от сульфата натрия. К раствору, подкисленному 10%-ной соляной кислотой (на конго), прибавлялось 2 г двузамещенного фосфорнокислого натрия, и все упаривалось досуха. Сухой остаток обрабатывался при кипении в несколько приемов 100 мл бутилового спирта. После охлаждения из раствора выпадали кристаллы никотиновой кислоты. Очистка кислоты производилась перекристаллизацией из спирта с применением животного угля. Выход—3,4 г (45%).

Особенно перспективным было изучение окисления анабазина кислородом воздуха. В последнее время этот способ окисления все шире начинает применяться в органической химии. Для примера можно привести работу Баррет<sup>89</sup> относительно каталитического окисления бензола воздухом при температуре 300—350° в присутствии пятиокиси ванадия. При этом получают бензохинон и малеиновая кислота.

В подобных же случаях Вол<sup>90</sup> получил из нафталина с хорошим выходом фталевый ангидрид.

Для окисления анабазина кислородом воздуха была использована пятиокись ванадия, приготовленная из метаванадата аммония<sup>91</sup>. Активность катализатора была проверена на нафталине.

При пропускании смеси анабазина и воздуха через трубку, наполненную катализатором, нанесенным на пемзу, и нагретую до 280—300°, получался пиридин. Образование его может быть объяснено следующим образом: сначала анабазин окисляется в никотиновую кислоту, которая в условиях опыта декарбоксилируется и дает пиридин<sup>92</sup>. Для доказательства этого была взята никотиновая кислота, которая помещалась в баню, нагретую до 280—290°, и выдерживалась в течение часа. При этом происходило отщепление углекислого газа и образование пиридина (выход—до 80%). При более низких температурах окисление анабазина не происходит.

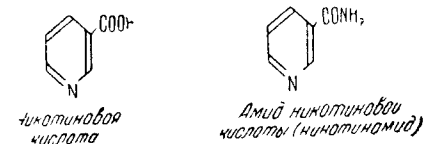
Таким образом, из этой части работы можно сделать заключение, что анабазин устойчив на холоду по отношению к обычным окислителям (азотная кислота, марганцевокислый калий, хромовая кислота и перекись марганца). При нагревании процесс протекает с разрушением ядра пиперидина и образованием никотиновой кислоты. Анабазин также не изменяется от действия селенистого ангидрида и при электрохимическом окислении.

Окисление N-метиланабазина приводит к анабазину, а электрохимическое окисление—к никотиновой кислоте.

Кислород воздуха в присутствии пятиокиси ванадия окисляет анабазин в никотиновую кислоту, которая декарбоксилируется до пиридина.

## НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Никотиновая (β-пиридин-карбоновая) кислота и ее амид—никотинамид являются антипеллагрическими витаминами (витамин В<sub>5</sub> или PP).



Пеллагра (итальянское Pella agra—шершавая кожа)—заболевание, которое возникает при недостатке никотиновой

кислоты или ее амида (никотинамида) в пищевых продуктах. Это заболевание часто встречается среди бедного населения южных районов США, Италии и Испании и выражается в поражении кожи, расстройствах желудка и психических заболеваниях.

Хотя никотиновая кислота была получена Губером<sup>93</sup> более 80 лет тому назад окислением никотина хромовой кислотой, только с 1937 г. она стала находить применение в медицине.

Ильверим с сотрудниками<sup>94</sup> в 1912 г. выделил из печени животных вещество, обладающее лечебным действием при пеллагре, и отождествил его с амидом никотиновой кислоты. Несколько позже было обнаружено специфическое действие никотиновой кислоты при лечении болезни собак блэк-тонг („черный язык“), напоминающей пеллагру человека. Вскоре было установлено, что никотиновая кислота и никотинамид являются весьма эффективными также и при лечении пеллагры у людей.

Противопеллагрическим действием, кроме никотиновой кислоты и никотинамида, обладают некоторые производные никотиновой кислоты, как например: этилникотинат, N'-метилникотинамид, глюкозодиодид никотиновой кислоты и др.

В настоящее время никотиновая кислота, помимо пеллагры, с успехом применяется при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта и ряда других заболеваний не авитаминозного происхождения. В сводной статье Машковско-го<sup>95</sup> приведены подробные данные по фармакологии никотиновой кислоты.

Нужно отметить, что область применения никотиновой кислоты и ее производных в медицине с каждым годом возрастает.

Никотиновая кислота (вероятно, и никотинамид) широко распространена в растительных, мясных и других пищевых продуктах. В литературе имеются различные данные о содержании в них никотиновой кислоты<sup>96</sup>.

Приводим сводную таблицу содержания никотиновой кислоты в различных продуктах, заимствованную из монографии Девятнина „Витамины“<sup>97</sup> (табл. 16).

Никотиновая кислота и особенно никотинамид являются, повидимому, соединениями, играющими важную роль в окислительно-восстановительных процессах, протекающих в растительных и животных организмах. Никотинамид встречается в составе козимазы, являющейся коферментом<sup>98</sup>. Козимаза состоит из остатков одной молекулы аденина, двух молекул d-рибозы, двух молекул фосфорной кислоты

Т а б л и ц а 16

Содержание никотиновой кислоты в различных продуктах  
(мг % на сухое вещество)

Наименование продуктов	Содержание никотиновой кислоты	Наименование продуктов	Содержание никотиновой кислоты
---------------------------	--------------------------------------	---------------------------	--------------------------------------

### 1. Растительные продукты

#### А. Овощи, плоды и зеленые растения

Бананы	2,90	Перец красный	1,40
Батат	4,50	Персики	7,90
Бобы восковые	1,45	Свекла столовая	4,70
„ зеленые	6,10	Силос кукурузный	1,50
„ турецкие	2,80	Слива	3,90
Виноград	1,80	Соки: апельсина	0,22
Груши	1,15	„ грейпфрута	0,21
Изюм	0,60	„ лимона	0,08
Капуста белокочанная	4,50	„ томата	0,10
Капуста цветная	7,10	Солод ячменный	5,60
Картофель	5,50	Тимофеевка	2,30
Кольраби	3,90	Томаты	16,50
Лук	0,70	Трава злаковая	7,20
Люцерна, сушеная		Финики	2,20
(мука)	3,90	Фрукты засахаренные	0,70—4,80
Морковь	до 14,00	Шпинат	7,65
Огурцы	8,00	Яблоки	до 3,50
Орешки сосновые	18,60		

#### Б. Зерно и продукты его переработки

Горох	2,40	Рис красный	6,90
Грамм	5,40	Рис полированный	
Гречиха	4,40	1 сорта	0,90
Кукуруза белая	1,80	Рис полнор. III сорта	2,40
Кукуруза желтая	2,60	Рисовые отруби	96,60
„ мука	1,10	Рожь	1,30
Крупа перловая	2,75	Сорго	1,80
Макаронизм из пшеничной		Соя	4,90
муки	2,10	Хлеб белый	0,70—1,0
Мука картофельная	0,98	„ из муки II сорта	1,80
Мука из льняного семени	4,30	„ из муки III сорта	2,90
Мука пшеничная высш.		„ картофельный	0,80
сорта	0,80	„ молочный	0,90
Мука пшеничная I сорта	1,70	„ соевый	1,40
Мука пшеничная II сорта	5,60	„ обогащенный	1,50
Мука соевая	2,40	Ячмень	4,70
Овес	до 1,60		
Пшеница—зерно	5,0—7,0		
Пшеничн. высежки	19—20		
Пшеничн. отруби	25,70—40,00		

Продолжение табл. 16

Наименование продуктов	Содержание никотиновой кислоты	Наименование продуктов	Содержание никотиновой кислоты
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

## II. Молочные продукты и яйца (при естественной влажности)

Молоко коровье, цельное	0,08	Яйца куриные, белок	
Молоко выпаренное	0,18	вареный	0,03
Молоко ацидофильное	0,08	Яйца куриные, желток	
Молоко сгущенное	0,50	вареный	0,04
„ порошок	0,98	Яйца куриные, порошок	до 6,00
„ женское	0,28		

## III. Животные продукты

## А. Мясо и мясные продукты

Ветчина свиная варен.	6,70	Печень свиная	18,00—28,00
„ „ копченая	3,90	„ телянка	19,00
„ „ не жирная	3,90	Поджелудочн. железа быка	5,80
Вырезка мяса, жареная	5,20	Почка быка сырая	8,30
Кровь лошади	0,50	Почка быка тушеная	5,20
„ овцы	0,80	„ свиная	9,90
„ свиная	0,40	Селезенка быка	6,20
сушеный препарат	2,70	„ овцы	4,40
Легкое быка	4,20	Сердце быка сырое	8,00
Мозг быка	4,70	„ „ тушеное	3,30—7,00
Мышца быка	6,40	„ телянка	10,60
„ цыпленка	6,00—7,00	Ростбиф не жирн.	4,30
„ ягненка	8,50	Рубец свиной сырой	5,30
Окорок телячий	9,00	„ „ копченый	4,20
Печень барашка	17,20	Филе свиное	5,60
Печень быка жареная	15,80	Язык быка	6,10
„ „ сырая	21,00		

## Б. Рыба

Креветки	0,78	Треска	2,30
Лосось	7,40	Устрицы	0,66

## IV. Прочие продукты

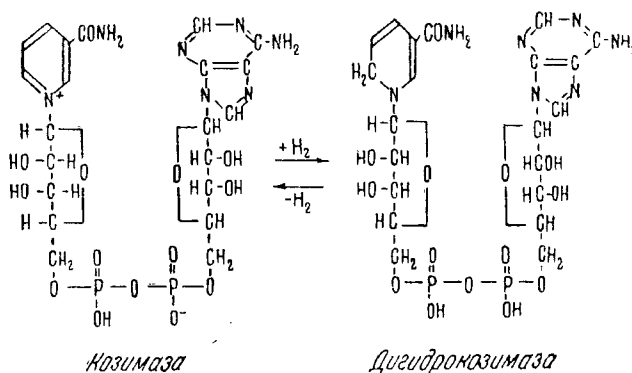
Дрожжи сухие пивные	40,0—60,0	Концентрат печеночный	450,0
„ „ хлебные	40,0—50,0	Экстракт из оболочек риса	100,0—200,0
Концентрат зародышей пшеницы	6,0		

## V. Грибы

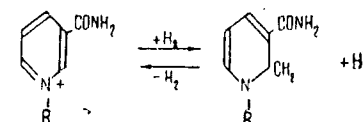
Опенки	34,0	Лисички	50,0
Подосиновники	36,0	Подберезовики	63,0
Моховики	до 50,0	Белые грибы	до 75,0

и одной молекулы никотинамида и является коферментом брожения.

Характерной особенностью козимазы является ее активное участие в окислительно-восстановительных процессах в качестве донора водорода. Козимаза, присоединяя молекулу водорода, легко переходит в дигидрокозимазу. Многочисленными исследованиями установлено, что передатчиком водорода в козимазе является амид никотиновой кислоты.

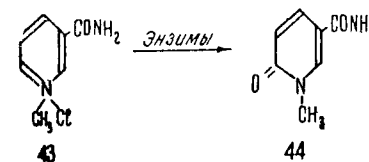


Переход окисленных и восстановленных форм никотинамида можно представить следующим образом:

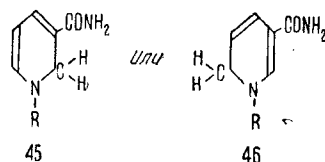


Эти гипотетические формулы перехода были подтверждены в последующие годы работами различных исследователей.

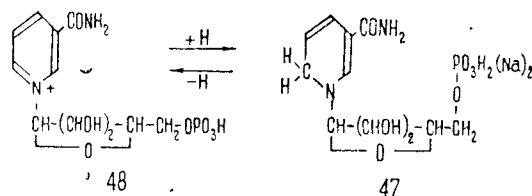
Так, Кнокс и Гроссман<sup>99</sup> проводили ферментативное окисление хлорида N'-метилникотинамида (43) и доказали образование N'-метил-3 карбоксиамида-6-пиридона (44).



Брэдлоу и Вандерверф<sup>100</sup>, тщательно изучив продукты окисления некоторых β-замещенных пиридинов, предложили для дигидроникотинамида формулы (45 или 46):



Подобные соединения были получены и другими авторами. В многочисленных работах Каррер со своими сотрудниками, проделав модельные синтезы, показал, что в козимазе этерифицированный остаток фосфорной кислоты должен стоять в сахаре<sup>101</sup>, так как иодная кислота при взаимодействии с козимазой не образует формальдегида. Кроме того, им доказано, что дигидрокозимазы в виде активной формы существует в щелочном растворе, образуя при этом натриевую соль за счет остатка фосфорной кислоты (47), а при подкислении последней происходит переход ее в активную форму козимазы (48).



Что же касается образования никотиновой кислоты из аминокислот (триптофан, пролин) и ее участия в биохимических синтезах алкалоида никотина в растениях, то существуют разного рода воззрения. Если эти схемы и подтверждаются и тем самым легко объясняется образование никотиновой кислоты в животных организмах и в некоторых плесневых грибах, то остается открытым вопрос синтеза никотиновой кислоты в органах высших растений.

Необходимо отметить, что некоторые почвенные микроорганизмы способны синтезировать никотиновую кислоту и накапливать ее. В работе Овчарова<sup>102</sup> приводится теоретический подсчет Мейселя, показывающий, что на одном гек-

таре хлопчатника микроорганизмы могут синтезировать, наряду с другими витаминами, около 1000 г никотиновой кислоты.

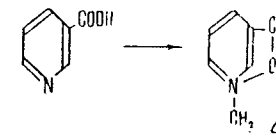
Никотиновая кислота, вероятно, играет определенную роль в жизнедеятельности растений, в частности хлопчатника. В литературе имеется ряд работ, посвященных этому вопросу. Имеются данные,<sup>103</sup> показывающие стимулирование роста семян некоторых растений (пшеница, кукуруза, хлопчатник и др.) витаминами (тиамин, аскорбиновая и никотиновая кислоты). В частности, отмечается положительное действие этих веществ на увеличение листьев, плодоземелентов, количества коробочек и качество волокна хлопчатника.

Даусон<sup>104</sup> исследовал влияние питательных растворов l-пролина, d-глутаминовой кислоты, l-пирролидинкарбоновой кислоты, Na-Mg-хлорофилла, глицина, d,l-α-аминовалерьяновой кислоты, d-аргининмоноклоргидрата, хлоргидрата никотиновой кислоты, d-глюкозы и цитроненовой кислоты на содержание никотина в табаке.

Из испытанных веществ l-пролин, хлоргидрат никотиновой кислоты, l-пирролидинкарбоновая кислота и d-глутаминовая кислота показали способность изменять содержание никотина в листьях табака. Хлоргидрат никотиновой кислоты сильно увеличивает содержание никотина в листьях, повышает количество сухого вещества, увеличивает рост и поглощение влаги.

Мельников<sup>105</sup> приводит данные повышения урожайности моркови на 30% при обработке растений раствором, содержащим в одном литре 20 мг гетероауксина, 0,2 мг тиамина, 40 мг аскорбиновой кислоты, 0,2 мг эстерона, 0,2 мг кофена и 0,5 мг никотиновой кислоты. Подобное же влияние на рост гороха и черенков различных растений оказывает никотиновая кислота<sup>106</sup>.

Между никотиновой кислотой и некоторыми алкалоидами существует определенная связь. Например, в растениях никотиновая кислота, подвергаясь метилированию, может перейти в бетаин-тригонеллин (49).



Доказано, что тригонеллин легко образуется при нагревании никотиновой кислоты с диметилсульфатом при

120—140°<sup>107</sup> или при метилировании иодистым метилом в присутствии щелочей. Тригонеллин—нейтральное вещество—также широко распространен в тех растениях, где встречается никотиновая кислота. Повидимому, никотиновая кислота выводится из организма в виде тригонеллина, присутствие которого установлено в экскрементах некоторых животных.

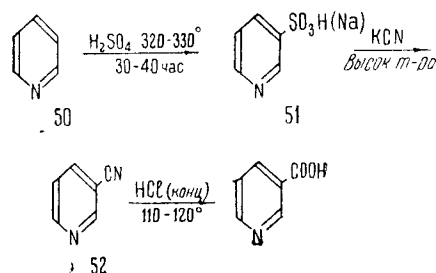
**Синтезы никотиновой кислоты.** Как было отмечено выше, никотиновая кислота впервые была синтезирована окислением никотина хромовой кислотой<sup>98</sup>.

Вайдел и другие авторы<sup>103,74,87</sup> применяли для окисления крепкую азотную кислоту. Никотиновая кислота была получена также окислением никотина марганцевокислым калием<sup>2,109</sup>, перекисью марганца<sup>87</sup>, кислородом воздуха<sup>110</sup> и путем анодного окисления<sup>86</sup>.

Известные в литературе работы по окислению анабазина в никотиновую кислоту изложены в разделе окисления анабазина.

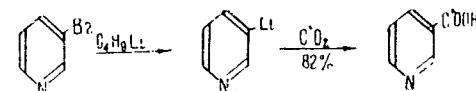
Кроме вышеизложенных методов, никотиновая кислота была получена при окислении пилокарпина<sup>111</sup>, гидрастина и берберина<sup>112,113</sup>, цинхонина, цинхомероновой кислоты<sup>114</sup>.

Фишер<sup>115</sup> синтезировал никотиновую кислоту из пиридина. При взаимодействии пиридина (50) с крепкой серной кислотой происходит образование β-пиридин-сульфо кислоты (51). Сплавление последнего с цианистым калием приводит к β-цианпиридину (52), омылением которого была получена никотиновая кислота.

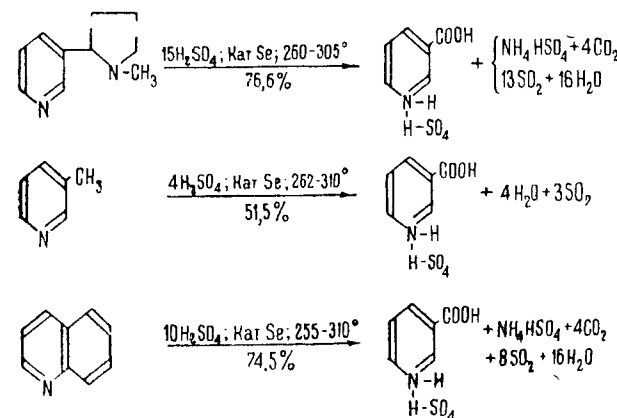


Никотиновая кислота была получена окислением марганцевокислым калием β-замещенных производных пиридина<sup>116</sup>, а также из β-бромпиридина<sup>117,118</sup> через литийпиридин и пря-

мым введением карбоксильной группы, содержащей изотопный углерод (C<sup>13</sup>O<sub>2</sub> и C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>).



Вудворд, Беджет и Кауфман<sup>119</sup> провели жидкофазное окисление никотина, β-пиколина и хинолина 95%-ной серной кислотой в присутствии различных катализаторов (Se, HgSO<sub>4</sub>). Условия реакций вирьировались по выходу никотиновой кислоты.

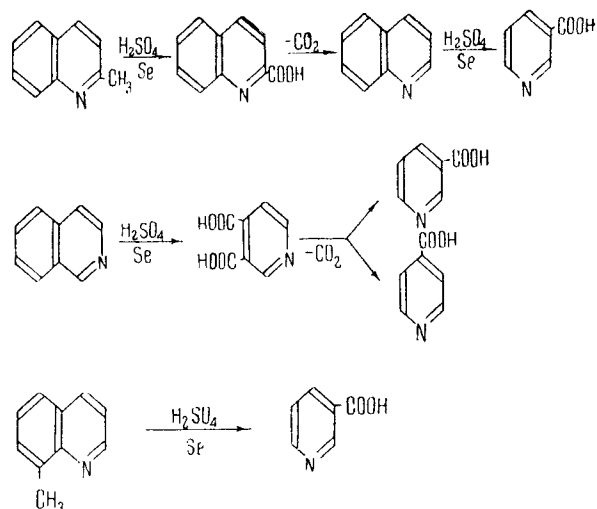


Хмелевский и Никитин<sup>120</sup>, тщательно изучив условия образования никотиновой кислоты из хинолина по реакции Вудворда, ввели изменения в прибавлении реагентов и катализатора.

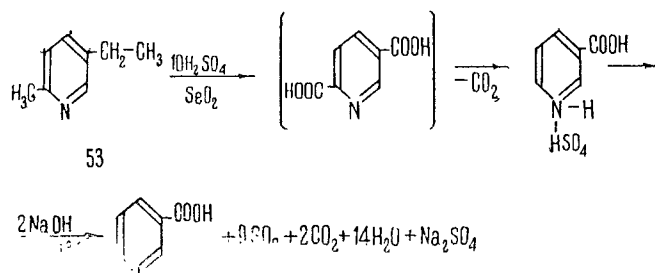
Ввиду того, что каменноугольная смола содержит значительное количество хинолиновых оснований (хинолин, изохинолин, хинальдин и 8-метилхинолин), Маркачева и Лебедева<sup>121</sup> подвергли окислению узкую фракцию хинолиновых оснований (т. кип. 236,5—237°) серной кислотой в присутствии порошкообразного селена и установили, что выход



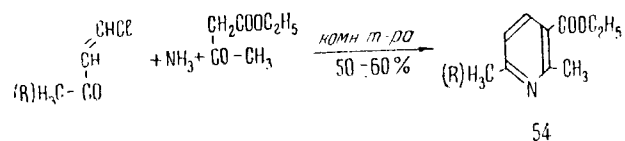
технической никотиновой кислоты составляет 25—35% от фракции:



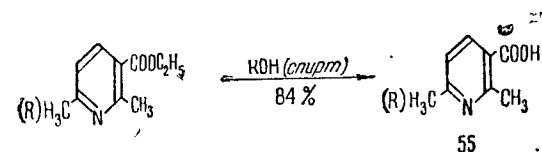
Жидкофазное окисление 3-этил-6-метилпиридина (альдегида) (53) серной кислотой в присутствии двуокиси селена также дало никотиновую кислоту<sup>122</sup>.



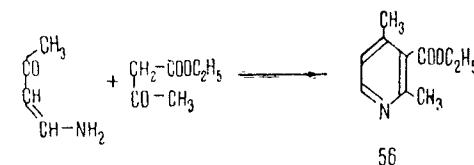
В недавнее время Кочетков, Гонсалес и Несмеянов<sup>123</sup> провели очень интересный синтез 2,6-диалкилникотиновых кислот (54) при взаимодействии метил-β-аминовинилкетона с аммиаком и ацетоуксусным эфиром по реакции.



Омыление (54) спиртовым раствором едкого калия дает 2,6-диалкилникотиновую кислоту (55).



Подобным же путем авторам удалось получить 2,4-диалкилникотиновые кислоты при взаимодействии метил-β-аминовинилкетона с ацетоуксусным эфиром в более жестких условиях (56):



Декарбосилирование полученных кислот позволяет выделить диалкилпиридины с хорошими выходами. Этими реакциями открыт путь для синтеза различных алкилпиридинов.

Как уже было отмечено выше, никотиновая кислота нашла применение в медицине в свободном состоянии или в виде различных производных с 1937 г. За короткий период она превратилась из редкого органического препарата в промышленный продукт. К 1945 г. производство никотиновой кислоты и никотинамида составляло 450 тонн<sup>124</sup>.

У нас в СССР никотиновая кислота производится по методу Шмука<sup>76</sup>.

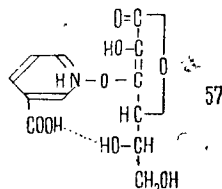
**Физико-химические свойства никотиновой кислоты.** Никотиновая кислота представляет собой мелкокристаллический белый порошок слабнокислого вкуса, почти без запаха. Т. пл. 233—235°. В холодной воде растворяется в отношении 1:70, в горячей—1:15. Довольно хорошо растворяется в этиловом спирте, эфире и глицерине; нерастворима в петролейном эфире. Водный раствор никотиновой кислоты при нагревании в течение 5 часов при 110° не изменяется. Она также устойчива по отношению к различным окислителям и свету. Константа диссоциации  $K=0,00137$ <sup>125</sup>.

Никотиновая кислота образует соли, с одной стороны, за счет водорода карбоксильной группы и с другой—за счет

третичного азота пиридинового ядра, например, хлоргидрат с т. пл. 274°, бромгидрат с т. пл. 275°, нитрат с т. пл. 190—192°, хлороаурат с т. пл. 207° и соль с пиридином с т. пл. 122°<sup>126</sup>. Известны соли никотиновой кислоты с некоторыми металлами первой и второй групп периодической системы Менделеева.

Райт и Кинг<sup>127</sup>, исходя из параметров кристаллической решетки и определения валентных углов, произвели полную расшифровку кристаллической структуры никотиновой кислоты.

Никотиновая кислота и ее амид дают комплексные соединения. При смешивании равномолекулярных количеств аскорбиновой кислоты с никотиновой кислотой или с ее амидом<sup>128</sup> (растворитель—спирты или вода) образуются комплексные соединения. Для соединения 1-аскорбиновой с никотиновой кислотой предлагается следующая вероятная формула (57).



Саккони<sup>129</sup> получил значительное число комплексных соединений никотиновой кислоты, этилового эфира никотиновой кислоты, никотинамида и никотинанилида (табл. 17).

Таблица 17

Комплексные соединения никотиновой кислоты и ее амида		
	Состав	Характерные признаки
	$(C_6H_4O_2N)_2 Ni \cdot 4H_2O$	призматические кристаллы
	$(C_6H_4O_2N)_2 Co \cdot 4H_2O$	
	$(C_6H_4O_2N)_2 Mn \cdot 2H_2O$	призматические иглы
	$(C_6H_6ON_2)_2 CuCl_2$	—
	$(C_6H_6ON_2)_2 NiCl_2 \cdot 6H_2O$	—
	$(C_6H_6ON_2)_2 CoCl_2 \cdot 6H_2O$	—
	$(C_6H_6ON_2)_2 AgNO_3 \cdot H_2O$	иглы с т. пл. 216—218°

Азизов и Герштейн<sup>130</sup> синтезировали соединения никотинамида с хлористыми солями никеля и кобальта следующего состава:  $((C_6H_6ON_2)_2CoCl_2)$  (т. пл. 280°, с разложением) и  $(C_6H_6ON_2)_2NiCl_2$ . Определены их молекулярная электропроводность при разведении 1 г моля на 1000 л при 25°:

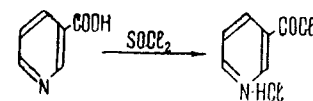
$$\mu, (C_6H_6ON_2)_2CoCl_2 = 251,3;$$

$$\mu, (C_6H_6ON_2)_2NiCl_2 = 246,3.$$

Полученные данные показывают, что обе соли диссоциируют на три иона.

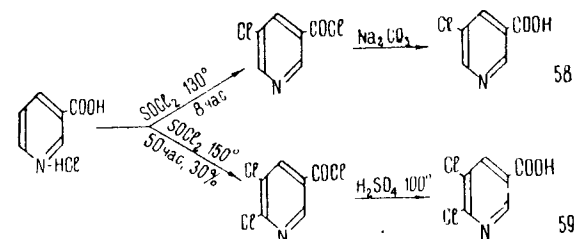
Никотиновая кислота дает хлорангидрид, амид, ангидрид, различные эфиры и другие производные.

**Хлорангидрид никотиновой кислоты.** Хлорангидрид никотиновой кислоты (никотинил-хлорид) образуется при взаимодействии никотиновой кислоты с хлористым тионилем. Его также можно получить из калиевой соли никотиновой кислоты и пятихлористого фосфора<sup>109,131</sup>. Шпет и Спитцер<sup>109</sup>, тщательно изучив продукты взаимодействия никотиновой кислоты с хлористым тионилем, доказали образование хлоргидрата никотинил-хлорида по реакции:

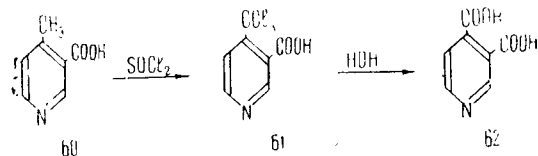


Хлоргидрат никотинил-хлорида представляет собой кристаллы с т. пл. 155,5—156,5°. Растворим в воде; нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе. Никотинил-хлорид, полученный из хлоргидрата, является также кристаллическим веществом с т. пл. 15—16° и с т. кип. 85° (12 мм)<sup>126</sup>.

Мейер и Граф<sup>132</sup>, проводя указанную выше реакцию в растворе сухого бензола, доказали образование, наряду с хлоргидратом, никотинил-хлорида, 5-хлор-(58) и 5,6-дихлор-никотиновой кислоты (59).



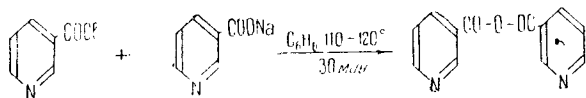
Преображенский и Беэр<sup>138</sup>, изучая взаимодействие γ-метилникотиновой кислоты (60) с хлористым тионилем, установили, что в этом случае неожиданно произошло хлорирование метильной группы с образованием γ-трихлорникотиновой кислоты (61), которая гидролизом была превращена в цинхомероновую кислоту (62).



Для различных синтезов нами был получен хлоргидрат никотинил-хлорида из никотиновой кислоты и тионилхлорида. Приводим описание одного из типовых опытов получения никотинил-хлорида.

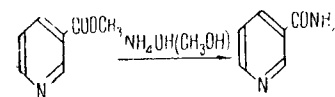
30 г хорошо высушенной никотиновой кислоты помещалось в колбу, снабженную обратным холодильником, и постепенно, при перемешивании, прибавлялось 100 мл тионилхлорида. Затем смесь нагревалась на водяной бане в течение трех часов и оставлялась на ночь. На другой день выпавшие бесцветные кристаллы хлоргидрата никотинил-хлорида отсасывались и промывались несколько раз сухим бензолом. Выход—29 г (83,8%). Т. пл. 155—157°.

Ангидрид никотиновой кислоты. Для получения ангидрида никотиновой кислоты Граф<sup>134</sup> нагревал никотинил-хлорид с никотиновокислым натрием при 110—120° в течение 30 минут; образующийся ангидрид перегонял при 200° (1 мм). Лучшие выходы получались при проведении реакции в растворе бензола:

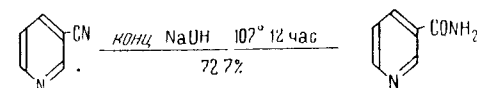


Ангидрид никотиновой кислоты представляет собой кристаллы с т. пл. 122—124°.

Амид никотиновой кислоты. Никотинамид может быть получен различными способами. Энглер<sup>135</sup> выделил его при взаимодействии метилового эфира никотиновой кислоты с аммиаком.



Затем Кроусон и Коуч<sup>136</sup> получили никотинамид гидролизом нитрила никотиновой кислоты в присутствии концентрированного раствора аммиака. Другие исследователи отмечали, что если вести реакцию в присутствии 30% перекиси водорода, то вместо амида можно выделить никотиновую кислоту с хорошим выходом;<sup>137</sup> то же самое можно получить омылением нитрила щелочью<sup>138</sup>:

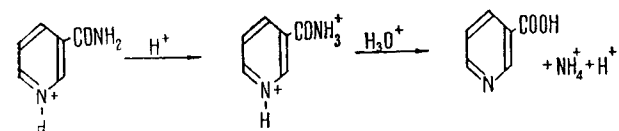


Галат<sup>139</sup>, подвергнув нитрил никотиновой кислоты каталитическому гидрированию, выделил амид с выходом 86—90%.

В литературе имеется несколько запатентованных работ, посвященных методам получения и очистки амида никотиновой кислоты. В двух патентах<sup>140</sup> приводится способ получения никотинамида из цианпиридина частичным гидролизом едким натром и из продуктов взаимодействия цинковой соли никотиновой кислоты с алканолом. Описан метод отделения никотинамида<sup>141</sup> от никотиновой кислоты переводом последней в кальциевую соль.

Никотинамид представляет собой кристаллическое вещество с т. пл. 129—130°; растворим в воде в соотношении 1:1, в спирте—1:15, в глицерине—1:10, труднее—в эфире и бензоле. Никотинамид с успехом применяется вместо никотиновой кислоты: у него отсутствуют некоторые побочные явления, которые присущи кислоте<sup>142</sup>.

Изучался гидролиз никотинамида<sup>143</sup> посредством соляной кислоты. Предложен следующий механизм гидролиза:



При отнятии воды никотинамид дает нитрил никотиновой кислоты<sup>143</sup>.

В многочисленных работах по синтезам, на основе никотиновой кислоты и ее производных, исходными веществами служили ее хлорангидрид (никотинил-хлорид), эфиры, амид (никотинамид) и сама кислота.

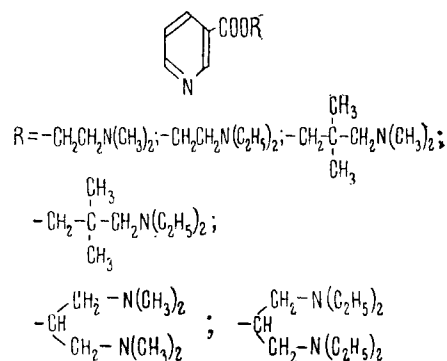
Сложные эфиры никотиновой кислоты были синтезированы различными исследователями. Так, например, Энглер<sup>135</sup> получил различные эфиры, пропуская сухой хлористый водород в соответствующие спиртовые растворы никотиновой кислоты. Полученные вещества приведены в табл. 18.

Таблица 18

Сложные эфиры никотиновой кислоты

Название эфиров	Внешний вид	Т. кип. (в °С)
Метилловый	бесцветная жидкость	204
Этиловый	бесцветное масло	218
Пропиловый	" "	232
Бутиловый	" "	259

Исходя из соображений, что в ряде анестезирующих препаратов имеются ароматические ядра, Миджоян<sup>144</sup> синтезировал ряд эфиров никотиновой кислоты, названных им пиридокаинами. Эфиры, полученные нагреванием никотинил-хлорида и аминоспиртов в течение 12 часов при 100—110° в растворе бензола, оказались легко подвижными, почти бесцветными жидкостями, обладающими запахами, подобными никотину:

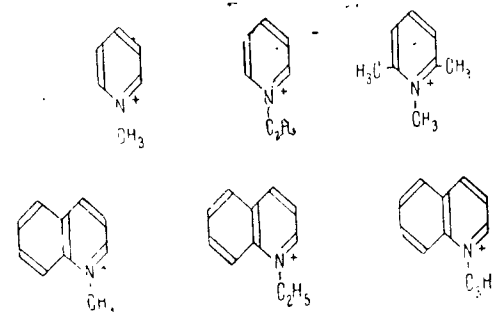
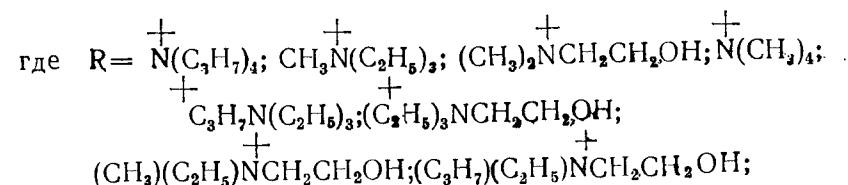


Фармакологическое испытание показало, что эти эфиры являются сильно токсичными, способными разрушать живую ткань на месте приложения препаратов. Анестезирующего действия не наблюдалось.

Ряд водорастворимых эфиров никотиновой кислоты был получен и другими авторами<sup>145</sup>.

Гольдфарб<sup>146</sup> синтезировал эфиры никотиновой кислоты с фенолом, β-нафтолом и фурфуролом нагреванием смеси никотинил-хлорида или никотиновой кислоты в присутствии хлорокиси фосфора. Подобные эфиры синтезировались также из никотиновой кислоты и других ароматических соединений и фенолов<sup>147</sup>.

Симон<sup>148</sup>, подвергнув взаимодействию равномолекулярные количества суспендированного водного раствора серебряной соли никотиновой кислоты с соответствующими галогидными солями четвертичного аммониевого основания, получил ряд веществ с общей формулой.



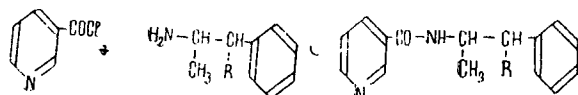
Исходя из этилового эфира никотиновой кислоты и производных N - (2-ацетиламиноэтил)-амин, Годнетт и Стю-

арт<sup>149</sup> получили ряд N-(2-ацетиламиноэтил)-амидов никотиновой кислоты по реакции:



где  $R = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_6\text{H}_{13}$ .

Арбузов и др.<sup>150</sup>, а затем Рачинский и Винокуров<sup>151</sup> взаимодействием никотинил-хлорида с β-фенилэтиламином и его производными синтезировали ряд производных никотиновой кислоты по схеме:



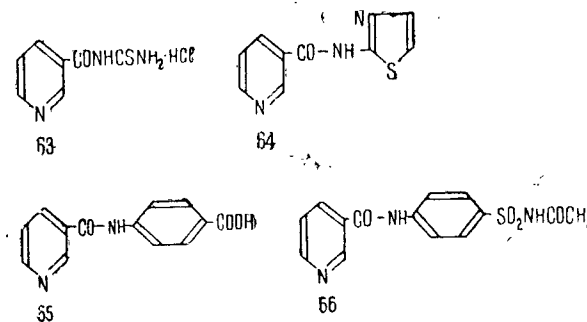
В случае β-фенилэтиламина полученное вещество было названо фенатином. Из полученных препаратов некоторые оказались более активными стимуляторами нервной системы, чем β-фенилэтиламин.

При синтезе кетонов пиридинового ряда Вольфенштейну и Хордвичу<sup>152</sup> удалось получить из никотинил-хлорида по реакции Фриделя-Крафтса ряд кристаллических никотинил-арил кетонов с радикалами

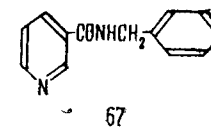
$\text{C}_6\text{H}_5; \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3; \text{C}_{10}\text{H}_7$ .

В литературе известен факт применения ряда эфиров п-аминобензойной кислоты в качестве местноанестезирующих препаратов. Исходя из этого<sup>153</sup>, были синтезированы эфиры никотиновой кислоты с β-диэтиламиноэтанолом, γ-диэтиламинопропанолом, которые также оказались анестетиками. Симон<sup>154</sup> конденсацией никотинил-хлорида, полученного при взаимодействии никотиновой кислоты и хлористого тионила (без выделения никотинил-хлорида из реакционной среды) с соответствующими аминами, выделил амиды никотиновой кислоты: хлоргидрат N-(никотинил)-тиомочевина (63) с т. пл. 193—195°; 2-(никотиниламид)-тиазол (64) с т. пл. 210—211°; п-карбоксифенил-никотиниламид (65)

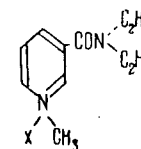
с т. пл. 210° и п-бензолсульфоацетоамид-никотиниламид (66) с т. пл. 248—250°.



Многие исследователи<sup>155</sup> синтезировали производные амида никотиновой кислоты с алифатическими и ароматическими аминами. Среди полученных препаратов бензил-никотинамид (67) с т. пл. 72—73° обладает антиспазматической активностью.

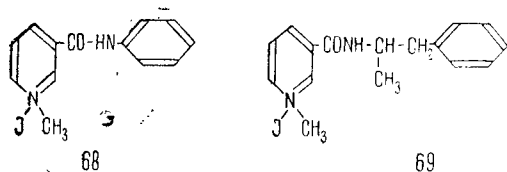


Гришкевич-Трохимовский<sup>156</sup> в результате конденсации никотиновой кислоты с различными аминами также выделил N-α-пиридиламид, d-N-α-камферамид и d-N-этил-N-борниламид-пиридин β-карбоновых кислот. Затем он же получил ряд продуктов присоединения галоидалкилов к азоту кордиамина.

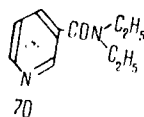


$X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ .

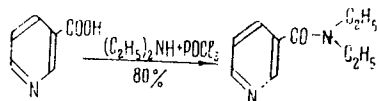
Полученные вещества являются кристаллическими телами. При действии на них гидрата окиси серебра, галоид легко замещается на гидроксил с образованием соответствующих оснований. Иодметилаты N-фенил-никотиниламида (68) и N-β-фенилизопропилникотиниламида (69) получены и другими исследователями<sup>157</sup>.



Из замещенных амидов никотиновой кислоты большое терапевтическое значение имеет диэтиламид никотиновой кислоты (кордиамин) (70). Его можно получить при взаимо-



действию никотиновой кислоты с диэтиламином<sup>158</sup>, в присутствии хлорокиси фосфора. Кордиамин—бесцветная жидкость с т. кип. 171° (17 мм).

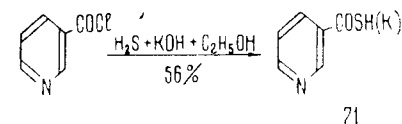


Приводим описание получения кордиамина:  
„25 г никотиновой кислоты смешивают с 15 г. диэтиламина и 20 г хлорокиси фосфора. Смесь нагревают при 140° в течение 12 часов. После охлаждения разбавляют водой и подщелачивают 40% раствором едкого натра. Отделенный при этом слой сушат и перегоняют при 171° (17 мм). Выход 33,3 г“.

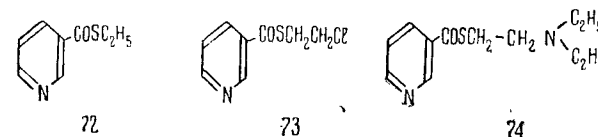
Кордиамин, в виде 25%-ного водного раствора, используется в качестве средства, стимулирующего дыхание, деятельность сердечно-сосудистой системы и возбуждающего

центральную нервную систему. По характеру действия он близко стоит к камфоре и кофеину<sup>159</sup>. Применяется для устранения действия слишком больших доз веществ, подобных барбитуратам и морфину, а также при шоковой терапии шизофрении. В 1945 г. продукция кордиамина составляла 10 тонн<sup>124</sup>.

Григорьевский и Кимен<sup>160</sup>, подвергнув взаимодействию никотинил-хлорид с сероводородом, в присутствии щелочи и спирта, получили тионикотиновую кислоту (71), выделенную в виде калиевой соли с т. пл. 144—145°.



Калиевая соль была использована для синтеза этилового эфира (72) и β-хлорэтилового эфира (73) тионикотиновых кислот, а из последнего и диэтиламина была получена диэтиламинотионикотиновая кислота (74).



Большой интерес представляют работы по синтезу производных никотиновой кислоты, обладающих антитуберкулезным действием. Шукина и др.<sup>161</sup> разработали метод синтеза гидразидов никотиновой и изоникотиновой кислот (табл. 19). Один из препаратов изоникотиновой кислоты, под названием „фтивазид“, успешно прошел клинические испытания и рекомендован в качестве лечебного препарата против туберкулеза. Используя схему получения гидразида изоникотиновой кислоты, авторы осуществили синтез гидразида никотиновой кислоты по общей формуле:

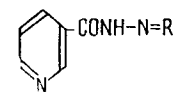
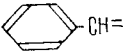
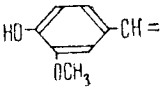
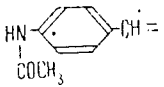
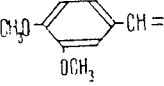


Таблица 19

Гидразиды никотиновой кислоты	
R	Т. пл. (в°С)
$=H_2$	163—164
	148—149
	126—127
	256—257
	166—167

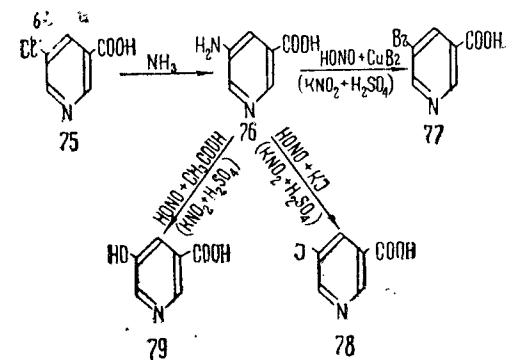
Производные никотиновой кислоты, в том числе и сам гидразид никотиновой кислоты, оказались менее активными, чем препараты изоникотиновой кислоты.

В литературе известны работы по изучению и превращению галоидникотиновых кислот. Граф<sup>162</sup> осуществил превращение 5-хлорникотиновой кислоты (75) в 5-амино- (76), 5-бром и иод (77 и 78) и 5-оксиникотиновой кислоты (79).

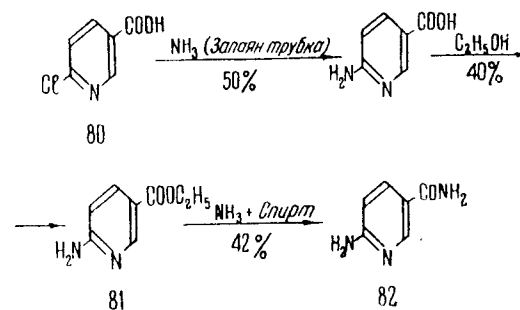
Халецкий и Гуревич<sup>163</sup>, исходя из  $\alpha$ -хлорникотиновой кислоты (80), полученной в результате ряда превращений анабазина, синтезировали этиловый эфир и амид  $\alpha_1$ -аминоникотиновой кислоты (81 и 82).

Клингсберг<sup>164</sup> также, исходя из (80) и иодистого натрия, в растворе уксусноэтилового эфира получил 6-иодникотиновую кислоту с количественным выходом.

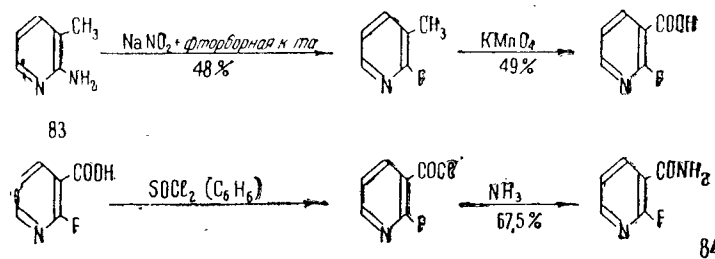
При изучении фторсодержащих витаминов хорошие результаты были получены при применении 3-фтортиразина



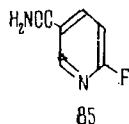
и 3-фторфенилаланина. Они оказались хорошими ингибиторами для *Neurospora Crassa* 8815-3a. В этом отношении



известный интерес представляло получение фторсодержащих производных никотиновой кислоты. Минор и др.<sup>165</sup> синтезировали из аминопиколина (83) 2-фторникотиныламид (84).



Подобным же образом, исходя из 2-амино-5-метил-пиридина, получен 2-фтор-6-никотинамид (85).



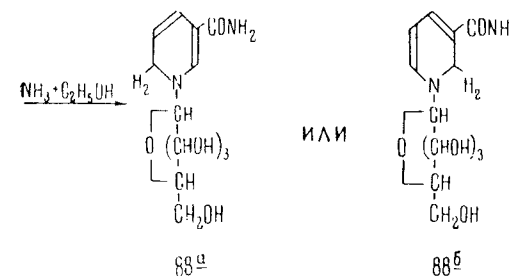
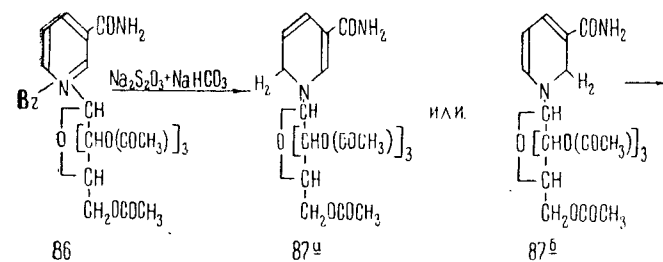
Описан также способ получения 2,5-фторникотиновой кислоты диазотированием 2,5-аминоникотиновой кислоты в присутствии фторборной кислоты <sup>166</sup>.

Начиная с 1937 г., появилось значительное число работ, посвященных синтезам производных никотинамида. Как уже было отмечено выше, никотинамид является составной частью коферментов (козимаза) и играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах. Установлено, что никотинамид в этих соединениях связан с остатком сахара и фосфорной кислотой. Каррер и др. <sup>167</sup>, подвергнув взаимодействию никотинамид с ацетобромглюкозой в растворе диоксана, получили амид 3-N-d-тетраацетил-глюкозидо-пиридинбромид-3-карбоновой кислоты (86) с температурой разложения 192—200°, восстанавливающий, как козимаза, фелинговую жидкость и разлагающийся щелочью. При восстановлении гипосульфитом и бикарбонатом натрия вещество поглощает 2 атома водорода с образованием дигидропроизводного (87-а или 87-б), в виде кристаллов с т. пл. 157—158°. Омыление последнего спиртовым раствором аммиака привело к амиду N-d-глюкозидо-дигидроникотиновой кислоты (88-а или 88-б) с т. пл. 203—205°.

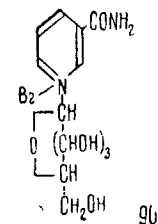
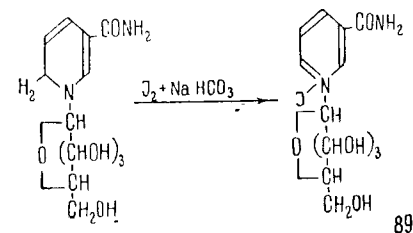
Титрованием водного раствора амида N-d-глюкозидо-дигидроникотиновой кислоты 0,1 н. раствором иода в присутствии бикарбоната была доказана легкость окисления дигидропроизводного до соответствующего амида 3-N-d-глюкозидо-пиридин-иодид-3-карбоновой кислоты <sup>168</sup> (89).

В дальнейшем <sup>169</sup>, исходя из никотинамида и ацетобромрибозы, таким же путем был синтезирован амид 3-N-d-рибозидо-пиридинбромид-3-карбоновой кислоты (90), из которого получен эфир с метафосфорной кислотой.

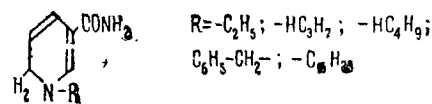
Каррер и Штаре <sup>170</sup> получили ряд N-производных дигидроникотинамида, исходя из никотинамида и галоидопроизводных с последующим восстановлением раствора гипосульфита и углекислого натрия.



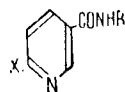
Наличие конъюгированной двойной связи доказано при помощи реакции с малеиновым ангидридом, с раствором азотнокислого серебра и путем каталитического восстановления в присутствии р<sub>т</sub>.





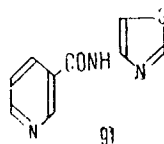


Ряд производных никотинамида был синтезирован и другими исследователями<sup>171</sup>.



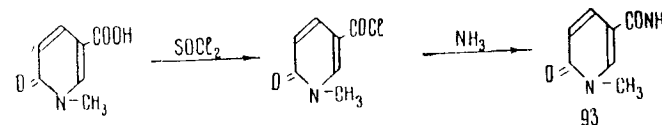
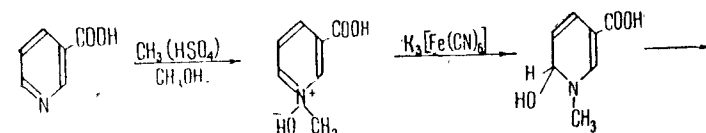
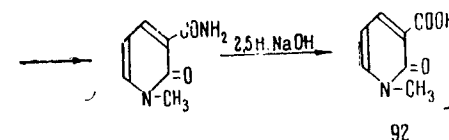
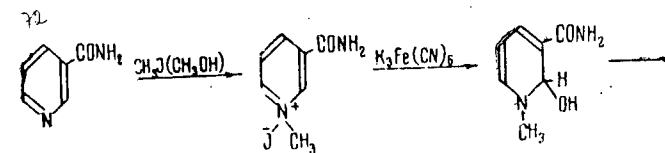
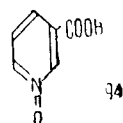
- I.  $R, X = H$ .
- II.  $R = C_2H_5$ ; остатки гетероциклов и т. д.,  $X = H$ ;
- III.  $R = H$ ;  $X = Cl$ ;  $NH_2$ ;  $C_4H_9O$  и т. д.

Из них N-(2-тиазолил)-никотинамид (91) как туберкулезостатический агент более активен, чем никотинамид, но токсичен.



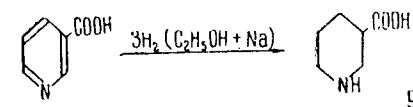
Изучены окисление и восстановление никотинамида и никотиновой кислоты различными окислителями и восстановителями.

Хольман и Виганд<sup>172</sup> проводили окисление никотинамида и никотиновой кислоты красной кровяной солью и выделили соответствующие производные: N-метил-2-пиридон-3-карбоновую кислоту (92) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 183—185° и амид N-метил-2-пиридон-5-карбоновой кислоты (93)—кристаллы с т. пл. 201—204°. Приводим схему окисления никотинамида и никотиновой кислоты:



Клемо<sup>173</sup> изучил окисление никотиновой кислоты перекисью водорода в присутствии ледяной уксусной кислоты и выделил N-оксид никотиновой кислоты (94), представляющий собой бледножелтоватые кристаллы с т. пл. 249°.

Ладенбург<sup>174</sup> подвергал никотиновую кислоту восстановлению металлическим натрием в спирте (по Вишнеградскому) и получил гексагидроникотиновую, или нипекотиновую, кислоту (95) с т. пл. 249—250°.



Кислота хорошо растворима в воде и в абсолютном спирте, трудно — в абсолютном метиловом спирте и не растворима в эфире. Образует хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат с т. пл. 239—240°; хлорплатинат с т. пл. 212—213°; хлораурат с т. пл. 197° и двойную соль с сулеймой с т. пл. 229—231°. При нитрозировании азотистой кислотой дает нитрозопроизводное с т. пл. 111—112°.

Из клинических наблюдений известно<sup>175,176</sup>, что побочные и токсические явления, имеющие место при длительном применении некоторых сульфаниламидных препаратов, могут быть в значительной степени уменьшены и даже полностью устранены одновременными приемами никотиновой кислоты. Такое своеобразное действие, а также способность благоприятно воздействовать на течение некоторых инфекционных заболеваний побудило Садыкова совместно с Максимовым<sup>177</sup> синтезировать ряд сульфаниламидных и других соединений<sup>178</sup>, в которые введен остаток никотиновой кислоты (никотинил) и детально изучить их фармакологические и химиотерапевтические свойства. Кроме того, представляло интерес изучение физиологического действия никотиновой кислоты, введенной в организм в связанной форме.

В литературе описаны лишь никотинильные производные самого сульфаниламида. Кросслей и другие<sup>179</sup> получили N<sup>1</sup>-никотинилсульфаниламид омылением N<sup>1</sup>-никотинил-N<sup>4</sup>-ацетилсульфаниламида. Даниэльс и Ивamoto<sup>180</sup> приготовили N<sup>4</sup>-никотинилсульфаниламид как непосредственным взаимодействием сульфаниламида с никотинил-хлоридом, так и из никотиниланилида обработкой его хлорсульфоновой кислотой и последующим взаимодействием полученной никотинилсульфаниловой кислоты с аммиаком. Ими же синтезирован N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup>-диникотинилсульфаниламид.

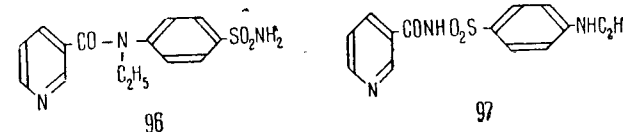
Нами получены, кроме уже известного никотинилсульфаниламида, никотинильные производные сульфазола, сульфидина, сульгина (N<sup>4</sup>-сульфанилгуанидина) и АСГ (N<sup>4</sup>-ацетил-N<sup>1</sup>-сульфанилгуанидина) и некоторые их производные. Общим методом получения этих препаратов было взаимодействие хлорангидрида никотиновой кислоты с соответствующими сульфаниламидами и другими соединениями в растворе пиридиновых оснований (т. кип. 120—130°). По окончании реакции реакционная смесь или разбавлялась водой, или от нее сначала отгонялся в вакууме растворитель; выделенный таким образом продукт реакции очищался затем кристаллизацией из спирта.

При взаимодействии стрептоцида с никотинилхлоридом выяснилось, что вопреки указаниям Даниэльса, преимущественно образуется N<sup>1</sup>-никотинилсульфаниламид с т. пл. 256—257°.

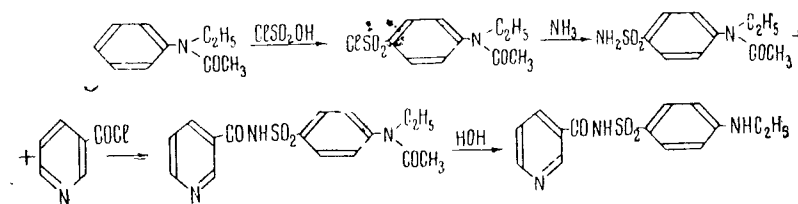
Мы пытались также синтезировать N<sup>1</sup>-никотинил-N<sup>4</sup>-ацетилсульфаниламид (96), интересовавший нас своей близостью к кордиамину.

Однако взаимодействие никотинил-хлорида с N<sup>4</sup>-этилсульфаниламидом привело нас к неожиданному результату: остаток никотиновой кислоты присоединился к азоту суль-

фамидной группы и был получен N<sup>1</sup>-никотинил-N<sup>4</sup>-этилсульфаниламид (97).



Строение полученного продукта было подтверждено сравнением его с препаратом, полученным из этилацетиланилида по схеме:

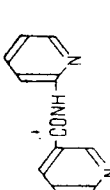
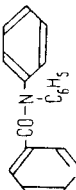
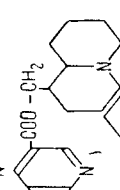
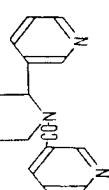
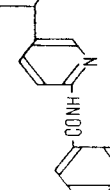
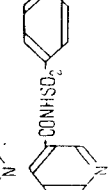
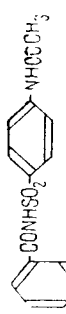
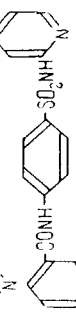
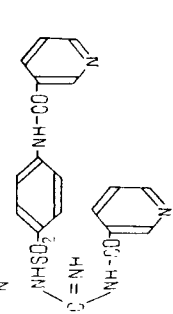
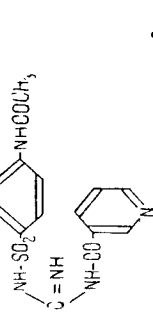
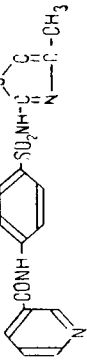

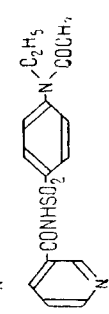


Таким образом, в этом случае так же, как и при взаимодействии никотинил-хлорида с сульфаниламидом, остаток никотиновой кислоты реагирует преимущественно с азотом сульфамидной группы.

Наряду с вышеописанными соединениями, были получены продукты взаимодействия никотинил-хлорида с α-аминопиридином, этиланилином, лупинином, анабазином и α'-амино-N-метиланабазином. Все синтезированные вещества являются кристаллическими телами, дающими соли и производные. В табл. 20 приведены физико-химические данные о полученных препаратах.

\* \* \*

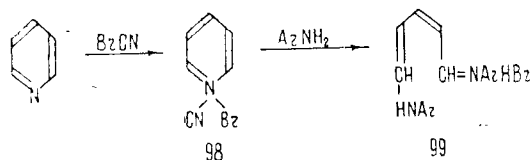
Производные никотиновой кислоты

Название препарата	Эмпирический состав	Структурная формула	Т. пл. (в °С)		
			препа- рата	пикрата	подме- тилата
Никотинил- $\alpha$ -аминопир- дин	$C_{11}H_9N_3O$		230	220—221	192—193
Никотинил-фенилэти- ламин	$C_{14}H_{14}N_2O$		63	154—155	137—137,5
Никотинил-лупинин	$C_{16}H_{22}N_2O_2$		226—228	211—212	224
Никотинил-анабазин	$C_{18}H_{17}N_3O$		248	220—221	223—224
Никотинил- $\alpha$ "-N-метил- аминоанабазин	$C_{17}H_{20}N_4O$		231—232	227—228	244—245
N <sup>1</sup> -никотинилсульфанл- амид	$C_{15}H_{11}NO_2S$		256—257		
N <sup>1</sup> -никотинил-N <sup>4</sup> -ацетил- сульфаниламид	$C_{14}H_{13}N_3O_4S$		213—215		196—197
N <sup>4</sup> -никотинил-сульфинидин	$C_{17}H_{14}N_4O_3S$		185—186	149—150	228—229
Диникотинил-сульфанил- гуанидин	$C_{19}H_{16}N_6O_4S$		219—220	191—192	
Никотинил-N <sup>4</sup> -ацетил- сульфанил-N <sup>1</sup> гуанидин	$C_{19}H_{15}N_6O_4S$		258—259	200—202	
N <sup>4</sup> -никотинил-N <sup>1</sup> -сульфа- нитриазол	$C_{18}H_{14}N_4O_3S_2$		230—232		
N <sup>1</sup> -никотинил-N <sup>4</sup> этил- сульфаниламид	$C_{14}H_{13}N_3O_2S$		229—230	218	214—215
N <sup>1</sup> никотинил-N <sup>4</sup> -этил-N <sup>4</sup> - ацетилсульфаниламид	$C_{16}H_{17}N_3O_4S$		242—243		

Для качественного и количественного определения никотиновой кислоты, никотинамида и кордиамина в литературе имеется значительное число работ. Все известные в настоящее время методы количественного определения никотиновой кислоты и ее производных сводятся к различным реакциям ядра пиридина или карбоксильной группы. Для качественного определения никотиновой кислоты и микрохимического отождествления ее и ее амида предложено несколько методов<sup>181</sup>. Интересен биологический метод определения, основанный на способности никотиновой кислоты и никотинамида стимулировать рост некоторых микроорганизмов. Однако этот метод пока не получил широкого применения.

Были сделаны попытки определения количества никотиновой кислоты по количеству пиридина, полученного при декарбоксилировании.

Большинство количественных методов определения никотиновой кислоты и ее производных основано на реакции пиридинного ядра с бромцианом (98). При таком взаимодействии образуются бромцианпроизводные, которые в присутствии анилина распадаются с образованием окрашенного продукта производного глутаконового альдегида<sup>182</sup> (99).



Используя эти реакции, различные авторы разработали количественные методы определения никотиновой кислоты и никотинамида в различных продуктах<sup>183</sup>. В дальнейшем были внесены изменения, главным образом в отношении ароматического амина, с которым конденсировался продукт взаимодействия никотиновой кислоты с бромцианом; причем было установлено, что на характер окраски, кроме природы амина, оказывает влияние Rn раствора, концентрация солей и другие факторы. В результате таких изысканий Рачинскому и другим<sup>184</sup> удалось установить, что хлорамины (Б или Т) и KCN реагируют с образованием соединений, окрашенных в желтый цвет.

Проведенная работа по замене весьма ядовитого цианистого калия и бромциана роданистым калием позволила Шмуку, Девяткину и Иосиковой<sup>97,185</sup> предложить метод количественного определения никотиновой кислоты.

Кроме изложенных методов определения никотиновой кислоты и кордиамина, известны другие методы<sup>186</sup>, основанные на осаждении никотиновой кислоты в виде медной соли и определения диэтиламина, полученного гидролизом кордиамина.

#### АМИНИРОВАНИЕ АНАБАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Получение аминопроизводных гетероциклических соединений стало возможным благодаря открытой Чичибабиним реакции аминирования с помощью амида щелочных металлов.

Чичибабин и его сотрудники проводили аминирование пиридина амидом натрия в растворе углеводов (толуол, ксилол). В дальнейшем эта реакция проводилась в растворе керосина, вазелинового масла и жидкого аммиака.

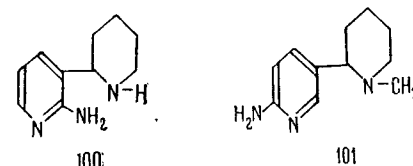
В литературе имеется указание, что аминирование можно проводить и в отсутствие растворителей.

После изучения данной реакции с некоторыми гетероциклическими соединениями (пиридин, хинолин, изохинолин и др.) она была применена при аминировании никотина.

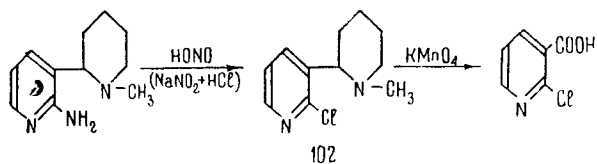
Ряд исследователей занимался аминированием анабазина, N-метиланабазина и изучением продуктов этой реакции.

Так, Меньшиков, Григорович и Орехов<sup>187</sup> проводили аминирование анабазина и N-метиланабазина амидом натрия в растворе сухого толуола. Процесс сопровождался обильным смолообразованием, и выход аминанабазина был незначителен (около 5%). Полученный продукт выделялся в виде кристаллов с т. пл. 111° (100).

В случае N-метиланабазина аминирование протекало более гладко с образованием двух изомеров амина-N-метиланабазина с выходом 40—50%. Из них один—кристаллическое вещество с т. пл. 95° (101), второй—густое масло.



Кристаллический амина-N-метиланабазин (101) диазотированием в солянокислом растворе превращался в хлор-N-метиланабазин (102); окисление последнего (102) дало известную α-хлорникотиновую кислоту.

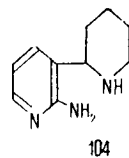
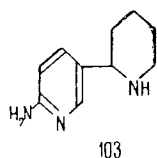


Исходя из работ Чичибабина и др.<sup>188</sup> по аминированию пиридина и никотина, авторы для второго продукта предложили изомерную формулу ( $\alpha'$ -амино-N-метиланабазин).

Интересно отметить, что аминирование анабазина и N-метиланабазина протекает с полной рацемизацией как конечных продуктов, так и не вступивших в реакцию исходных веществ. Выделенный обратно анабазин дает пикрат с т. пл. 211—213°, тождественный с пикратом рацемического анабазина<sup>22</sup>.

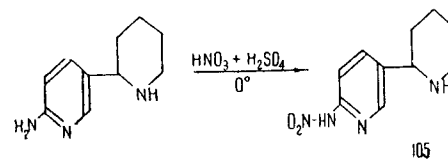
Почти одновременно с Меньшиковым и др. работы по аминированию анабазина и N-метиланабазина начали и другие исследователи; в результате удалось окончательно установить строение этих изомерных продуктов.

Кацнельсон и Кабачник<sup>189</sup>, изучив условия аминирования анабазина в растворе диметиланилина, повысили выход до 83%. При аминировании анабазина, подобно никотину, образуется два изомерных аминоканабазина. Из них первый— $\alpha'$ -аминоанабазин (103) с т. пл. 109° составляет главную часть продуктов реакции, второй— $\alpha$ -аминоанабазин (104) с т. пл. 89,5—90° получается в очень небольшом количестве.

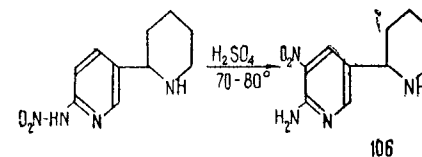


В случае N-метиланабазина образуются также соответствующие изомеры. Строение их ( $\alpha$  и  $\alpha'$ -аминоанабазинов) было доказано получением  $\alpha$  и  $\alpha'$ -хлоранабазинов (диазотированием) и хлорникотиновых кислот (окислением хлоранабазинов марганцевокислым калием)<sup>190</sup>.

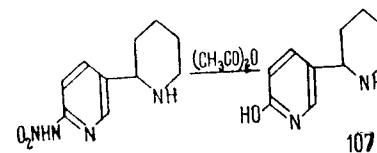
Кацнельсон и Кабачник<sup>191</sup> проводили реакцию нитрования  $\alpha'$ -аминоанабазина (103) нитрующей смесью в условиях, описанных для  $\alpha$ -аминопиридина<sup>192</sup>, и выделили сначала нитроамин (105) в виде сернокислой соли с т. пл. 233° (с разложением).



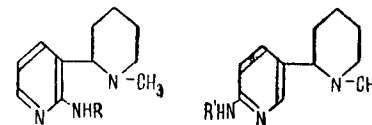
Нитроамин (105) при нагревании с концентрированной серной кислотой изомеризуется в  $\beta'$ -нитро- $\alpha'$ -аминоанабазин с т. пл. 178,5—179° (106).



Соединение (105) может также образовываться при прямом нитровании  $\alpha'$ -аминоанабазина, но с худшим выходом. Подобно пиридиннитроамину<sup>193</sup>, при нагревании сульфата  $\beta'$ -нитро- $\alpha'$ -аминоанабазина с уксусным ангидридом выделяется закись азота и образуется  $\alpha'$ -оксианабазин (107), выделенный в виде пикрата с темп. пл. 240° (с разложением) и оказавшийся тождественным с  $\alpha'$ -оксианабазином, выделенным диазотированием  $\alpha'$ -аминоанабазина.

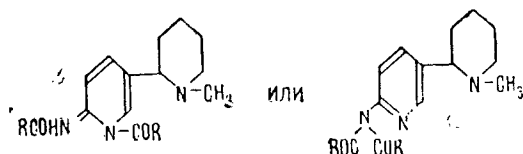


Кабачник и Зипер<sup>194</sup> получили ацильные производные и  $\alpha$ -амино- $\alpha'$ -N-метиланабазины общей формулы:



где  $R = \text{COCH}_3$ ;  $-\text{COC}_2\text{H}_5$ ;  $R' = -\text{COCH}_3$ ;  $-\text{COC}_6\text{H}_5$ .

Общим методом для синтеза ацильных производных является нагревание amino-N-метиланабазинов с ангидридами кислот. При более длительном нагревании, наряду с монопроизводными, образуется диацильное соединение общего строения.



Нами также синтезированы различные производные анабазина и amino-N-метиланабазинов. Причем анабазин, N-метиланабазин и их аминированные продукты изготовлялись уже известными методами.

**N-метиланабазин.** В круглодонной колбе смешивались 30 г анабазина с 13,3 г 40%-ного формальдегида и постепенно прибавлялось 8,5 г муравьиной кислоты. Реакционная масса нагревалась на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 7 часов.

После охлаждения раствор подщелачивался 25%-ным едким натром и многократно извлекался хлороформом. Вытяжка сушилась прокаленным сульфатом натрия, и хлороформ отгонялся. Остаток перегонялся в вакууме. Главная масса переходит при 128—130° (12 мм) в виде бесцветного, легкоподвижного масла, выход—29,3 г.

Аминирование N-метиланабазина (в растворе). К 150 г свежеперегнанного N-метиланабазина в 150 мл сухого диаметиланилина прибавлялся раствор 90 г тонкоизмельченного амида натрия в 150 мл диметиланилина.

Смесь нагревалась на масляной бане с обратным холодильником при 130—140° в течение 10 часов. Охлажденная масса разлагалась водой и экстрагировалась эфиром. Эфирный раствор сушился прокаленным поташом, и затем растворитель отгонялся. Остаток подвергался перегонке в вакууме. Получены следующие фракции: 1-я фракция до 100° (10 мм)—диметиланилин, 2-я 140—160° (7 мм)—смесь аминированных продуктов.

Вторая фракция повторно перегонялась в вакууме. Получены изомеры amino-N-метиланабазина:

$\alpha$ -амино-N-метиланабазин при 155—160° (7 мм)—30 г;  
 $\alpha'$ -амино-N-метиланабазин при 162—167° (7 мм)—70 г;

$\alpha$ -амино-N-метиланабазин закристаллизовался при стоянии. Кристаллы отсасывались и несколько раз промывались небольшим количеством спирта. Т. пл. 96—97°. Образует пикрат с т. пл. 234—235°.  $\alpha'$ -амино-N-метиланабазин представляет собой густое масло, дает пикрат с т. пл. 216—217°.

В дальнейшем<sup>196</sup>, исходя из того, что пиридин может аминироваться в отсутствие растворителей<sup>196</sup>, Садыков, Отрощенко и Юсупов проводили аминирование анабазина, N-метиланабазина и никотина непосредственным взаимодействием оснований с амидом натрия.

При проведении реакции под давлением (автоклав 150—160°, 12 часов) удалось выделить  $\alpha'$ -аминоанабазин с выходом 22,2%. Дальнейшее повышение температуры ведет к сильному осмолению продуктов реакции. Аминирование анабазина без давления дало выход  $\alpha'$ -аминоанабазина всего лишь 6,8%. В обоих случаях не удалось выделить заметных количеств  $\alpha$ -аминоанабазина. В подобных случаях из никотина получен  $\alpha'$ -аминоникотин с выходом 87,9%.

Аминирование N-метиланабазина проводилось нагреванием смеси реагирующих веществ при 150—160° в течение 12 часов. В отличие от аминирования анабазина и никотина были получены два изомера:  $\alpha$ -амино-N-метиланабазин с выходом 23,3% и  $\alpha'$ -амино-N-метиланабазин с выходом 37,7%. Общий выход amino-N-метиланабазинов составлял 60%. Реакция, проведенная в вышеописанных условиях, но под давлением позволила повысить общий выход до 70,6%.

Аминирование N-метиланабазина (без растворителя). 30 г (1 моль) N-метиланабазина и 16,6 г (2,4 моля) амида натрия нагревались при 150—160° в течение 12 часов. Реакционная масса разлагалась водой, насыщалась содой и затем извлекалась эфиром. Соединенные эфирные вытяжки сушились над прокаленным поташом, и растворитель отгонялся. Остаток перегонялся в вакууме. Получены фракции: 1-я фракция при 155—160° (7 мм), 7,6 г (23,3%)— $\alpha$ -амино-N-метиланабазин, кристаллы с т. пл. 96—97°; 2-я фракция при 162—167° (7 мм), 12,3 г (37,7%)— $\alpha'$ -амино-N-метиланабазин, густое масло. Пикрат с т. пл. 216—217°.

В совершенно аналогичных условиях, но в автоклаве удалось получить  $\alpha$ -амино-N-метиланабазин с выходом 24,5% и  $\alpha'$ -амино-N-метиланабазин с выходом 46,1%.

Исходя из анабазина и amino-N-метиланабазинов, Садыков<sup>197</sup> синтезировал сульфаниламидные производные этих соединений. В полученных веществах сульфаниламидные группы либо содержатся в ядре пиперидина, либо свя-

заны с аминокруппами амино-N-метиланабазинов. Последние вещества являются аналогами сульфидина, содержащими ядро N-метилпиперидина.

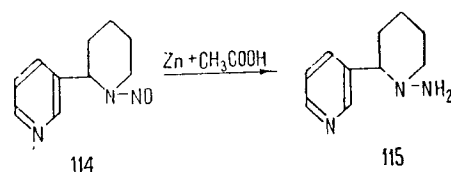
Сочетание анабазин-основания с п-ацетиламинобензол-сульфохлоридом дало ацетилсульфаниланабазин (108), омыление которого привело к N-сульфаниланабазину (109).

При взаимодействии  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -амино-N-метиланабазинов с п-ацетилбензолсульфохлоридом образуются ацетильные производные сульфаниламиданабазина (110 и 111). Омыление последних позволяет получить  $\alpha$ -и  $\alpha'$ -сульфаниамидо-N-метиланабазин (112 и 113).

Все синтезированные препараты являются кристаллическими телами с характерными константами и производными.

Приводим схему образования сульфаниламидных производных анабазина и  $\alpha, \alpha'$ -амино-N-метиланабазинов.

Орехов и Норкина<sup>198</sup> получили N-аминоанабазин (115) восстановлением нитрозоанабазина (114) цинковой пылью в уксуснокислом растворе.



При этом была обнаружена рацемизация продуктов реакции, и авторы подробно исследовали данное явление. Перегонкой продуктов восстановления 1-нитрозоанабазина получена фракция, кипящая в пределах 143—148° (9 мм), которая при охлаждении кристаллизуется только частично.

Для того, чтобы очистить полученное производное, его подвергли повторной перегонке в тех же условиях температуры и давления. Фракция оказалась жидкой. Объяснить такое поведение N-аминоанабазина удалось путем тщательного изучения самих оснований и их солей. Установлено, что процесс образования N-аминоанабазина связан с частичной рацемизацией.

Были выделены 1-N-аминоанабазин и dl-N-аминоанабазин. 1-N-аминоанабазин имеет т. пл. 40—45°; хорошо растворим в воде и в органических растворителях; при нагревании восстанавливает раствор фелинговой жидкости;  $[\alpha]_D^{15} = -102,2^\circ$ ; образует пикрат в виде оранжево-желтых кристаллов с т. пл. 186—187°; пикролонат—также в виде оранже-

Т а б л и ц а 21

Константы аминопроизводных анабазина

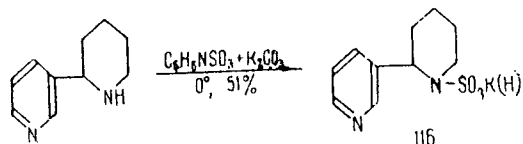
Наименование соединения	Формула	Т. кип. (в °C)	Т. пл. (в °C)	Т. пл. (в °C) характерных солей и производных
1-N-аминоанабазин	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$	146—147 (9 мм)	40—45	Пикрат—186—187; пикролонат—189—190; бензоат—150—151 $[\alpha]_D^{15} = -102,2$
dl-N-аминоанабазин	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$	145—147 (7 мм)	—	Пикрат—214—215; пикролонат—238—239; бензоат—170—171 $[\alpha]_D^{15} = 0$
$\alpha$ -аминоанабазин	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$	176—189 (15 мм)	89,5—90	Пикрат—244,5—245; хлорплатинат—выше 300
$\alpha'$ -аминоанабазин	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$	176—189 (15 мм)	109	Бензоат—158—158,5; формил—109
$\alpha$ -амино-N-метиланабазин	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$	155—160 (7 мм)	96—97	Пикрат—234—235; ацетильное—72—73
$\alpha'$ -амино-N-метиланабазин	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$	162—167 (7 мм)	—	Пикрат—216—217; ацетильное—122—122,5; пропонильное—97—98; бензоат—104—106°. Диацетильное—60,5—62,5 (т. пл. хлоргидрата) Дибензоильное—142—143

Для того, чтобы полностью рацемизировать 1-N-аминоанабазин, последний подвергался 9-кратной вакуумпергонке. Однако получить оптически неактивный N-аминоанабазин не удалось.

В заключение приводим данные, характеризующие соединения, полученные восстановлением нитрозоанабазина, аминированием анабазина и N-метиланабазина (табл. 21).

Сульфирование анабазина и его производных представ-  
ляет известный интерес. Данная работа выполнена совмест-  
но с кандидатом химических наук Отрошенко на ка-  
федре химии растений САГУ.

Сульфирование анабазина и его производных проводилось пиридин-сульфотриоксидом, в условиях сульфирования пятичленных гетероциклических соединений<sup>199</sup> и пиперидина<sup>200</sup>. При этом удалось выделить N-сульфаминовую кислоту анабазина (116), которая охарактеризовалась в виде калиевой соли<sup>201</sup>.



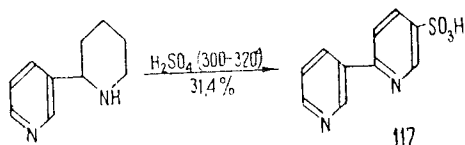
98



Сульфирование анабазина пиридин-сульфотриоксидом при комнатной температуре позволяет получить сульфаминовую кислоту с выходом 15%, а реакция при 100—200° не дала сульфированных продуктов. (Выше 250°, согласно литературным данным, идет изомеризация пиридин-сульфотриоксида в β-пиридинсульфовую кислоту).

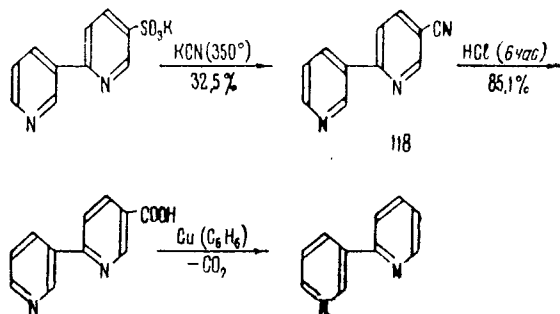
Затем анабазин подвергался взаимодействию с концентрированной серной кислотой в условиях сульфирования пиридина<sup>115</sup>.

При этом выделено и доказано образование 5-моносulfо-кислоты—α,β-дипиридила (117). Сульфирование N-ацетил-анабазина дало также эту кислоту, но с несколько лучшими выходами.



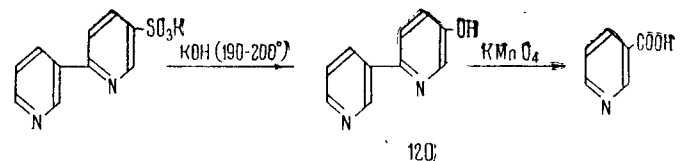
Кислота охарактеризована получением бариевой, калиевой и натриевой солей и их анализом.

Скелет сульфокислоты (117) установлен следующим образом: сплавление калиевой соли (117) с цианистым калием дало 5-(циан)-α,β'-дипиридил (118) в виде кристаллов с т. пл. 108—109°. Иодметилат (118) имеет т. пл. 251—252°; пикрат с т. пл. 179—181°. Омыление 5-(циан)-α,β'-дипиридила соляной кислотой дало α,β'-дипиридил-5-карбоновую кислоту (119)—кристаллическое вещество с т. пл. 281—283°; декарбоксилацией ее получен α,β'-дипиридил.

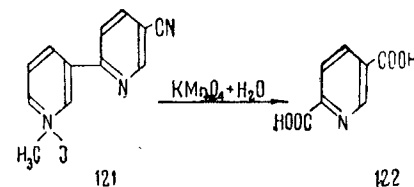


Далее было выяснено положение сульфогруппы в (117).

Для этого калиевая соль сульфокислоты сплавлялась с едким калием и получен 5-(окси)-α,β'-дипиридил (120), выделенный в виде кристаллов с т. пл. 178—179°; пикрат с т. пл. 217—219°. Окисление (120) дало никотиновую кислоту.



Таким образом, было показано, что сульфогруппа находится в α-замещенном ядре α,β'-дипиридила. Положение сульфогруппы в этом ядре установлено окислением иодметилата 5-(циан)-α,β'-дипиридила (121) до изодинамероновой кислоты (122).



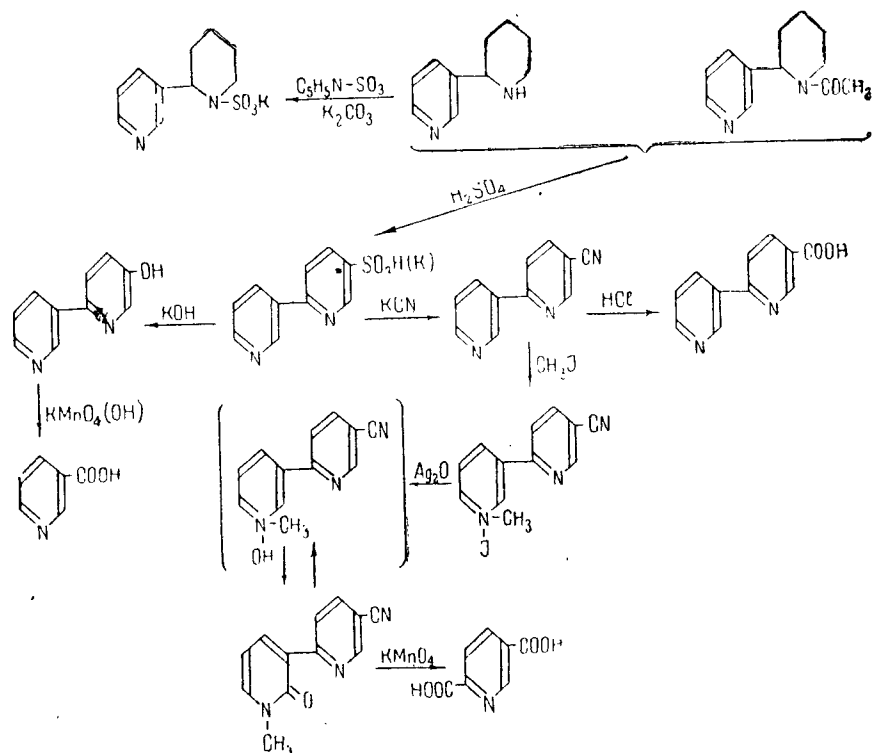
Приводим схему полученных соединений при сульфировании анабазина и его производных.

#### ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЕ АНАБАЗИНА

За последние два-три десятилетия в химической литературе появилось большое число работ, посвященных изучению присоединения к акрилонитрилу самых различных соединений, главным образом органических, содержащих подвижные водородные атомы. Особенно много работ было выполнено со спиртами и аминами. Благодаря этой реакции, названной цианэтилированием, стали доступными β-замещенные производные пропонирилы и продукты их превращений. Многие из полученных соединений приобретают важное практическое значение.

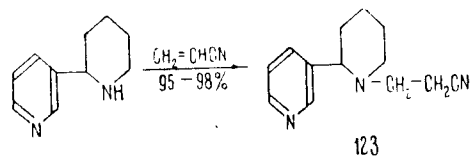
В нашей стране данная реакция широко исследуется Терентьевым и его сотрудниками<sup>202</sup>.

# Сульфирование анабазина и его производных



Впервые реакцию цианэтилирования анабазина совместно с иами проводил Тимбеков<sup>203</sup> на кафедре химии растений САГУ.

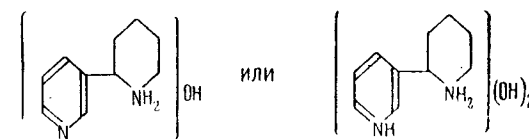
Взаимодействие анабазина с акрилонитрилом проводилось сначала в запаянных трубках при 145—160° в течение 6 часов. Затем условия реакции были изменены, и удалось установить, что если равномолекулярные количества реагентов нагревать в водных растворах при 60—70° в присутствии каталитических количеств едких щелочей, то N-(β-пропионитрил)-анабазин (123) образуется с количественным выходом.



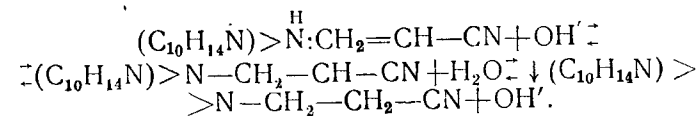
Строение N-(β-пропионитрил)-анабазина доказано окислением марганцевокислым калием (анабазин, никотиновая кислота). Подтверждением данной формулы явился еще тот факт, что в условиях цианэтилирования анабазина N-метиланабазин не взаимодействует с акрилонитрилом.

N-(β-пропионитрил)-анабазин также синтезирован из анабазина и этиленциангидрина отнятием молекулы воды.

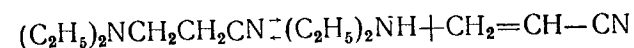
Изучено влияние воды на скорость течения реакции между анабазином и акрилонитрилом. Реакция цианэтилирования в водных растворах описана и ранее для аммиака и большего числа алифатических и алициклических аминов, но главным образом в присутствии катализаторов. Наши опыты показывают, что взаимодействие анабазина с акрилонитрилом может идти без катализаторов при нагревании; вода значительно ускоряет эту реакцию. Анабазин растворяется в воде с небольшим разогреванием вследствие образования гидратов аммониевых оснований:



Эти аммониевые основания, присутствующие в реакционной смеси, катализируют реакцию присоединения анабазина к акрилонитрилу по ионному механизму.



Для нитрилов характерна подвижность β-водорода, отщеплению которого способствует щелочная среда. Отсюда непосредственно вытекает и обратимость реакций цианэтилирования в присутствии щелочей. Подтверждением этой схемы являются и опыты по перецианэтилированию, выполненные впервые Бехли<sup>204</sup>. При нагревании N-(β-пропионитрил)-диэтиламина и хлоргидрата анилина происходит перецианэтилирование потому, что имеет место обратимая реакция:



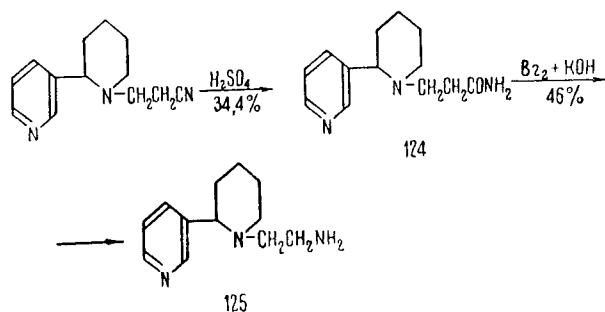
Наоборот, в присутствии второй молекулы хлористого водорода, т. е. в кислой среде, эта реакция необратима и перенитилирования не происходит.

Предлагаемый нами механизм реакции цианэтилирования в водных растворах подтверждался проведением процесса в других растворителях (например в петролейном эфире). В качестве добавки при реакциях цианэтилирования предлагались ранее четвертичные аммониевые основания (три-тон Б, катализаторы Родионова). Как уже указывалось выше, удалось получить количественный выход продукта применением в качестве катализатора щелочи.

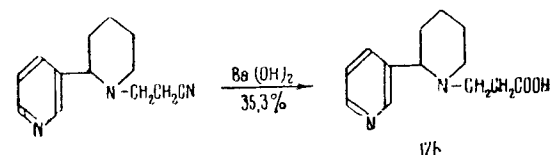
34,4 г (0,21 моля) анабазина и 0,60 г едкого натра растворялось в 75 мл воды (до образования однородной смеси) и при перемешивании прибавлялось 15 мл (0,23 моля) акрилонитрила. Реакция протекает с небольшим разогреванием, и раствор сразу же расслаивается. Затем смесь нагревалась с обратным холодильником при 60—65° в течение 30 минут. После охлаждения продукт реакции экстрагировался эфиром. Эфирный раствор сушился над прокаленным поташом, и растворитель отгонялся. Остаток подвергался перегонке в вакууме. Выход N-(β-пропионитрил)-анабазина—95—98%. N-(β-пропионитрил) анабазин—бесцветная густая жидкость с т. кип. 163—165° (0,5 мм), 172—173° (2 мм), 212—215° (10 мм);  $n_D^{20}$  — 1,5320;  $[\alpha]_D = -46,77^\circ$ .

Дает соли и производные: монопикрат с т. пл. 102—104°; дикрат с т. пл. 183—184° (с разложением); дихлоргидрат с т. пл. 212°; дибромгидрат с т. пл. 228° и диодеатилат с т. пл. 247—248°.

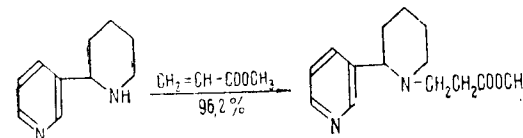
Изучался гидролиз N-(β-пропионитрил)-анабазина в различных условиях. Гидролиз концентрированной серной кислотой на холоду позволил выделить N-(β-пропионамид)-анабазин (124); действием на соединение (124) бромом и едким калием получен N-(β-аминоэтил)-анабазин (125), выделенный в виде пикрата с т. пл. 199°.



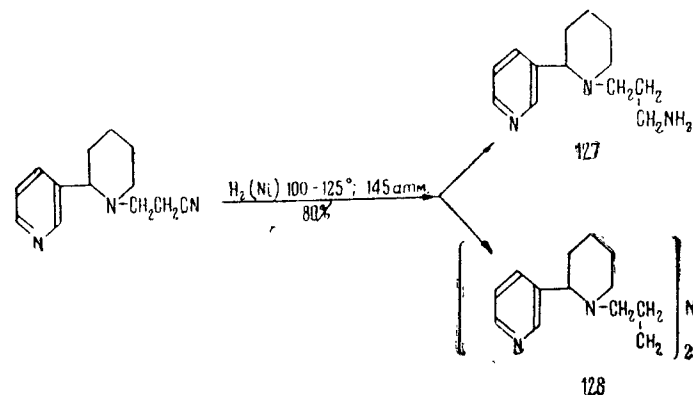
Полный гидролиз (123) до соответствующего N-(β-карбоксиэтил)-анабазина (126) происходит при действии водно-спиртового раствора гидрата окиси бария.



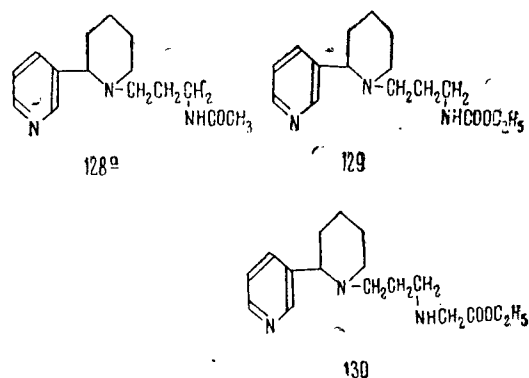
N-(β-карбоксиэтил)-анабазин также получен непосредственным взаимодействием анабазина и акрилонитрила в присутствии 40%-ного едкого натра с выходом 30%. Метилловый эфир (126) синтезирован из анабазина и метилового эфира акриловой кислоты.



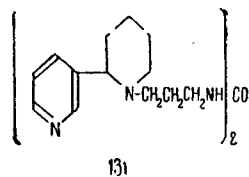
Проводилось гидрирование N-(β-пропионитрил)-анабазина. Одним из лучших способов по выходу гидрированных продуктов оказался метод каталитического гидрирования в присутствии никелевого катализатора. При гидрировании (123) под давлением образуются N-(γ-аминопропил)-анабазин (127) и ди-[γ-(N-анабазино)-пропил]-амин (128).



Исходя из (127) и уксусного ангидрида, получен N-(γ-ацетиламинопропил) анабазин (128<sup>a</sup>); действием этилхлоругольного эфира выделены два продукта: N-(γ-анабазино)-пропил-N-этилуридан (129) и этиловый эфир N-[γ-(N'-анабазин)-пропил]-аминоуксусной кислоты (130).

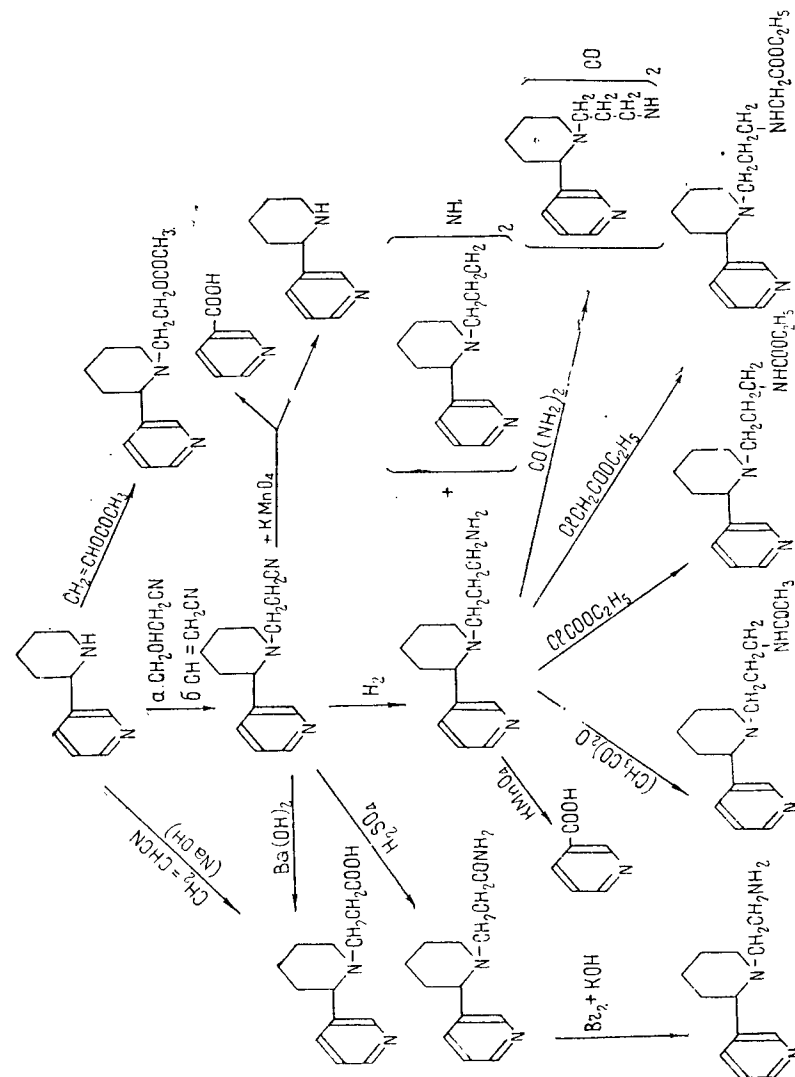


И, наконец, конденсацией (127) с мочевиной получен N,N'-ди-γ-(N'-анабазино)-пропил-мочевины (131).



В заключение приводим схему цианэтилирования анабазина и превращений образованных продуктов.

# Цианэтилирование анабазина и превращений образованных продуктов

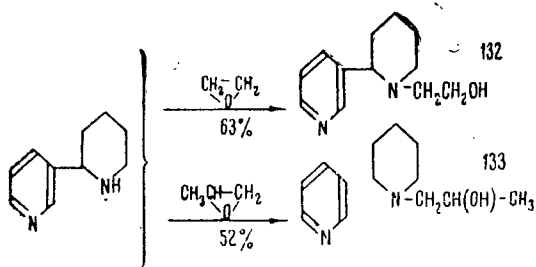


## КОНДЕНСАЦИЯ АЛИФАТИЧЕСКИХ ОКСИДОВ С АНАБАЗИНОМ

В литературе известно несколько работ<sup>205</sup>, посвященных конденсации α-оксидов и этилен- и пропилен-хлоргидринов с гетероциклическими аминами.

Изучение подобных реакций с анабазинном представляло интерес, так как наряду с терапевтически активными препаратами можно было также ожидать получения новых циклических систем.

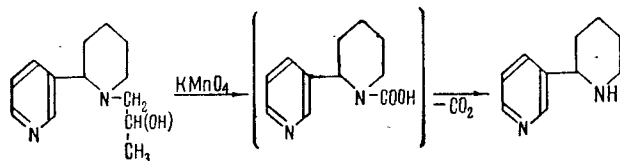
Исходя из этих соображений, Садыков и Ашрапова<sup>206</sup> изучали взаимодействие равномолекулярных количеств алифатической окиси (оксидов этилена и пропилена) с анабазинном в растворе метилового спирта при комнатной температуре. При этом выделены N-(β-оксиэтил)-анабазин (132) и N-(β-оксипропил)-анабазин (133).



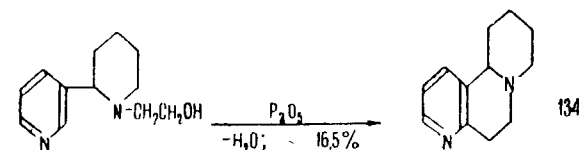
N-(β-оксиэтил)-анабазин представляет собой слегка окрашенное в желтый цвет густое масло с т. кип. 174—175° (5 мм). Пикрат с т. пл. 180—180,5°; хлоргидрат с т. пл. 193—194°; иодгидрат с т. пл. 204—205 и фенилуретан с т. пл. 143—144°.

N-(β-оксипропил)-анабазин — бесцветное кристаллическое вещество с т. пл. 68—69°; т. кип. 177—179° (3 мм). Дает хлоргидрат с т. пл. 168—170°; пикрат с т. пл. 189—190° и фенилуретан с т. пл. 110—111°.

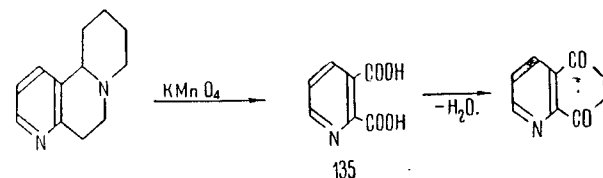
Строение полученных спиртов доказывалось окислением: при полном окислении образуется никотиновая кислота, а при неполном — анабазин.



В дальнейшем было изучено<sup>207</sup> влияние растворителей на выход (132). Кроме того, при дегидратации (132) фосфорным ангидридом удалось выделить кристаллический продукт с т. пл. 53—54°, дающий пикрат с т. пл. 201—202°. Кристаллическое соединение состоит из конденсированных ядер лупинина и пиридина. Это новое соединение названо 4,5-(α,β-пиридилен-норлупинан) (134).



Строение (134) было доказано окислением его марганцево-кислым калием: при этом выделена хинолиновая кислота (135), которая легко дает ангидрид.



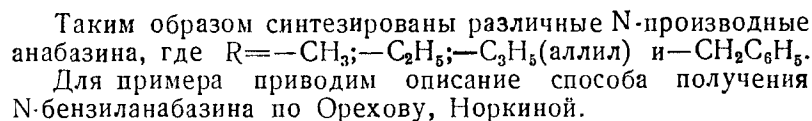
Образование хинолиновой кислоты при окислении (134) показывает, что при дегидратации N-(β-оксиэтил)-анабазина фосфорным ангидридом замыкание в цикл идет за счет гидроксильной группы боковой цепи и водорода α-углеродного атома пиридинового ядра.

## N-ПРОИЗВОДНЫЕ АНАБАЗИНА

Ввиду большой фармаколо-динамической активности самого анабазина было интересно получить некоторые его производные и сравнить их с исходным анабазинном.

Орехов и Норкина<sup>208</sup> занимались изысканием способов синтеза N-алкилпроизводных анабазина. Первый член этого ряда N-метиланабазин легко образуется при взаимодействии равномолекулярных количеств анабазина, формальдегида и муравьиной кислоты. Для синтеза N-метиланабазина, особенно высших гомологов N-алкилпроизводных анабазина,

При взаимодействии (136) с соответствующими галоидными алкилами легко идет образование N-алкильных производных анабазина общей формулы.

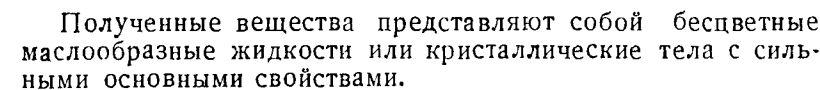


Производные анабазина, за исключением N-бензилаанабазина, представляют собой почти бесцветные масла, которые дают хорошо кристаллизующиеся пикраты и пикролонаты. В отличие от анабазина они характеризуются меньшей устойчивостью и быстро темнеют.

N-метиланабазин был интересен также и с другой точки зрения. Известно, что алкалоиды, содержащие вторичную аминогруппу, часто встречаются в растениях одновременно с N-метилзамещенными производными. Для примера можно привести совместное нахождение кониина и метилкониина в *Conium maculatum*, никотина и норникотина в табаке и лобелина и норлобелина в *Lobelia inflata*.

тщательно переработали большое количество растительного материала, но не могли обнаружить N-метиланабазина. К этому времени появилась работа Смита <sup>209</sup>, который якобы нашел N-метиланабазин в техническом анабазин-сульфате (закупленном в СССР). Однако Орехов и Норкина считают это указание ошибочным, так как Смит совершенно не упоминает о лупинине. Вероятно, он имел дело со смесью анабазина и лупинина.

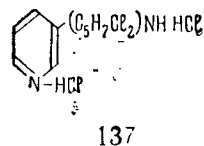
При нагревании определенного количества анабазина, соответствующего альдегида и муравьиной кислоты образуются N-замещенные производные анабазина общей формулы:



«8 г анабазина, 6 г пропионового альдегида и 6 г муравьиной кислоты смешивались в колбе, снабженной обратным холодильником. Замечалось довольно сильное разогревание смеси и выделение углекислого газа. Содержимое колбы нагревалось на кипящей водяной бане до тех пор, пока не прекратилось выделение углекислого газа (около двух часов), затем охлаждалось и обрабатывалось 50 мл 10% раствора соляной кислоты. Кислый раствор несколько раз извлекался эфиром и для получения нитрозоамина из непрореагировавшего анабазина обрабатывался при температуре не выше +5° 8 мл 25% раствора нитрита натрия. После прибавления нитрита раствор оставлялся стоять в течение нескольких часов при комнатной температуре, затем

обрабатывался до сильно щелочной реакции 10% раствором едкого натра и извлекался эфиром. Эфирный раствор сушился поташом, эфир отгонялся, а оставшееся темное масло разгонялось в вакууме. После второй перегонки получено 4,5 г слегка желтоватого подвижного масла, перегнавшегося при 133—134° (8 мм). Дает пикрат с т. пл. 179—181° (с разложением)".

Дашкевич<sup>212</sup> изучил реакцию галоидирования анабазина. При пропускании хлора в спиртовый раствор анабазина на холоду образуется хлоргидрат дихлоранабазина (137) с т. пл. 203—207°.



Выделенный из хлоргидрата дихлоранабазин имеет т. пл. 51—53°, плохо растворим в воде, хорошо в спирте; обладает основным свойством. Дает пикрат с т. пл. 91—95°.

При окислении дихлоранабазина марганцевокислым калием была получена никотиновая кислота. В аналогичных условиях бромированием анабазина выделены бромзамещенные производные с т. пл. 105 и 135°.

#### К ФАРМАКОЛОГИИ АНАБАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Анабазин относится к сильно ядовитым веществам, и это препятствует внедрению его в медицинскую практику.

Вопросами фармакологии анабазина и его производных занимались многие исследователи. Так, Саргин<sup>213</sup> впервые исследовал фармакологические свойства анабазина и пришел к выводу, что он действует как возбуждающее средство на дыхание и работу сердца (сначала угнетение, а затем возбуждение). Кровяное давление от действия анабазина сначала падает, потом поднимается. В результате своей работы автор сделал заключение о сходном действии анабазина и никотина. К подобным выводам пришли и другие исследователи<sup>214</sup>.

Наиболее полное фармакологическое исследование анабазина проведено Аничковым с сотрудниками. Аничков и Плещицер<sup>215</sup>, проводя сравнительное исследование анабазина и никотина, установили, что на изолированном ухе сосудо-суживающее действие анабазина в 1,25—1,5 раза слабее,

чем никотина; на изолированном сердце вначале происходит угнетение, а затем возбуждение; по повышению кровяного давления анабазин уступает никотину в 2,5 раза, а возбуждающее действие анабазина на дыхание децеребрированной кошки оказалось в 4—5 раз слабее, чем никотина.

Далее Аничков<sup>216</sup>, изучая действие никотина и анабазина на выход ионов калия из поперечнополосатых мышц, установил, что никотин (1:10 000) и анабазин (1:20 000), подобно ацетилхолину и карбаминонхолину, повышают выход ионов калия.

Таким образом, в результате вышеприведенных и других работ<sup>217</sup> можно утверждать, что анабазин в дозе 0,1—0,5 мг/кг при внутривенном введении оказывает возбуждающее действие на дыхание.

Из производных анабазина наиболее изучены N-метиланабазин, амино-N-метиланабазины и их производные.

N-метиланабазин, по данным Сырневой<sup>218</sup>, значительно слабее действует на возбуждение дыхания, чем анабазин. С введением метильной группы токсичность анабазина уменьшается в 10 раз. N-метиланабазин *Per se* действует на дыхание кошек примерно в 10 раз слабее лобелина. Комбинация N-метиланабазина с кофеином и эфедрином оказывает более эффективное действие, чем чистый N-метиланабазин.

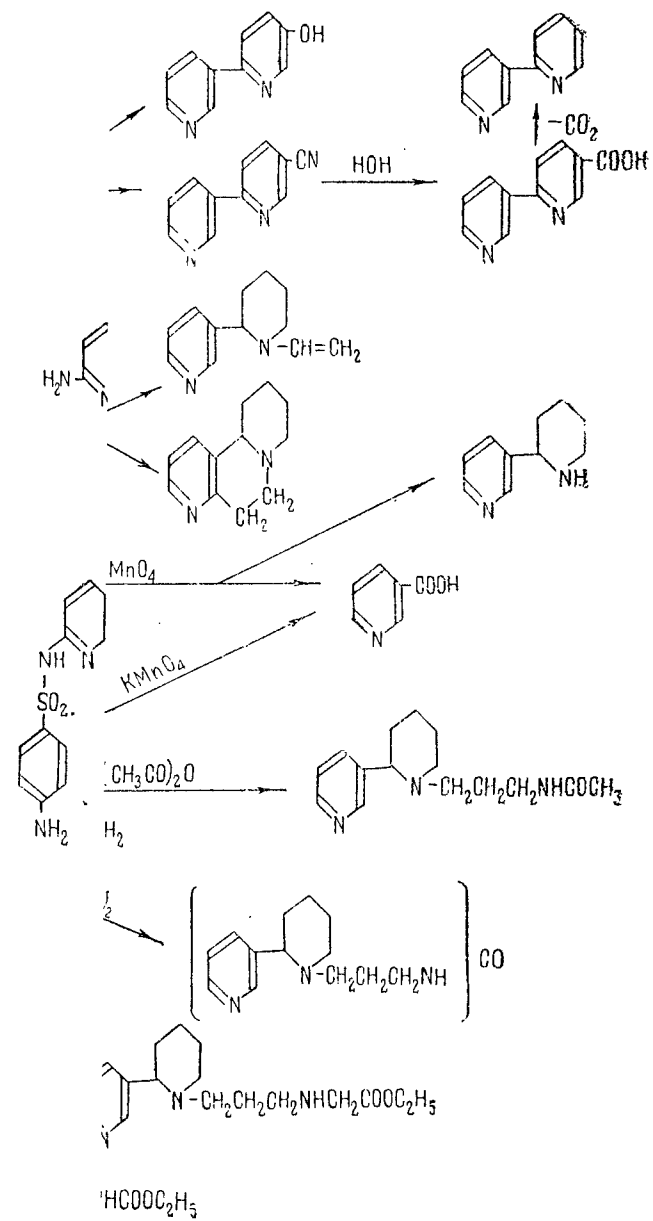
Полуэктов<sup>219</sup> на основании сравнительного изучения анабазина, аминоканабазина, аминок-N-метиланабазина и их производных пришел к общему заключению, что аминированные производные анабазина по характеру действия в общем похожи на анабазин, но они значительно менее токсичны, чем исходный алкалоид.

Нет сомнения, что более полное и широкое исследование производных анабазина и продуктов его превращения даст возможность получить эффективные препараты, которые смогут найти применение в медицине.

В заключение приводим сводную схему превращения анабазина и его производных.

#### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ II

1. А. П. Орехов, Химия алкалоидов, ОНТИ, М., 1933, стр. 84; Химия алкалоидов, Изд. АН СССР, М., 1955, стр. 128; *Comp. Rend.*, 189, 945 (1929).
2. А. П. Орехов, Г. П. Меишников, Бюлл. НИХФИ, № 1, 12 (1931); № 1 (1932). *Ber.*, 64, 266 (1931); 65, 232, 236 (1932).
3. A. Pictet, A. Rotschy, *Ber.*, 34, 696 (1901).
4. M. ErnsteIn, *Arch. Pharm.*, 269, 627 (1931).
5. А. А. Шмук, Сб. работ по химии табака, вып. 109, 24 (1934).





6. C. Smith, J. Am. chem. Soc., 57, 959 (1935).
7. М. И. Хмура, ЖПХ, 11, 105 (1938).
8. А. А. Шмук, А. Бороздина, Иссл. по биол. и агроном химии, 2, 67, Пищепромиздат, М., 1951.
9. М. Ф. Териовский, М. И. Хмура, Н. И. Жуков, ДАН СССР, 17, 43 (1937).
10. Н. И. Жуков, ДАН СССР, 22, 116 (1939).
11. E. Sprath, F. Keszler, Ber., 70, 704 (1937).
12. C. Smith, J. Am. chem. Soc., 53, 277 (1931); 54, 397 (1932).
13. C. Schörf, Ang. Chem., 59, 29 (1947).
14. А. Г. Соколов, Инсектофунгисиды, 2, вып. 135, 49 (1939).
15. В. В. Удовенко, Л. А. Введенская, ЖОХ, 19, 965 (1949); 23, 1931, 1934 (1953).
16. В. В. Удовенко, О. И. Гранитова, Сб. статей ЖОХ, 2, 1127 (1953).
17. В. И. Кумов, ЖОХ, 19, 236 (1949).
18. Т. И. Сушкевич, В. В. Удовенко, ДАН УзССР, № 3, 18 (1949).
19. Т. И. Сушкевич, Ш. Т. Талипов, ДАН УзССР, № 8, 30 (1951).
- Ш. Т. Талипов, Т. И. Сушкевич, ДАН УзССР, № 2, 19 (1950).
- Т. И. Сушкевич, Ш. Т. Талипов, В. К. Букина, ДАН УзССР, № 12, 26 (1951).
20. В. В. Удовенко, М. А. Азизов, Д. Д. Джалилов, М. К. Алавия, ДАН УзССР, № 2 (1950); № 11, 17 (1951).
21. М. А. Азизов, Н. В. Корнева, ДАН УзССР, № 4, 20 (1951).
22. А. П. Орехов, С. С. Норкина, Ber. 65, 1125 (1932).
23. E. Sprath, F. Keszler, Ber., 70, 70 (1937).
24. Ф. С. Куликов, Х. Р. Рахимов, ДАН УзССР, № 12, 28 (1952).
- Х. Р. Рахимов, Ф. С. Куликов, С. Н. Набиходжаев, ДАН УзССР, № 7, 19 (1953).
25. C. Bowen, Ind. Eng. Ch., 41, 1295 (1949).
26. В. В. Удовенко, А. П. Торопов, М. Е. Осинина, ДАН УзССР, № 1, 7 (1949).
27. М. И. Усаниович, Т. Н. Сумарокова, Е. Н. Гурьянова, Вестник АН КазССР, № 1 (58), 72 (1950).
28. С. Ф. Бабака, Р. П. Айрапетова, В. В. Удовенко, ЖОХ, 20, 770 (1950).
29. D. Tsakalatos, Bull. Soc. Chim., 4, 3, 234 (1908).
- N. Rusch, J. Rikowski, Z. phys. chem., 161, 336 (1936).
30. С. В. Горбачев, ЖПХ, 7, 388 (1934).
31. O. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 56, 1939 (1934).
32. С. С. Норкина, Т. Н. Наркузиев, А. П. Орехов, ЖОХ, 7, 951 (1937).
33. L. Marion, D. Ramsay, R. Uones, J. Am. Chem. Soc., 73, 305 (1951).
34. R. Leppe, J. Am. Chem. Soc., 76, 1391 (1954).
35. В. В. Удовенко, Л. А. Введенская, В. И. Дулова, ЖОХ, 23, 2060 (1953).
- В. В. Удовенко, Л. А. Введенская, Тр. САГУ, вып. 11, 3 (1953).
36. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, А. Э. Эшбаев, ЖПХ, 28, 440 (1955).

37. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, В. М. Маликов, ЖПХ, 28, 552 (1955).
38. C. Badgett, A. Eisner, H. Walens, J. Am. Chem. Soc., 74, 4096 (1952).
39. А. Г. Соколов, ХФПр № 3, 162 (1933).
40. С. А. Забоев, ЖОХ, 18, 194 (1948).
41. А. С. Садыков, Г. В. Лазурьевский, ЖОХ, 13, 319 (1943).
42. А. С. Садыков, Н. С. Спасокукоцкий, ЖОХ, 13, 830 (1943).
43. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, ДАН УзССР, № 10, 22 (1949).
44. E. Sprath, M. Mamoli, Ber., 69, 1082 (1936).
45. J. Tafel Ber., 25, 1619 (1892).
46. Skraup, Vortmann Monatsh 3, 599 (1882).
47. F. Biau, Ber., 24, 326 (1891).
48. Г. П. Меньшиков, А. А. Григорович, Ber., 69, 496 (1936).
49. А. П. Орехов, Д. А. Бродский, ХФПр., № 4, 189 (1933).
- Ber., 66, 466 (1933).
50. Г. П. Меньшиков, А. А. Григорович, А. П. Орехов, Ber., 67, 1398 (1934).
51. Г. П. Меньшиков, А. П. Орехов, А. А. Григорович, Химия алкалоидов ОНН, М., 1938, стр. 87.
52. Г. В. Челинцев, Б. М. Дубинин, Научно-иссл. работа хим. ин-тов и лаб. АН СССР за 1940 г., изд., АН СССР, 1941, стр. 83.
53. Ш. Б. Алиев, А. Х. Ханларова, Изв. Азерб. филиала АН СССР, № 11, 22 (1944).
54. Б. М. Дубинин, Г. В. Челинцев, ЖОХ, 16, 105 (1946).
55. И. Л. Киунянц, З. В. Беневоленская, Научно-иссл. работа хим. ин-тов и лаб. АН СССР за 1940 г. изд. АН СССР, 1941, стр. 86.
56. А. С. Садыков, Изв. АН УзССР, № 4, 3 (1948).
57. M. Cahvirs, M. Etard, Bull. Soc. Chim., [2], 34, 449 (1880).
58. Н. Д. Зелинский, Тр. МГУ (юбил. сб. "Химия").
59. Г. Кранцленн, Успехи химии, 1, 423 (1932).
60. A. Grosse, V. Ipatieff, J. Am. Chem. Soc., 57, 1616, 2415 (1935).
61. Saratier, Mailhe, Comp. Rend., 141, 231 (1939).
62. C. Neptzescu, Ang. Chem., 52, 231 (1939).
63. Д. Н. Курсанов, Е. А. Игнатьева, ЖОХ, 13, 62 (1943).
64. П. П. Шорыгин, Ber., 56, 176 (1923); 57, 1627, 1634 (1924).
65. П. П. Шорыгин, С. С. Скоблинская, ДАН СССР, 14, 505 (1937).
66. П. П. Шорыгин, Н. Н. Макаров, Землянская ДАН СССР, 14, 509 (1937); 23, 908 (1939).
67. А. С. Садыков, Бюлл. АН УзССР, № 8 (1946).
68. Ф. Бейльштейн, т. 23, 200 (1936).
69. Г. П. Меньшиков, М. Лосик, А. П. Орехов, ХФПр. № 6 (1934), Ber. 67, 1157 (1934).
70. Г. П. Меньшиков, А. А. Григорович, А. П. Орехов, ХФПр., № 2 (1935); Ber. 67, 1938 (1934).
71. P. Karrer, R. Widmer, Helv. chim. Acta, 8, 364 (1925).
72. P. Karrer, T. Takahashi, Helv. chim. Acta, 9, 458 (1926).

73. Б. В. Матвеев, ЖОХ, 17, 482, (1947).
74. Синтезы орг. препаратов, под ред. Р. Адамса и др., 1, 228, ИЛ, М., 1949.
75. А. С. Садыков, ЖОХ, 13, 252 (1943).
76. А. А. Шмук, Иссл. по биол. и агроном. химии, 2, 193, Пищепромиздат, М., 1951; ЖПХ, 20, 245 (1947).
77. В. В. Вильямс, И. М. Мавлянов, ЖПХ, 17, 223 (1944).
78. А. М. Халецкий, Ю. Розенблюм, А. Амосова, Фармация, № 1. 19 (1944).
79. Н. Н. Мельников, Реакции и методы исслед. орг. соедин., кн. 1, 99, Госхимиздат, М.—Л., 1951.
80. Müller, Патент США 243 6660
81. Woodward, Badgett, Kaufman, Ind. Eng. Chem., 36, 544 (1944).
82. R. Willstätter, Ber., 29, 1579 (1896).
83. R. Willstätter, E. Iglaur, Ber., 33, 1636 (1900).
84. K. Hess, F. Merck, Cl. Ubrig Ber., 48, 1890 (1915).
85. I. Braun, K. Weibach, Ber., 63, 2018 (1930).
86. T. Fichter, H. Stenzel, Helv. Chim. Acta, 19, 1174, (1936).
87. Н. А. Васюнина, А. А. Беэр, Н. А. Преображенский, ЖПХ, 16, 206 (1943).
88. А. С. Садыков, ЖОХ, 17, 1716 (1947).
89. Badgett, Герм. патент 365 894; Ch. Zbl. 1922, II, 700.
90. A. Wohl, Герм. патент 347610; 349039; Ch. Zbl. 1922, II, 946.
91. L. Valipio, Handb. d. Preparat. Chem., 2, 672 (1925).
92. А. С. Садыков, ДАН УзССР, № 8, 30 (1953).
93. C. Huber, Lieb. Ann., 141, 271 (1867).
94. Elvenjet, Maden, J. Am. Chem. Soc., 59, 1767 (1937).
95. М. Д. Машковский, Фарм. и токсикол., 6, 150 (1943).
96. В. Н. Букин, Витамины, Пищепромиздат, М.—Л., 1941, II, стр. 409.
- Ф. В. Черевитинов, Химия и товаровед. свежих плодов и овощей, 1, 331, Госторгиздат, М., 1949.
- М. И. Княгиничев, Биохимия пшеницы, М.—Л., 1951, стр. 110.
- Б. И. Збарский, И. И. Иванов, С. Р. Мардашев, Биол. химия, Медгиз, М., 1951, стр. 194, 407.
- А. В. Кретович, Основы биохимии растений, Сов. наука, М., 1952, стр. 137, 439.
- В. А. Девятигин, Природа, № 8, 43 (1953).
- М. А. Бокучева, Природа, № 11, 90 (1953).
97. В. А. Девятигин, Витамины, Пищепромиздат, М., 1948, стр. 122.
98. В. А. Энгельгарт, Ферменты, Изд. АН СССР, М.—Л., 1940, стр. 7, 142.
99. W. Knoch, W. Grossman, J. Am. Chem. Soc., 170, 2172 (1948).
100. H. Bradlow, C. Vanderwerf, J. org. Chem., 16, 73 (1951).
101. H. Euler, P. Karrer, B. Becker, Helv. Chim. Acta, 19, 1060 (1936).
102. К. Е. Овчаров, Природа, № 6, 88 (1953).
103. Ю. В. Ракитин, К. Е. Овчаров, ДАН СССР, 61, 933 (1943).
- И. Л. Захарьянц, З. И. Горбачева, Н. Л. Зглинская, Тр. Ин-та ботаники и зоологии АН УзССР, вып. 3, 43 (1950).
104. F. Dawson, Plant physiol., 14, 479 (1939).
105. Н. Н. Мельников, Хим. Пром., № 1.20 (1951).
106. Ю. А. Кригер, Усп. совр. биол., 10, 363 (1939).

- А. Ф. Флеров, Е. Н. Коваленко, ДАН СССР, 58, 677 (1947).
107. E. Jahnps, Ber., 20, 2840 (1887).
108. H. Wiedel, Lieb. Ann., 165, 330 (1873).
- Pictet, A. Rotschy, Ber., 34, 702 (1901).
109. R. Laiblin, Ber., 10, 2136 (1877).
- E. Späth, H. Spitzer, Ber., 59, 1482 (1926).
110. G. Clamclean, P. Silber, Ber., 48, 181 (1915).
111. Hardy, Camels, Comp. Rend., 102, 1562. (1900).
112. Schmidt, Wilhelm, Arch. Pharm., 226, 329.
113. Schilbach J., 1886. 1722.
114. S. Hoogewerff, W. Darp, Lieb. Ann., 204, 117 (1880).
115. O. Filscher, Ber., 15, 62 (1882).
116. G. Black, E. Derr, B. Cerson, Org. Chem., 14, 14 (1949).
117. Gilman, Spatz, J. Am. Chem. Soc., 62, 446 (1940).
118. Murray, Foreman, Langham, Science, 106, 277 (1947).
119. C. Woodward, C. Badgett, I. Kaufman, Ind. Eng. Chem., 36, 544 (1944).
120. В. И. Хмелевский, В. Д. Никитин, Мед. Пром., № 4, 23 (1951).
121. Т. М. Маркачева, Г. Н. Лебедева, ЖПХ, 23, 299 (1950).
122. T. Jordan, Ind. Eng. Chem., 44, 332 (1952).
123. Н. К. Кочетков, А. Гонсалес, А. Н. Несмеянов, ДАН СССР, 79, 609 (1951).
124. Гетероцикл. соедин. под ред. Эльдерфильда, т. 1, ИЛ, М., 1953, стр. 448.
125. Ю. А. Габель, Гетероцикл. соедин., Госхимиздат, М., 1941, стр. 141.
126. Словарь орг. соединений, 3, 60—61, ИЛ, М., 1949.
127. W. Wright, G. King, Acta cristallogr., 6, 305 (1953); РЖ хим., 1954, № 1, 10209.
128. W. Wenner, Org. Chem., 14, 22 (1949).
129. L. Saccopri, Ann. Chimica, 40, 386 (1950). Ch. Zbl. 1951, 1, 3486.
130. М. А. Азизов, К. М. Герштейн, ДАН УзССР, № 1, 33 (1954).
131. H. Meyer, Monat., 22, 113 (1901).
132. H. Meyer, R. Graf, Ber., 61, 2202 (1928).
133. Н. А. Преображенский, А. А. Беэр, ЖОХ, 15, 667 (1945).
134. R. Graf, Bloch. Ztschr., 229, 164 (1930) J. Prakt. Chem., 138, 244 (1933).
135. C. Engler, Ber., 27, 1787 (1894).
136. Ch. Kirlwson, J. Couch, J. Am. Chem. Soc., 65, 2256 (1943).
137. A. Georg, P. Bachman, Helv. Chim. Acta, 26, 358, (1943).
138. M. Elvaip, J. Am. Chem. Soc., 63, 2282 (1941).
139. A. Galat, J. Am. Chem. Soc., 70, 3945 (1948).
140. Патент США № 2471518, реф. химия и хим. пром. № 2, 15 (1950). № 2510992, там же № 2, 12 (1951).
141. Патент США, № 2511244 там же № 2, 12 (1951).
142. Г. Джикинс, У. Хартунг, Химия орг. лекарств, препаратов, ИЛ, М., 1949, стр. 535.
143. H. Jellink, A. Gordon, J. Physic. Colloid Chem., 53, 996 (1949) Ch. Zbl., 1950, II, 2296. Синтезы орг. препаратов, сб. 5, ИЛ, М., 1954, стр. 42.

144. А. Л. Мнджоян, ЖОХ, 16, 1029 (1946).
145. С. Badgett, R. Provost, I. Ogg, C. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 67, 1135 (1945).
146. Я. Л. Гольдфарб, ЖПХ, 10, 515 (1937).
147. R. Charonnet, M. Harlpe, L. Chevillard, Bull. Soc. Chim. France., [5], 14, 341 (1947).
148. И. Б. Симон, Сб. статей ЖОХ, 1, 672 (1953).
149. E. Hodnett, V. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 65, 254 (1943).
150. С. Я. Арбузов, Л. А. Каухова, С. Г. Кузнецов, Ф. Ю. Рачинский, Сб. статей ЖОХ, 1, 714 (1953).
151. Ф. Ю. Рачинский, Н. М. Вниокурова, ЖОХ, 24, 272 (1954).
152. R. Wolfenstein, F. Hortwisch, Ber., 48, 2043 (1915).
153. A. Ingersoll, B. Robbins, J. Am. Chem. Soc., 66, 540 (1944).
154. И. Б. Симон, ЖОХ, 21, 1537 (1951).
155. I. Billman, I. Rendall, J. Am. Chem. Soc., 66, 540 (1944).
- Я. Г. Мазовер, ЖОХ, 19, 356 (1949).
- M. Protiva, I. Urban, Chem. Listy, 44, 91 (1950).
156. E. Gryszkiewicz-Trochimowski, Arch. Chem. Farmacji, 1, 65 (1934).
157. A. Calo, V. Evdokimoff, Gaz. Chimica Italiana, 80, 456 (1950).
- I. Nukusima, J. Chem. Soc. Japan, 61, 121 (1940).
158. Франц. патент 791783, Ch. Zbl. 1936, 1, 3753.
159. М. М. Машковский, Новые лекарства, препараты, Медгиз 1941, стр. 32.
160. А. М. Григоровский, З. М. Кимен, ЖОХ, 18, 171 (1948).
161. М. Н. Шуйкина, Г. Н. Першин, О. О. Макеева, Е. Д. Сазонова, Е. С. Никитская, А. Д. Янина, А. И. Яковлева, ДАН СССР, 84, 984 (1953).
162. R. Graf, J. Prakt. chem., 138, 244 (1933). Bioh. Ztschr., 229, 164 (1930).
163. А. М. Халецкий, Л. Ш. Гуревич, ЖОХ, 24, 369 (1954).
164. E. Klingsberg, J. Am. Chem. Soc., 72, 1031 (1950).
165. I. Minor, G. Hawkins, A. Werf, A. Roe, J. Am. Chem. Soc., 71, 1125 (1949).
166. R. Bealy, W. Musgrave, J. Chem. Soc., —, 1951, 3512.
167. P. Karrer, B. Ringer, I. Büchi, H. Fritzsche, U. Solmssen, Helv. chim. Acta, 20, 55 (1937).
168. P. Karrer, B. Ringer, Helv. chim. Acta, 20, 622 (1937).
169. M. Viscotini, R. Hochreuter, P. Karrer, Helv. chem. Acta, 36, 1777 (1953).
170. P. Karrer, F. Stare, Helv. chem. Acta 28, 418 (1937).
171. S. Kushner, H. Dalalian, R. Casseli, I. Sanjurjo, D. Mckenzie, V. Subbarow, Org. Chem. 13, 834 (1948).
172. H. Holman, C. Wiegand, Biochem. J. 43, 423 (1943).
173. G. Cleto, J. Chem. Soc., 1919, 231.
174. A. Ladenburg, Ber., 25, 2768 (1892).
175. Forget, The Lancet, 11, 484 (1940).

176. E. Northey, Chem. Rev. 27, 85 (1940).
177. А. С. Садыков, В. И. Максимов, ЖОХ, 16, 1719 (1946).
178. А. С. Садыков, ЖОХ, 15, 255 (1945).
179. M. Grossley, E. Northey, M. Hiltquist, J. Am. chem. Soc. 61, 1198, 2951 (1939).
180. T. Daniels, H. Iwamoto, J. Am. chem. Soc., 62, 741 (1940).
181. С. М. Перельман, Б. А. Бродский Анализ готовых лекарств форм, Медгиз, 1950, стр. 350.
- F. Lüdy-Tenger, Mikrochem. 38, 460 (1951).
- G. Savicchi, Mikrochem. 36/37, 1015 (1951).
182. Kōnig, J. Prakt. Chem., 69 105 (1904).
183. А. И. Ермаков, В. В. Арасимович и др. Методы биохим. иссл. растений, Сельхозгиз, М.—Л., 1952, стр. 114.
- Г. А. Пономарев, Фарм. и токсикол., 8, 31 (1945).
- Methods of Vitamin Assay стр. 125 (1947).
184. Ф. Ю. Рачинский, Я. М. Слободии, И. Н. Шахор, ЖПХ, 19, 176 (1946).
185. А. А. Шмук, В. А. Девятини и Иосикова, Авт. свид. 69191 (1948).
186. Госуд. фармакопея СССР, Медгиз, 1952, стр. 26, 130.
187. Г. П. Мейшиков, А. А. Григорович, А. П. Орехов, Ber., 67, 289 (1934).
188. А. Е. Чичибабин, др. ЖРФХО, 44, 1216 (1912).
- А. Е. Чичибабин, Исслед. в области пиридиновых оснований, М., 1918.
189. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник, ДАН СССР, 1, 406 (1934); ЖОХ, 4, 552 (1934).
190. М. И. Кабачник, М. М. Кацнельсон, ДАН СССР, 2, 35 (1935); ЖОХ, 5, 1289 (1935) русский патент 46574 (1935).
191. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник, ДАН СССР, 3, 169 (1935). Ber., 68,339 (1935).
192. А. Е. Чичибабин, др. ЖРФХО, 46, 1236 (1914); 47, 1286, (1915).
193. А. Е. Чичибабин, А. В. Кирсанова, ЖРФХО, 60, 340 (1928).
194. М. И. Кабачник, А. И. Зицер, ЖОХ, 10, 1007 (1940).
195. А. С. Садыков, О. С. Отрошенко, М. К. Юсупов, ЖОХ, 23, 980 (1953).
196. А. Е. Чичибабин, др., ЖРФХО, 46, 1246 (1914).
197. А. С. Садыков, Бюлл. АН УзССР, № 3 (1947).
198. А. П. Орехов, С. С. Норкина, ХфПр., № 3 (1933). Ber. 65, 1126 (1932).
199. А. П. Терентьев, др. Вестник МГУ, № 6, 9 (1947).
200. М. В. Рубцов, ДАН СССР, 79, 267 (1951).
201. А. С. Садыков, О. С. Отрошенко, ДАН УзССР, № 7,23 (1951). ЖОХ, 24, 917, 1635, 1884 (1954).
202. А. П. Терентьев, А. Н. Кост, Реакция цианэтилирования, Сб. Реакции и методы иссл. орг. соед. 2, 47 (1952).
- А. П. Терентьев, П. Ф. Буцкус, ЖОХ, 23, 1230 (1953).
203. А. С. Садыков, Э. Х. Тимбеков, ДАН УзССР, № 8, 21 (1954).
- Э. Х. Тимбеков, А. С. Садыков, ЖОХ, 25, 786 (1955).

204. А. Ф. Бехли, ЖОХ, 21, 86 (1951).
205. А. Ladenburg, Ber., 14, 1876, 2406 (1881).  
К. Красуский, Иссл. реакций аммиака и аминов с орг. окисями, М., 1941.  
И. Л. Киурияц, ДАН СССР, 1, 501 (1935).  
К. Пакендорф, ДАН СССР, 25, 388 (1939); 27, 956 (1940); 29, 578 (1940); 31, 441 (1941).  
В. Королева, ЖОХ, 9, 2200 (1939).  
Р. Мацкевич, ЖОХ, 10, 1023 (1940); 11, 1240 (1941).
206. А. С. Садыков, Н. А. Ашрапова, ЖОХ, 17, 1212 (1947).
207. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, ДАН СССР, 84, 77 (1952).  
А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, М. К. Юсупов, ЖОХ 23, 968 (1953).
208. А. П. Орехов, С. С. Норкина, ХфПр., № 11—12, 407 (1932).
209. C. Smith, J. Am. chem. Soc. 54, 52 (1932).
210. Е. С. Жданович, Г. П., Меньшиков, ЖОХ, 15, 116 (1945).
211. O Wallach Lieb. Ann. 343, 69 (1905).
212. Б. Н. Дашкевич, Химия раст. ядов, изд. ВАСХНИЛ, Л.—М., 1935, стр. 70.  
Тр. Ленинград. ин-та сов. торговли, вып. 2, 14 (1939).  
Хим. реф. журн. 4, 47 (1941).
213. К. Д. Саргии, ХфПр. № 3, 135 (1933).
214. H. Haag, J. Pharm. exper. Therap., 48, 99 (1933).  
В. И. Скворцов, Курс фармакологии, Медгиз, 1948, стр. 177.
215. С. В. Аничков и Плещицер, Физиол. журн. СССР. 17, № 6 (1932).
216. С. В. Аничков, Фарм. и токсикол., 8, 29 (1945).
217. М. И. Ольшанский, Тезисы доклада VI Кавказ. съезда физиол., фармакол. и биохимиков, Изд. АН СССР, 1935.
218. Ю. И. Сыриева, Фармакология, 1, 27 (1938).
219. М. Н. Полуэктов, Физиол. журн. СССР, 21, 48 (1936).

### Глава III

## МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНАБАЗИНА

Алкалоиды дают простые и комплексные соединения с различными реагентами, чаще всего кислотами. Некоторые из этих соединений могут быть использованы для качественного определения алкалоидов, если они образуют нерастворимые осадки или дают окрашенные вещества. К числу таких общих реактивов на алкалоиды относятся таннин, фосфорно-молибденовая, фосфорно-вольфрамовая, кремне-вольфрамовая, пикриновая и хлорная кислоты, раствор иода в иодистом калии, двойные соли иодистого калия с иодистой ртутью, с иодистым висмутом, сулемой, хлористой медью и др.

### ЦВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ И РЕАКЦИИ ОСАЖДЕНИЯ АНАБАЗИНА

Для анабазина и его спутников в настоящее время известны цветные реакции и реакции осаждения.

Богданов<sup>1</sup> установил ряд характерных качественных реакций для анабазина и анабазин-сульфата. Полученные данные приводятся в табл. 22.

Автор утверждает, что все эти реакции являются общими для анабазина и для никотина.

Хмура<sup>2</sup> при изучении анабазина, выделенного из *N. glauca*, тоже установила для него ряд качественных реакций, которые проводились следующим образом:

„К нескольким каплям водного раствора анабазина, помещенным на фарфоровой пластинке, прибавляется реактив Сельми<sup>3</sup> (раствор иодистого калия и хлорной платины). Сразу выпадает черный осадок. В подобных условиях подкисленный водный раствор пиридина также дает черный осадок“.

Кроме того, была проведена реакция между водным раствором анабазина и щелочным раствором сульфанилово-кислого аммония с последующим добавлением бромциана. Получается розово-желтое окрашивание. Этим анабазин от-

личается от никотина и пиридина, которые дают в аналогичных условиях раствор канареечно-желтого цвета.

Т а б л и ц а 22

Цветные реакции анабазина и анабазин-сульфата

Реактив	Анабазин	Анабазин-сульфат
Раствор иода в иодистом калии	Красно-коричневый осадок	Красно-коричневый осадок
Сулема	Белый осадок	Белый осадок
Реактив Майера (среда щелочная)	Белый хлопьевидный осадок	Белый хлопьевидный осадок
Раствор азотнокислого висмута	Белый осадок	----
Формалин-резорцин	----	Густой осадок коричневого цвета желеобразной консистенции
Пикриновая кислота	Желтый осадок	Желтый осадок
Железистосинеродистый калий	----	Сначала ярко зеленое окрашивание, затем приблизительно через час происходит выпадение зеленых хлопьев

Анабазин дает реакцию Бауера:

„...при прибавлении к водному раствору анабазина раствора пирогалловой кислоты происходит оранжевое окрашивание, которое от добавления нескольких капель 10% хлорного железа превращается в интенсивно-синее“.

Шмук<sup>4</sup> предложил красочную реакцию, основанную на образовании розовой окраски при действии на анабазин бромодана в присутствии анилина и соды.

Швайкова<sup>5</sup> для микрохимического анализа анабазина использовала реактив Драгендорфа (раствор иодистого висмута и иодистого калия).

„Водный раствор основания после подщелачивания извлекается хлороформом. По отгонке хлороформа из остатка берется одна капля и смешивается с одной каплей смеси раствора иодистого висмута и иодистого калия. При наличии анабазина сразу образуется аморфный осадок, который вскоре переходит в кристаллы красно-оранжевого цвета“.

Никотин в этих же условиях дает кристаллические осадки иного цвета<sup>6</sup>.

Метод Швайковой рекомендуется для обнаружения анабазина в судебно-медицинской практике. Однако, по утверждению автора, успех реакции в значительной степени зависит от концентрации анабазина. В работе дана микрохимическая характеристика реакции анабазина и никотина с 14 другими реактивами на алкалоиды, но, к сожалению, не разбирается вопрос о поведении при этом побочных алкалоидов *A. aphylla*.

Для отличия технического анабазин-сульфата от никотин-сульфата Кац<sup>7</sup> предложил использовать Руссэновскую реакцию:

„В закрывающемся сосуде смешиваются равные объемы эфирных растворов иода и выделенных из испытуемого раствора оснований. В случае присутствия никотина при стоянии образуются длинные рубиново-красные иглы с голубой флюоресценцией (кристаллы Руссэна)“. По мнению автора, анабазин в этих условиях не дает осадка.

Однако Розвадовский<sup>8</sup> при сравнении реакций анабазина, никотина и конинина (работа проводилась с остатками оснований после испарения растворителей) показал, что анабазин, вопреки утверждениям Каца, также дает кристаллы Руссэна. Это подтверждено нашими опытами, проведенными в аналогичных условиях.

При смешивании одинаковых объемов эфирных растворов иода, анабазина и лупинина в отдельности, а также смеси анабазин-лупинин наступает сначала помутнение растворов, затем начинается образование рубиново-красных кристаллов. Таким образом, было установлено, что не только анабазин, но и лупинин дает кристаллы Руссэна.

Приводим данные сравнительного изучения реакции анабазина, никотина и конинина (табл. 23).

Ряд исследований был посвящен раздельному определению анабазина и никотина в гибридах *Nicotiana*

Так, Жуковым предложена методика, заключающаяся в осаждении никотина в виде дипикрата из смеси оснований, выделенных эфиром. Отсутствие осадка служит косвенным доказательством присутствия одного лишь анабазина, который в растении полностью связан в виде солей и не переходит в эфир. Никотин же, частично находящийся в свободном состоянии, обязательно переходит в эфирный раствор. Это подтверждается данными Коваленко<sup>9</sup>, согласно которым табачи содержат 0,05 — 0,15% свободного никотин-основания (в *N. glauca* их нет).

Таблица 23

## Сравнительное изучение анабазина, никотина и кониина

Реактив	Анабазин	Никотин	Конинин
Азотная кислота (d = 1,4)	Не изменяется	При слабом нагревании до 25° окрашивается в розовый цвет, переходящий в зеленоватый	Не изменяется
Соляная кислота (d = 1,19)	Кристаллов не образует	Кристаллов не образует	Образует красивые фиолетовые кристаллы
Реактив Мельцера (сероуглерод+этиловый спирт+слабый раствор медного купороса)	Образует черную муть	Образует белую муть	Образует черную муть
Реактив Витали-Стропа (марганцевокалиевая соль+серная кислота 1:200)	Стойкое фиолетовое окрашивание	Стойкое фиолетовое окрашивание	Стойкое фиолетовое окрашивание
Азотная кислота+едкий калий+серная кислота	Остаток анабазина, смешанный с азотной кислотой 1:4, выпаренный до суха, обработанный раствором едкого калия и высушенный досуха, от крепкой серной кислоты обесцвечивается	Остаток никотина в тех же условиях не обесцвечивается	Остаток кониина в тех же условиях обесцвечивается
Реактив Мекке (селенистая кислота+крепкая серная кислота)	Окрашивается в розовый цвет	Не окрашивается	Не окрашивается

Продолжение табл. 23

Реактив	Анабазин	Никотин	Конинин
Реактив Манделина (ванадиево-аммониевая соль+крепкая серная кислота)	Не окрашивается	Смесь равных количеств никотина и реактива окрашивается в эозино-красный цвет	Не окрашивается
Кристаллы Руссэна	Сначала образует муть, а потом кристаллы Руссэна	Образует муть, а потом и кристаллы Руссэна	Кристаллов не образует
Прозрачный водный раствор, нагретый до кипения	Образует молочно-жидкую, становящуюся при охлаждении прозрачной	Водный раствор никотина не изменяется	Водный раствор кониина не изменяется
Насыщенный водный раствор пикриновой кислоты	Выпадение кристаллов	Образование кристаллов	Выпадение кристаллов

Для отличия никотина от анабазина Буркат<sup>10</sup> использовал образование комплексных роданидов кобальта, кадмия, никеля и меди с анабазином. Работа была проведена с никотин-сульфатом и анабазин-сульфатом. Выделение оснований из сульфатов осуществлено обычным способом. Реакция проводилась пробирочным методом (а) и микрохимическим путем (б). Данные, полученные для анабазин-основания и технического анабазин-сульфата, приводятся в табл. 24.

Фукс<sup>11</sup> проводил осаждение анабазина различными реагентами. Наряду с анабазином были испытаны никотин, конинин и другие гетероциклические соединения, содержащие шестичленный цикл. Для этого применялись водные растворы чистого анабазин-основания, с содержанием последнего от 2 мг до 0,005 г в капле раствора. Характерные осадки были получены с  $\text{BaCl}_2$ ;  $\text{NiSO}_4 + \text{NH}_4\text{CNS} + \text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{CNS})_6]$  в кислой среде и  $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{CNS})_4]\text{NH}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (соль Рейнеке). Данные приводятся в табл. 25.

Таблица 24

## Комплексные роданиды металлов с анабазином

Наименование реактива	Метод проведения реакций	Кол. анабазин-основания (в мг)		Анабазин-основание	Технический анабазин-сульфат
		в 0,5 мл раствора	в 1 капле раствора		
Комплексный роданид кобальта	a	5	—	Образуется слабая муть, из которой при взбалтывании выделяются синие хлопья. Раствор становится прозрачным.	Образуется осадок синего цвета, который при взбалтывании превращается в синие хлопья, прилипающие к стеклу
	b	—	0,3	Постепенно выделяются синие капли, из которых при долгом стоянии образуются одиночные сростки игл	Сначала выпадает синеваватый аморфный осадок, из которого выделяются капли. При долгом стоянии образуются одиночные сростки игл
Комплексный роданид никеля	a	5	—	При натирании стеклянной палочкой выпадает голубовато-зеленый осадок, растворимый при кипячении в воде. При охлаждении раствора образуется кристаллический осадок голубовато-зеленого цвета	Выпадает коричневый осадок, растворимый при кипячении в воде; при охлаждении раствора образуется кристаллический осадок голубовато-зеленого цвета
	b	—	0,3	Выделяются мелкие кристаллы в виде зерен. Постепенно образуются короткие призмы и пятиугольники	Сначала образуется коричневатый осадок, из которого выделяются мелкие кристаллы—зерна, превращающиеся постепенно в короткие призмы

Продолжение табл. 24

Наименование реактива	Метод проведения реакций	Кол. анабазин-основания в мг		Анабазин-основание	Технический анабазин-сульфат
		в 0,5 мл раствора	в 1 капле раствора		
Комплексный роданид кадмия	a	5	—	После долгого натирания стеклянной палочкой образуется муть. При центрифугировании—небольшой осадок	Выпадает светло-коричневатый осадок, частично растворимый в воде
	b	—	0,3	Постепенно образуются маслянистые капли	Сначала образуется аморфный осадок, из которого постепенно выделяются маслянистые капли
Комплексный роданид меди	a	5	—	Сначала образуется бурый осадок, который при взбалтывании растворяется	Сначала образуется бурый осадок, растворяющийся при взбалтывании
	b	—	0,3	Кристаллы не получаются	Кристаллы не получаются

Таблица 25

## Осаждение анабазина различными солями

Осадитель	Характер осадка	Разведение	Чувствительность реакции
Ba Cl <sub>2</sub>	Специфические кристаллы	1:10 000	10 <sup>λ</sup>
NiSO <sub>4</sub> + NH <sub>4</sub> CNS + H <sub>2</sub> O	Тоже	1:10 000	10 <sup>λ</sup>
[Cr (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CNS) <sub>4</sub> ] NH <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	Тоже	1:200000	0,5 <sup>λ</sup>
K <sub>2</sub> [Pt (CNS) <sub>6</sub> ]	Тоже	1:100000	0,1 <sup>λ</sup>

По утверждению автора, последние два осадителя по своей чувствительности значительно превосходят известный реактив Драгендорфа, служащий для осаждения анабазина. Как видно из приведенных данных, качественные реакции для характеристики алкалоидов *A. aphylla* изучены еще недостаточно.

Садыковым<sup>12</sup> также были испытаны некоторые красочные реакции анабазина, N-метиланабазина и лупинина сравнительно с никотином, пиридином, пиперидином. Проводятся они следующим образом: несколько капель испытуемого алкалоида или 1%-ного водного раствора алкалоидов помещались в пробирку и прибавляли соответствующий реактив. Изменение окраски наблюдалось в течение 10—15 минут при комнатной температуре, а затем при нагревании. Полученные результаты помещены в табл. 26.

Данные таблицы показывают, что реакция с концентрированной азотной кислотой может служить хорошей красочной реакцией для анабазина. Заслуживает внимания реактив Эрмана, который позволяет обнаруживать лупинин. Этим легко можно установить наличие лупинина в анабазине. Взаимодействие анабазина с серой протекает очень характерно. При смешивании последних постепенно происходит растворение серы и образуется вишнево-красное окрашивание. Нагревание усиливает процесс, и когда температура доходит примерно до 130°, анабазин превращается в темную густую массу; одновременно выделяется сероводород. При этом, как нам удалось выяснить, происходит дегидрирование анабазина.

С пиридином сера не реагирует даже при нагревании. Изменения окраски и растворения не наблюдается.

Совершенно иная картина установлена для пиперидина: он моментально растворяет серу и окрашивается в вишнево-красный цвет, подобно анабазину. При нагревании начинается заметное выделение сероводорода.

Мортон и Хорвич<sup>13</sup> подвергли никотин дегидрированию в растворе толуола при помощи серы и при этом выделили никотин и продукт взаимодействия серы, названный тиодиникотрином. Таким образом, сера является характерным реагентом на пиперидиновое ядро в молекуле анабазина. Лупинин в аналогичных условиях от действия серы не изменяется.

Для никотина указывается<sup>14</sup> реакция с формальдегидом и азотной кислотой, вызывающая темнокрасное окрашивание. Данная реакция была применена для анабазина. К водному раствору анабазина прибавлялось несколько капель 30%-ного формалина и одна капля азотной кислоты. При

Т а б л и ц а 26

Цветные реакции анабазина и лупинина

Реактив	Анабазин	Лупинин
Азотная кислота (d — 1,42)	Темнорозовое окрашивание, усиливающееся при стоянии	Желтое окрашивание
Серная кислота (d = 1,84)	Коричневое окрашивание	Раствор оранжевого цвета; при нагревании темнеет
Соляная кислота (d = 1,19)	Темножелтое окрашивание	При нагревании наступает оранжевое окрашивание
Реактив Эрмана (смесь азотной и серной кислот)	Розовое окрашивание	При нагревании раствор буреет с выделением NO <sub>2</sub>
Сера	Вишнево-красное окрашивание	На холоде не меняется окраска, при нагревании — темнеет
п-диметил-аминобензальдегид и одна капля соляной кислоты	Малиновое окрашивание, переходящее при стоянии в вишневое	Темнорозовое окрашивание
Формальдегид и одна капля азотной кислоты	Бледнорозовое окрашивание	Изменений в окраске нет
Эпихлоргидрин	При нагревании вишнево-красное окрашивание	При нагревании наступает изменение окраски.

П р и м е ч а н и е: Последние три красочные реакции выполнялись с водными растворами алкалоидов



этом наступало бледнорозовое окрашивание, которое при нагревании не изменялось.

N-метиланабазин и лупинин в аналогичных условиях не дают никакого изменения окраски раствора. Таким образом, эта реакция протекает иначе, чем для никотина, лупинина и N-метиланабазина; она является характерной только для анабазина.

Для никотина наиболее чувствительной считалась реакция Тунманна<sup>15</sup> с п-диметиламинобензальдегидом, выполняемая следующим образом: кристаллик реагента растворяется в одной капле дымящей соляной кислоты. Бесцветный раствор, при смешивании с несколькими каплями водного раствора никотина, дает розовое окрашивание, переходящее в фиолетовое.

Анабазин с этим реактивом дает малиновое окрашивание, переходящее в вишнево-красное.

В подобных условиях пиридин и N-метиланабазин не дают этой реакции, а пиперидин окрашивается в бледнорозовый цвет.

Мельцер<sup>16</sup> предложил для никотина реакцию окрашивания в красный цвет с эпихлоргидрином.

Если к небольшим каплям раствора анабазина прилить 2—3 мл эпихлоргидрина и нагреть до кипения, то появляется вишнево-красное окрашивание, которое быстро превращается в бурое. Лупинин в этих условиях не реагирует с эпихлоргидрином. Смесь анабазин-лупинин на холоду не реагирует, а при нагревании также наступает вишнево-красное окрашивание, которое быстро темнеет. Таким образом, и этот реактив является характерным для анабазина и может послужить для открытия анабазина в смеси анабазин-лупинин.

В недавнее время Файнштейн и Кабе<sup>17</sup> разработали цветные реакции для никотина и анабазина, а также для норникотина:

„Водные растворы норникотина и анабазина (0,05 г алкалоида в 10 мл буферного раствора и 10 мл раствора хингидрона при pH 7,0) с раствором хингидрона (5 г в 100 мл спирта) дают яркокрасное окрашивание. Никотин в аналогичных условиях почти не меняет окраску раствора хингидрона

Норникотин (0,03—6,3 γ алкалоида в 5 мл ацетона + 15 мл изопропилкетона, 2 мл 20%-ной п-оксибензойной кислоты в диизопропилкетоне и 2 мл 30%-ного раствора 1,3-дикетогидриндона в изопропилкетоне) дает фиолетовую окраску, для которого максимум адсорбции лежит при 540 мμ. В подобных условиях никотин и анабазин не дают фиолетовой окраски“.

## МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНАБАЗИНА

Определение содержания анабазина как в анабазин-сульфате, так и в растении имеет большое значение.

Качество анабазин-сульфата находится в прямой зависимости от количества в нем анабазина, так как побочные алкалоиды не являются инсектисидами. Поэтому необходим постоянный контроль за отдельными партиями анабазин-сульфата как на заводе, так и на местах его использования. С другой стороны, очень важно иметь быстрый, хороший метод определения анабазина в растительном сырье при организации заготовок сырья и в промежуточных продуктах производства анабазин-сульфата.

Для определения количественного содержания анабазина предложено несколько методов. Все методы сводятся к определению анабазина в присутствии других сопутствующих алкалоидов. Ниже приведены методы, представляющие, по нашему мнению, наибольший интерес\*.

Метод Горяиновой<sup>18</sup>. Определение анабазина в анабазин-сульфате. „В мерную колбу емкостью 250 мл взять навеску образца 1,5—2 г и разбавить водой до черты. В стаканчик емкостью 100 мл 6% раствора сулемы осадить 25 мл 10% раствора нодистого калия. Слить маточный раствор с выпавшего осадка нодистой ртути, по возможности, полностью; к осадку прибавить снова 10—15 мл 16% раствора нодистого калия. При этом часть нодистой ртути растворяется с образованием комплексной соли. К отмеренным ранее 25 мл образца анабазин-сульфата прибавить 3 мл нормального раствора едкого натра и к щелочной смеси прилить полученную комплексную нодно ртутную соль вместе с осадком нодистой ртути. Для полноты осаждения анабазина смесь оставить на час, часто помешивая ее. Через час перенести осадок на фильтр и промыть его 5—6 раз водой. Во избежание излишних промываний каждую порцию фильтрата нужно проверять на полноту промывания, подкисляя ее 0,1 н. соляной кислотой. Промывание закончить, когда при подкислении фильтрата, из него перестанет выделяться муть. Фильтр с осадком перенести в стаканчик и обработать 0,25% соляной кислотой. Кислоту прибавлять небольшими порциями и профильтровывать затем в мерную колбу емкостью 100 мл. Обработку осадка соляной кислотой и фильтрование продолжать до тех пор, пока не наберется 100 мл фильтрата. Отмерить 5 мл этого раствора проверенной пипеткой в пробирку и осадить анабазин 0,01-молярным раствором кремневольфрамовой кислоты из микробюретки. В таблице указано количество раствора, которое следует брать, исходя из ожидаемого процентного содержания анабазина и из навески образца. Пробирку со смесью нагревать в течение нескольких минут в теплой воде (50—70°), охладить и профильтровать. К фильтрату прибавить 2—3 капли кремневольфрамовой кислоты. Образование осадка или муты указывает, что содержание анабазина в образце оказалось больше предполагаемого. Если осадка не получилось, то, значит, кремневольфрамовой кислоты прибавлено сколько следует или больше, чем следует.

\* Описание методов дается по тексту авторов и стандарта.

После этого предварительного опыта надо взять в несколько пробирок по 5 мл того же раствора анабазина в 0,25% соляной кислоты и прибавить 0,01-молярный раствор кремневольфрамовой кислоты, после- дователно уменьшая или увеличивая на 0,01 мл. Пробы нагреть в воде остудить и профильтровать. Каждый фильтрат разделить на две части

Т а б л и ц а 27

Процентное содержание анабазина

Взятая на-веска анаба-зин-сульфа-та в г на 250 мл воды	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
	Потребное количество (мл) кремневольфрамовой кислоты										
1,5	0,58	0,60	0,62	0,65	0,67	0,69	0,71	0,74	0,76	0,79	0,81
1,6	0,62	0,64	0,67	0,69	0,71	0,74	0,76	0,78	0,81	0,84	0,86
1,7	0,65	0,68	0,71	0,73	0,76	0,79	0,81	0,84	0,86	0,89	0,91
1,8	0,69	0,72	0,75	0,78	0,80	0,83	0,86	0,88	0,91	0,94	0,97
1,9	0,73	0,76	0,79	0,82	0,85	0,88	0,90	0,93	0,96	1,00	0,02
2,0	0,77	0,80	0,83	0,86	0,89	0,92	0,95	0,98	1,01	1,04	1,06

В одну прибавить 2 капли кремневольфрамовой кислоты, в другую— раствора анабазина. Образование муты в первом случае указывает на неполное осаждение алкалоида, во втором случае—на избыток осадителя. Результаты опыта записать, обозначая появление муты знаком плюс, от- сутствие муты—знаком минус и сделать вывод о точном количестве кремневольфрамовой кислоты, необходимом для осаждения анабазина из 5 мл солянокислого раствора.

Пример: К порциям солянокислого раствора алкалоида по 5 мл по- следовательно прибавлен миллилитр 0,01-молярного раствора кремне- вольфрамовой кислоты:

Т а б л и ц а 28

К фильтрату прибавлено	0,60	0,61	0,62	0,63	0,64
по 2 капли реактива	+	+	+	—	—
по 2 капли раствора алкалоида	—	следы	следы	+	+

Если третья порция с 2 каплями реактива дала густой белый оса- док, то расход реактива на 5 мл фильтрата надо принять равным 0,625 мл.

Если третья порция с 2 каплями реактива дает только опалесценцию, то расход будет 0,62 мл. 1 мл 0,01-молярного раствора кремневольфра- мовой кислоты осаждает 0,00324 г анабазина. Содержание анабазина в образце вычислить по формуле:

$$\frac{0,00324 \times a \times 20 \times 10 \times 100}{b} = \frac{64,8 a}{b}$$

где  $a$ —количество миллилитров 0,01-молярного раствора кремневольфра- мовой кислоты, необходимое для осаждения анабазина из 5 мл раствора его в 0,25% соляной кислоте,  $b$ —навеска образца.

Этим же автором также предложен метод определения анабазина титрованием кислотой (соляной или серной) и ацетилированием смесн оснований.

Эти методы определения содержания анабазина имеют ряд недостат- ков. К их числу относятся дороговизна, длительность и техническая сложность определения.

Массагетов<sup>19</sup>, несколько видоизменив метод Горяниновой, успешно применил его в своих исследованиях.

Описание метода Массагетова. Измельченную в ступке среднюю пробу сырья анабазиса в количестве 12 г вносят в склянку или колбу с притертой пробкой, емкостью 250—300 мл. Туда же вливают 150 мл дихлорэтана и 10 мл 25% раствора едкого натра. Смесь взбалтывают по 2—3 минуты несколько раз в день.

Через два дня (см. пояснение к методике, п. 1) дихлорэтановую вытяжку процеживают через марлю, фильтрат высушивают над прока- ленным сернокислым натрием в течение 10—15 минут и вновь фильтру- ют через бумажный фильтр. 100 мл отфильтрованной вытяжки вносят в делительную воронку емкостью 200—300 мл; туда же приливают точно отмеренные пипеткой 50 мл 0,1 н. раствора серной кислоты, и смесь взбалтывают в течение 10 минут.

После полного разделения слоев жидкостей спускают нижний дихлор- этановый слой, кислую же водную вытяжку пропускают через бумаж- ный складчатый фильтр диаметром 5,5 см в сухую колбу.

1. Определение суммы алкалоидов. Кислую водную вы- тяжку в количестве 15 мл (что соответствует 2,4 г навески) вносят в коническую колбу и оттитровывают избыток кислоты 0,1 н. раствором едкого натра при индикаторе метиловом красном. 1 мл 0,1 н. раствора серной кислоты соответствует 0,0162 г анабазина. Процентное содержа- ние суммы алкалоидов в пересчете на анабазин вычисляют по формуле:

$$\frac{0,0162 \times (15 - a) \times 100}{2,4}$$

где  $a$ —количество мл 0,1 н. раствора едкого натра, затраченное на об- ратное титрование.

2. Определение анабазина. Кислую водную вытяжку в количестве 25 мл (что соответствует 4 г сырья) вносят в стакан ем- костью 100 мл и нейтрализуют несколькими каплями 10% раствора ед- кого натра (при индикаторе метиловом оранжевом); после этого туда же добавляют 1 мл 1 н. раствора едкого натра.

К полученному раствору прибавляют при помешивании стеклянной палочкой свежеприготовленный реактив (раствор двуокисистой ртути) для осаждения анабазина (см. пояснения к методике, п. 4). Через 3 часа образовавшийся осадок отфильтровывают отсасыванием через бумажный стаканчик-фильтр, вставленный в стеклянный фильтр № 2 или 3 диамет- ром 25—30 мм (см. пояснения к методике, п. 3), и промывают отсасы- ванием небольшими порциями воды, пока проба промывной воды не перестанет давать помутнения с каплей 0,1 н. соляной кислоты.

Бумажный фильтр с осадком хорошо отжимают между листами фильтровальной бумаги и вносят в колбу с притертой пробкой, ем- костью 250—300 мл. В нее же вливают 100 мл 0,3 н. раствора соляной кислоты и энергично взбалтывают 4—5 раз по 3—4 минуты (при серий- ных анализах смесь может осгаваться в колбе 2—3 дня). Полученную

солянокислую вытяжку отфильтровывают через бумажный фильтр и разливают пипеткой по 5 мл в 8—10 пробирок. Титрование анабазина ведется из микробюретки специально приготовленным для этой цели 0,01-молярным раствором кремневольфрамовой кислоты (см. пояснение к методике, п. 5). Процесс титрования ведется следующим образом:

В пробирку с 5 мл солянокислой вытяжки анабазина приливают из микробюретки определенное количество (например, 1 мл) титрованного раствора кремневольфрамовой кислоты. Выпадает осадок. Пробирку с осадком погружают на полминуты в теплую воду (60—70°) и, после охлаждения, фильтруют через маленький бумажный фильтр в чистую пробирку. К фильтрату прибавляют каплю раствора кремневольфрамовой кислоты. Если появляется муть, берут вторую пробирку с раствором анабазина и приливают заведомый избыток раствора кремневольфрамовой кислоты (например, 2 мл). Дальнейшие последовательные аналогичные операции, в пределах между недостаточным и избыточным количеством кремневольфрамовой кислоты, приведут к пределу с точностью в 0,01 мл титрованного раствора, полностью осаждающего анабазин в 5 мл раствора.

Для облегчения процесса титрования фильтрат, после осаждения анабазина кремневольфрамовой кислотой, помещают в две пробирки. Если от прибавления капли раствора кремневольфрамовой кислоты в одной из пробирок фильтрат не помутнеет, то во вторую пробирку вносят несколько капель раствора анабазина и по обилию муты или осадка судят о величине избытка кремневольфрамовой кислоты. Приводится примерный случай титрования (табл. 29).

Таблица 29

Титрование анабазина кремневольфрамовой кислотой

№/№ пробирок с 5 мл раствора	Колич. титров. раствора кремневольфрамовой кислоты (в мл)	При прибавлении к фильтрату капли раствора кремневольфрамовой кислоты	При прибавлении к фильтрату нескольких капель раствора анабазина
1	1,00	Обильный осадок	—
2	2,00	Помутнения нет	Обильный осадок
3	1,50	" "	" "
4	1,10	Помутнение	" "
5	1,20	Помутнения нет	Сильное помутнение
6	1,12	Слабое помутнение	—
7	1,15	Помутнения нет	Очень слабая муть
8	1,13	Очень слабая муть	Помутнения нет

В данном примере на 5 мл солянокислого раствора анабазина (что соответствует 0,2 г сырья) затрачивается 1,14 мл титрованного раствора кремневольфрамовой кислоты. 1 мл сантиметрального раствора кремневольфрамовой кислоты соответствует 0,003245 г анабазина. Процентное содержание анабазина вычисляют по формуле:

$$\frac{0,003245 \times \epsilon \times K \times 100}{0,2} = 1,622 \times \epsilon \times K$$

где  $\epsilon$ —количество миллилитров раствора кремневольфрамовой кислоты, затраченное на осаждение анабазина,  $K$ —поправочный коэффициент на титр раствора кремневольфрамовой кислоты.

Пояснение к методике. 1. Вместо наставления пробы сырья в течение 2 дней с периодическим взбалтыванием можно ограничиться взбалтыванием на качалке в течение 4 часов.

2. Жидкость с осадком можно оставлять до следующего дня.

3. Стаканчик из фильтровальной бумаги изготовляют выдавливанием бумаги пробкой, входящей в стеклянный фильтр. Край бумажного стаканчика, плотно прилегающего к стенкам стеклянного фильтра, обрезают на высоте 25—30 мм от дна его. Фильтровальную бумагу берут плотную, сложенную вдвое.

4. Реактив для осаждения анабазина готовят следующим образом: к 40 мл 6% раствора сулемы в стакане емкостью 200 мл приливают при постоянном размешивании небольшими порциями 25—27 мл 10% раствора иодистого калия до полноты осаждения двуиодистой ртути. После отстаивания прозрачный раствор, по возможности, полностью сливают с осадка и к осадку прибавляют 10—15 мл 10% раствора иодистого калия. Готовый раствор вместе с нерастворимым осадком тотчас же приливают к подщелочному раствору суммы алкалоидов.

5. Приготовление 0,01-молярного раствора кремневольфрамовой кислоты: около 0,5 г (точная навеска) кремневольфрамовой кислоты высушивают при 105°. Потеря при высушивании в процентах обозначается через  $a$ .

Навеску, равную  $\frac{28,44 \times 100}{100-a}$  г кремневольфрамовой кислоты, раство-

ряют в 1 л воды. Титр устанавливают по чистому осеванию анабазина следующим образом: около 0,32 (точная навеска) чистого анабазина растворяют в 0,3 н. соляной кислоте в мерной колбе на 500 мл. Раствор доводят тем же раствором кислоты до метки. Отдельные порции полученного раствора анабазина (по 5 мл) титруют приготовленным раствором кремневольфрамовой кислоты, как указано в тексте. Поправку  $K$  на титр раствора кремневольфрамовой кислоты вычисляют по формуле:

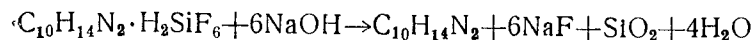
$$K = \frac{\epsilon}{0,3245 \times C}$$

где  $\epsilon$ —навеска чистого анабазина (в 500 мл раствора),  $C$ —количество миллилитров раствора кремневольфрамовой кислоты, пошедшее на титрование 5 мл раствора чистого анабазина.

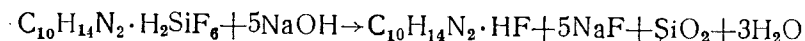
Соколов<sup>20</sup> разработал экспресс-метод определения суммы алкалоидов в полупродуктах и отходах производства анабазина, быстрый метод определения суммы алкалоидов в растении, а также фторосиликатный метод количественного определения анабазина. Сущность фторосиликатного метода заключается в образовании нерастворимого в спирте фторосиликата анабазина (соли побочных алкалоидов анабазина при этом остаются в растворе).

Водные растворы кремнефторида анабазина легко титруются щелочами. Титрование может быть проведено, в зави-

симости от условий, до различных стадий разложения, т. е. до свободного основания или до моносоли: титрование едким натром в спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) на холоде идет до свободного основания:



Титрование щелочью (индикатор метилкрасный), вне зависимости от наличия спирта, идет до моносоли:



Метод Соколова. 1. Экспресс-метод определения суммы алкалоидов. „25 мл сока помещается в делительную воронку, подщелачивается 5 мл концентрированного раствора едкого натра (1:1) \* и энергично встряхивается с 100 мл очищенного дихлорэтана. После отстаивания около половины нижнего слоя жидкости отфильтровывается в мерный цилиндр через двойной бумажный фильтр. 50 мл прозрачного фильтрата (мутный или содержащий капельки водного слоя фильтрат необходимо снова профильтровывать) переносится в плоскодонную колбу на 400 мл, прибавляется 50 мл разведенного водного раствора лакмоида и титруется при весьма энергичном взбалтывании с соляной кислотой до красно-фиолетового окрашивания водного слоя.

Для арыхных и слабых диффузионных соков удобно применять кислоту с титром 0,0002816; 1 мл такой кислоты (при данных разведениях) соответствует 0,01% суммы алкалоидов (в пересчете на анабазин) во взятом экстракте. Для крепких диффузионных соков применяется в 10 раз более крепкая кислота. Индикатор готовится 20-кратным разбавлением водой 1%-ного спиртового раствора лакмоида. Если при этом наблюдается красноватая или синяя окраска, то добавляется слабый раствор щелочи или кислоты до получения сине-лиловой окраски.

Определение суммы алкалоидов в органических растворителях (керосиновые, бензиновые, дихлорэтановые и проч. экстракты) проводится следующим образом:

50 мл экстракта смешиваются в колбе на 400 мл с 50 мл водного раствора лакмоида и титруются при сильном взбалтывании соляной кислотой ( $T=0,01126$ ). 1 мл кислоты, ушедшей на титрование, соответствует 0,1% алкалоидов в исходном экстракте.

2. Определение суммы алкалоидов в растительном сырье. Навеска в 25 г средней пробы сырья (лучше размолотого) отвешивается на технических весах и заливается кипящей водой по 205 мл. Сосуд закрывается резиновой пробкой и через полчаса охлаждается в дой. Затем из отфильтрованного экстракта отбирается проба в 25 мл раствора едкого натра (1:1) и 200 мл очищенного дихлорэтана. Нижний слой жидкости опускается в воронку с фильтром, поставленную на мерный цилиндр; 100 мл отфильтрованной вытяжки смешивается с равным объемом разведенного раствора лакмоида и титруется в обыкновенной плоскодонной колбе на 500 мл раствором соляной кислоты из обычной бюретки.

Титрование следует вести до красноватого окрашивания водного слоя (фиолетовые пленки в дихлорэтановом слое) при частом и сильном взбалтывании.

\* Для щелочных арыхных соков последнее излишне, следует лишь проверить реакцию по фенолфталеину.

При титре кислоты, равном 0,000352, 1 мл ушедшего на титрование раствора соответствует 0,1% суммы алкалоидов (в пересчете на эквивалентный вес анабазина).

3. Определение анабазина в анабазин-сульфате. Навеска анабазин-сульфата (около 0,1 г), взятая по разности в герметически закрытую пробкой (лучше притертой или каучуковой) коническую колбочку на 250—300 мл растворяется в 50 мл свежештитрованной спиртовой  $\text{H}_2\text{SiF}_6$ . Через 2 часа (лучше на следующий день) осадок отфильтровывается через обычный, гладкий („бариевый“) фильтр и тщательно промывается (через колбочку, служившую для осаждения) абсолютным спиртом до нейтральной (по метилоранжу) реакции промывных спиртов. Затем воронка ставится на колбочку, в которой велось осаждение, и фильтр промывается несколько раз горячей водой (50—100 мл до растворения осадка). Фильтрат нагревается до кипения и титруется при дневном свете 0,1 н. раствором едкого натра без углекислоты по тимофталену до бледно-голубой окраски.

Для контроля целесообразно проверить цифру обратным титрованием кислотой. Параллельно титруется в тех же условиях равный объем воды, а результаты вычитаются; фактор пересчета мл 0,1 н. едкого натра на грамм анабазина—0,0027035.

4. Определение анабазина в растительном сырье. Навеска 5 г растения помещается в склянку дрекселя и смешивается сначала с 10 мл 20% раствора едкого натра или калия, затем прибавляется 100 мл хлороформа или очищенного перегонкой, промытого над алкалоидами и выщелоченного дихлорэтана.

Склянка закрывается резиновой или, лучше, притертой стеклянной пробкой, взбалтывается в течение получаса на болтушке или от руки и оставляется на ночь лежать в наклонном положении. На другой день экстракт отфильтровывается и анализируется на анабазин и сумму алкалоидов, согласно раздела 3<sup>а</sup>.

Для определения анабазина Коноваловой и др.<sup>21</sup> предложен пикратный метод, заключающийся в следующем:

„Определенный объем сока подщелачивается 40% раствором едкого натра, после чего исчерпывающе извлекается эфиром. Эфирный раствор сушится прокаленным сульфатом натрия и упаривается. Остаток разбавляется спиртом, и анабазин из полученного спиртового раствора осаждается в виде пикрата прибавлением насыщенного спиртового раствора пикриновой кислоты. Отфильтрованный пикрат просушивается до постоянного веса, и по его количеству определяется содержание анабазина в растворе“.

В литературе известно несколько работ, посвященных количественному определению никотина, норникотина и анабазина при их совместном присутствии в различных видах табака. Предложенные методы основаны или на количественном осаждении алкалоидов, или на использовании различных цветных реакций на пиридиновый цикл.

Келлер<sup>22</sup> для определения суммы алкалоидов табака применил метод извлечения алкалоидов из растения органическими растворителями и последующего титрования кислотой.

Для определения никотина и анабазина при их совместном присутствии Хмура<sup>23</sup> предложила метод ацетилирова-

ния смеси алкалоидов и осаждения никотина в виде дипикрата (N-ацетил-анабазин дает растворимый пикрат):

Навеску 4 г высушенного и растертого в порошок растительного материала помещают в склянку с притертой пробкой. Вносят туда 7 мл 20% раствора едкого натра и 80 мл бензола. Хорошо взбалтывают в течение 5 минут и оставляют до следующего дня. На следующий день пипеткой осторожно отбирают около 40—45 мл бензольной вытяжки в стакан, затем из этого стакана отбирают по 20 мл бензольной вытяжки в две конические колбы. В одной из них, после удаления аммиака продуванием, как это делается по методу <sup>22</sup>, титрованием 0,01 н. серной кислотой определяют общую сумму алкалоидов, а в другой—производят ацетилирование анабазина. Для этого к 20 мл бензольной вытяжки прибавляют 0,3—0,5 мл крепкой уксусной кислоты и отгоняют бензол. После отгонки бензола в колбу вносят немного плавленного уксуснокислого натрия, 0,5—0,8 мл уксусного ангидрида, плотно закрывают колбу пробкой и оставляют ацетилироваться в продолжение 1,5—2 часов без нагревания.

После ацетилирования прибавляют в колбу около 5 мл воды и водный раствор пикриновой кислоты (12 г в литре). Если исследуемый образец растительного материала содержал никотин, то последний осаждается пикриновой кислотой в виде дипикрата. Раствор пикриновой кислоты необходимо вносить с избытком, так как часто осадок дипикрата никотина появляется при внесении избытка пикриновой кислоты. Для полного и более быстрого осаждения дипикрата колбу необходимо поставить на лед. Дипикрат никотина отфильтровывают с отсасыванием, промывают 2—3 раза, сначала очень разбавленным водным раствором пикриновой кислоты (10 мл раствора пикриновой кислоты, применявшегося для осаждения дипикрата никотина, разводят водой до литра), а затем 2—3 раза водой при быстром отсасывании. Промывания производят также охлажденными жидкостями, чтобы, по возможности, избежать растворения дипикрата никотина. После промывания осадок дипикрата никотина переносится вместе с фильтром в склянку, куда прибавляют 10—15 мл воды, и титруют 0,1 н. едким натром по фенолфталеину. Перед концом титрования вносят 20 мл толуола и затем дотитровывают в его присутствии. Один мл 0,1 н. едкого натра соответствует 0,0081 г никотина. Определив таким образом количество никотина и зная сумму никотина и анабазина по титрованию общей щелочности, количество анабазина определяют по разности<sup>24</sup>.

Заслуживают внимания в этом отношении исследования, выполненные под руководством Шмука.

Шмук и Бороздина<sup>24</sup> количественно определяли никотин и анабазин при их совместном присутствии методом нитрозирования смеси с последующим осаждением никотина в виде дипикрата.

Для определения общей суммы алкалоидов авторы извлекали их из навесок в 4 г, предварительно обработанных при сильном смешивании 1,5—2,0 мл 40%-ного раствора едкого натра. Извлечение производили в автоматически работающих экстракционных аппаратах (Зайченко) в течение четырех часов, применяя для экстракции 50 мл эфира.

Эфирные экстракты алкалоидов, полученные в экстракционных приборах, отгонялись на водяной бане из небольших конических колбочек до половины объема эфира; затем туда же вносилось 10—15 мл воды, и жидкость титровалась из микробюретки 0,1 н. раствором серной кислоты в присутствии индикатора лакмуса.

Общее количество никотина и анабазина получалось при умножении израсходованных на титрование 1 мл 0,1 н. серной кислоты на 0,0162.

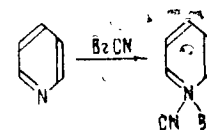
После этого к нейтральному раствору прибавлялся очень небольшой

избыток 0,1 н. серной кислоты, и эфир полностью отгонялся на водяной бане.

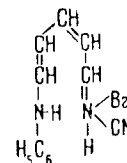
Водный раствор, содержащий соли алкалоидов, отфильтровывался от выпавших смол, которые хорошо промывались на фильтре, а фильтрат и промывные воды доводились до общего объема 50 мл, и сюда же вносилось 3 мл 10% серной кислоты и 10 мл 5% раствора азотистокислого натра. Смесь оставалась на полчаса при температуре 50°, после чего раствор нейтрализовался, как это указано выше, и в него добавлялось 50 мл пикриновой кислоты (12 г в 1 л).

После 4-часового стояния в ледяной воде выпавший пикрат отсасывался на пластинку, промывался, как это указано выше, переносился в склянку для титрования и титровался 0,1 н. щелочью при индикаторе фенолфталеине. 1 мл 0,1 н. щелочи соответствует 0,0081 г никотина<sup>24</sup>.

Эти же авторы<sup>25</sup> разработали колориметрический метод определения никотина, используя известную реакцию<sup>26</sup> на пиридиновый цикл с бромцианом и анилиновой водой. Сущность метода заключается в присоединении бромциана к пиридиновому кольцу с образованием соединения:



Полученное вещество в присутствии анилина легко распадается с образованием окрашенного производного глутаконового альдегида.



Хорошие результаты авторами были получены при колориметрировании пиридина, никотиновой кислоты, никотина и ряда алкалоидов, содержащих в своей молекуле пиридиновое кольцо (никотин, норникотин, никотин, анатабин и др.), бромциановым методом. Однако, при определении смеси никотина и анабазина оба алкалоида давали желтое окрашивание растворов, трудно отличимых по оттенкам.

Для отдельного колориметрирования никотина и анабазина при их совместном присутствии Шмук и Бороздина применили бромродан.

С бромроданом и анилиновой водой в реакции одновременно участвуют оба алкалоида, так как они имеют в своем составе пиридиновое ядро; при этом получается смесь производных глутаконового альдегида, имеющая зеленовато-желтую окраску. Таким образом может быть определена сумма этих алкалоидов. При добавлении раствора соды желтая окраска анабазина переходит в розовую, а никотин теряет окраску.

Учитывая, что ни один из алкалоидов *A. aphylla*, за исключением анабазина, не содержит пиридинового ядра, Клышев<sup>27</sup>, несколько видоизменив методику Шмука и Бородиной, применил ее для количественного определения анабазина в *A. Aphylla*.

Данные по определению анабазина, полученные колориметрическим методом, сравнивались автором с другими, известными методами количественного определения анабазина, причем были получены совпадающие результаты. Точность колориметрического метода проверялась также на растворах чистого анабазина известной концентрации.

По сравнению со стандартным колориметрический метод выгодно отличается своей быстротой.

Однако пользование колориметром Дюбоска приводит к нескольким субъективным результатам, зависящим от экспериментатора. Кроме того, в заводских условиях, при проведении массовых анализов будут быстро утомляться глаза, в связи с чем может понизиться точность анализа.

Во избежание указанных недостатков Садыковым, Отрошенко и Клышевым<sup>28</sup> был предложен фотоколориметр-цветомер (тип ЦЗ-А). Принцип действия этого прибора основан на способности окрашенных растворов адсорбировать часть лучей светового потока, проходящего через слой раствора, и на способности фотоэлементов давать фототок при попадании на них света<sup>29</sup>.

Точность показаний фотоколориметра проверялась нами на растворах чистого анабазина известной концентрации, причем было показано, что средняя ошибка при измерении равна 0,01 %.

С помощью фотоколориметра нами было определено содержание анабазина в большом количестве образцов (около 100) *A. aphylla*, собранного в районе Куны-Ургенча, Ташаузской области, Туркменской ССР. Приготовление растворов для фотоколориметрирования проводилось по методу Клышева<sup>27</sup>.

Затем было проведено количественное определение анабазина в сырье-анабазисе, поступающем на завод, и в про-

дуктах анабазинового производства с целью выяснения возможности использования его для массовых анализов.

Для анализа сырья и диффузионных соков мы пользовались растворами алкалоидов, получаемых по стандартному методу. Однако это не удалось применить для определения содержания анабазина в анабазин-сульфате. Растворы, приготовленные по стандартному заводскому методу, оказались сильно окрашенными и были совершенно непригодными для фотоколориметрирования. Поэтому для количественного определения анабазина в анабазин-сульфате нами была использована методика Клышева<sup>27</sup>.

Полученные данные по определению анабазина в сырье—*A. aphylla*, диффузионных соках и анабазин-сульфате, на основании проверки другими методами количественного определения анабазина (стандартный—ртутный—метод, пикратный) и получения при этом совпадающих результатов, можно считать вполне объективными, показывающими действительное содержание анабазина в исследуемом объекте. Рекомендуемый метод к тому же менее трудоемкий.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать фотоколориметрический метод с целью замены им применяемого на заводе стандартного (ртутного) метода.

**Фотоколориметрический метод.** Определение анабазина в *A. aphylla*. 4 г тонкоизмолотой навески тщательно перемешиваются на часовом стекле при помощи стеклянной палочки с 40% едким натром до получения однообразной массы, которая затем количественно переносится в патрон из фильтровальной бумаги. Патрон помещается в аппарат для непрерывной экстракции. Экстракция алкалоидов проводится в 50 мл эфира, в течение четырех часов при нагревании на водяной бане. Затем эфирный раствор количественно переносится в делительную воронку и промывается 0,1 н. серной кислотой 4 раза (2 раза по 15 мл и два раза по 10 мл). Кислые вытяжки соединяются и оставляются на ночь открытыми для удаления следов эфира. Затем пипеткой берутся параллельные пробы в 4 колбы (2—мерные на 50 мл и 2—конические по 5 мл). Пробы в конических колбах титруются 0,1 н. едким натром (индикатор—метилкрасный). Полученное количество 0,1 н. едкого натра, без индикатора, вносится в две мерные колбы. Наряду с этим готовятся пробы и из стандартного раствора: к двум пробам в конических колбах прибавляется 2 мл 0,1 н. серной кислоты и точно титруется 0,1 н. едким натром (индикатор—метилкрасный). Полученное количество 0,1 н. едкого натра вносится после добавления 2 мл 0,1 н.

серной кислоты в пробы в мерных колбах (без индикатора).

В 4 мерные колбы (2 со стандартным раствором и 2 с испытуемым раствором) прибавляется по 2 мл анилиновой воды и по 2 мл бромоданистого реактива.

Анилиновая вода готовится насыщением воды свежеперегнанным анилином при комнатной температуре. Бромоданистый реактив готовится следующим образом: к бромной воде приливается 5%-ный раствор бромоданистого аммония до обесцвечивания брома. Через 10 минут в колбу с окрашенным в зеленовато-желтый цвет раствором приливается по 5 мл 2%-ного раствора соды. Желтая окраска переходит в розовую (она более удобна для колориметрирования). После взбалтывания и стояния в течение 10 минут к раствору приливается вода до метки. Растворы хорошо перемешиваются и колориметрируются. Приготовленные таким образом, они дают неизменные показания в течение часа. Затем, после настройки прибора (по инструкции), проводится колориметрирование. Перед одним фотоэлементом в кювете „Л“ находится дистиллированная вода. Кювета с индексом „П“ со стандартным раствором ставится перед вторым фотоэлементом. Для компенсации разницы в электродвижущей силе фотоэлементов, возникающей при освещении их световым лучом, вводится добавочное сопротивление (поворотом реохорда). Точка компенсации находится по гальванометру (нуль — инструмент). Для стандартного раствора с концентрацией 0,1144% (0,00572 г анабазина в 5 мл раствора) найдено показание реохорда, равное 7,0. Определение проводится для двух параллельных проб. Измерив показание реохорда для стандартного раствора, кювету с индексом „П“ вынимают из ложа и, вместо нее, ставят вторую кювету, также с индексом „П“, наполненную раствором неизвестной концентрации. Определяют показание реохорда параллельно для двух проб. Получается среднее значение реохорда — 16,3.

Вычисление концентрации анабазина проводится исходя из следующего соотношения:

$$\frac{7}{0,00572} = \frac{16,3}{x}; x = 0,01332 \text{ г.}$$

0,01332 г анабазина находится в 5 мл раствора, полученного промыванием эфирной вытяжки из 4 г растения. В 50 мл раствора или, что одно и то же, в 4 г растения количество анабазина равно 0,1332 г. В пересчете на 100 г воздушно-сухого растения количество анабазина соответствует 3,33%.

Определение анабазина в диффузионных соках. Навеска крепкого сока (примерно 25 г) подщелачивается 30%-ным раствором едкого натра. Из щелочного раствора алкалоиды извлекаются бензолом до отрицательной реакции на алкалоиды с кремневольфрамовой кислотой. Бензольная вытяжка взбалтывается с 0,1 н. серной кислотой. Полученный раствор являлся исходным рабочим раствором для фотоколориметрирования. В дальнейшем работа проводилась так же, как и в случае определения анабазина в *A. aphylla*.

Определение анабазина в анабазин-сульфате. Навеска анабазин-сульфата (около 0,5 г) смешивается с золой и двумя-тремя каплями 40%-ного едкого натра. Полученная рассыпчатая масса помещается в патрон из фильтровальной бумаги и исчерпывающе экстрагируется эфиром в аппарате Зайченко.

Эфирная вытяжка промывается 0,1 н. серной кислотой. Определение анабазина в сернокислом растворе проводится аналогично определению анабазина в *A. aphylla*.

Изложенные выше методы вполне позволяют определить количественное содержание анабазина в анабазин-сульфате, диффузионных соках и в растительном сырье.

#### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ III

1. Анабазин. Краткие итоги научно-исследовательских работ за 1933 г. под ред. Богданова-Катькова, ВИЗР, Л., 1935.
2. М. И. Хмуря, ЖПХ, 11, 10 (1938).
3. A. Wenusch, Zeitsch. untersuchung der Lebensmittel (1934).
4. А. А. Шмук, Сб. работ по химии табака и махорки, вып. 6, 107 (1936).
5. М. Швайкова, Фармация и фармакология, № 3, 10 (1938).
6. А. В. Степанов, Судебная химия, Медгиз, 1947, стр. 256.
7. S. Katz, Zeitsch. anal. chem., 108, 408 (1937).
8. В. А. Развадовский, Фармация, № 12, 12 (1939).
9. Е. Коваленко, Сб. работ по химии табака, вып. 109, 15 (1934).
10. С. Е. Буркат, ЖПХ, 18, 710 (1945).
11. М. Г. Фукс, ЖПХ, 19, 102 (1946).
12. А. С. Садыков, Бюлл. АН УССР, № 8 (1946).
13. А. А. Шмук, Химия табака и махорки, Пищепромиздат, М.—Л. 1938, стр. 85.
14. A. Morton and D. Horvitz, J. Am. Chem. Soc., 57, 1860 (1935).
15. O. Tunnann, Apot. Zeit., № 92, (1918).
16. M. Melzer, Leit. f. Apot. 38, 65 (1930).
17. L. Feinstein and E. C. C. Science, 112, 534 (1950).
18. Н. С. Горяинова, ХфПр, № 9, 211 (1931).
19. Стандарт на анабазин-сульфат, Ост. № 6631, НКТП (1934), Спутник агрохимика, Сельхозгиз, М., 1940, стр. 472.
20. П. С. Массажетов, Тр. ВИЛАР, вып. 10, 281 (1950).
21. А. Г. Соколов, Инсектофунгициды, 2, вып. 135, 51 (1939).

21. Р. А. Коновалова, др., ЖПХ, 22, 995 (1949).  
22. Б. Келлер, Ber. Pharm. ges., 8, 145 (1898).  
23. М. И. Хмура, Сб. работ по химии табака, 8, 97 (1939).  
24. А. А. Шмук, А. Бороzdина, ЖПХ, 12, 1582 (1939).  
25. А. А. Шмук, А. Бороzdина, ЖПХ, 13, 864 (1940).  
26. W. König, J. Prakt. chem., 69, 104 (1904).  
27. Л. К. Клышев, Изв. АН КазССР, № 59, вып. 2, 60 (1947).  
28. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, Л. К. Клышев, Мел. Пр. № 2, 40 (1953).  
29. Временная инструкция пользования прибором „Цветомер“ тип. ЦЗ-А.

## Глава IV

### ПОЛУЧЕНИЕ И РАЗДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ

#### МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АНАБАЗИН-СУЛЬФАТА

Алкалоиды в растениях находятся обычно в виде солей с различными органическими или минеральными кислотами. В *A. aphylla* они содержатся преимущественно в виде оксалатов.

Легколетучие алкалоиды можно выделять отгонкой водяным паром. Но, как правило, алкалоиды извлекаются из растений органическими растворителями в виде солей или свободных оснований. В последнем случае сырье необходимо предварительно обработать щелочью, известью или аммиаком.

В промышленных условиях получение анабазин-сульфата осуществляется по водно-керосиновому методу. Применение керосина для извлечения алкалоидов из растительного материала диктуется технико-экономическими соображениями.

Производство анабазин-сульфата состоит из следующих основных стадий:

- 1) заготовка сырья,
- 2) пропаривание сырья и извлечение алкалоидов горячей водой по принципу противотока,
- 3) обработка водной вытяжки щелочью для разложения солей и получение алкалоидов в виде оснований,
- 4) экстракция оснований керосином,
- 5) выделение оснований из керосинового раствора серной кислотой и получение анабазин-сульфата.

Раздробленное растительное сырье извлекается горячей водой в диффузорах типа применяемых в свеклосахарном производстве. Во время извлечения пропускается острый пар. Крепкий сок из диффузоров подщелачивается раствором едкого натра. При этом происходит разложение солей алкалоидов и получают основания в свободном виде. После подщелачивания водный сок экстрагируется керосином при нагревании.

Из керосинового раствора выделяется путем промывки серной кислотой анабазин-сульфат.



Полученный анабазин-сульфат представляет собой прозрачный раствор темнубурого цвета<sup>1</sup> и должен отвечать по стандарту<sup>2</sup> следующим требованиям:

- а) удельный вес при 15°=1,15—1,18,
- б) реакция—нейтральная или слабокислая (кислотность не выше 0,5%),
- в) содержание анабазин-основания—не менее 30%.

Производство анабазин-сульфата по водно-керосиновому методу имеет некоторые недостатки. Прежде всего необходимо указать на неполное извлечение алкалоидов керосином из диффузионного сока. Анабазин, в системе керосин-диффузионный сок, имеет коэффициент распределения, равный 3,96. Это приводит к большому расходу керосина. Для обработки 1 м<sup>3</sup> сока нужно расходовать в зависимости от температурных условий от 3,5 до 7 м<sup>3</sup> растворителя. Даже при таком большом количестве керосина, употребляемого производством, из диффузионных соков керосином экстрагируется 95% алкалоидов. При наиболее благоприятных условиях растворитель насыщается алкалоидами до 0,3%.

Этот недостаток можно было бы устранить, подобрав вместо керосина другой растворитель, отвечающий требованиям производства (сокращение объема аппаратуры и увеличение выхода алкалоидов). Если бы такой растворитель имел низкую температуру кипения, то можно было бы осуществить получение анабазин-основания с высоким содержанием последнего.

Изучением методов выделения алкалоидов, в частности подбором растворителей для производства анабазин-сульфата, занимались главным образом сотрудники Всесоюзного научно-исследовательского института по удобрениям и инсектофунгицидам в тесном контакте с работниками Чимкентского завода. В результате проделанной работы удалось найти ряд хороших органических растворителей: четыреххлористый углерод, хлороформ, изоамиловый спирт и дихлорэтан. Однако выявленные растворители пока не нашли применения в условиях производства.

В растении наряду с главным алкалоидом-анабaziном содержатся побочные алкалоиды, которые начинают находить самостоятельное применение. В связи с этим представляет немаловажный интерес раздельное выделение алкалоидов в производственных условиях.

Не вдаваясь в подробности всех методов, рекомендуемых для выделения анабазина, остановимся на описании лишь некоторых из них.

Соколов и Трупп<sup>3</sup> занимались изучением условий непосредственного выделения анабазина при помощи не смешивающихся с водой органических растворителей и доказали, что наиболее приемлемым из растворителей является дихлорэтан.

При разработке данного метода было, прежде всего, обращено внимание на набухание сырья и разрушение солей алкалоидов аммиаком с выделением последних в виде свободных оснований.

Полученные данные приводятся в табл. 30.

Т а б л и ц а 30

Извлечение анабазина в зависимости от количества воды, взятой для замочки

Количество влаги (в % к сухому растению)	Количество анабазина в экстракте (в%) через			
	15 мин.	30 мин.	1 час	2 часа
0	0,14	0,17	0,19	—
40	0,24	0,35	0,55	0,57
80	0,28	0,46	0,47	0,55
100	0,37	0,44	0,46	0,55
130	0,32	0,51	0,53	0,56
150	0,31	0,46	0,49	0,55

Исходя из данных таблицы, авторы сделали заключение, что, несмотря на предварительное подщелачивание, из сухого растения анабазин на холоде выделяется с большим трудом; лишь увлажнение сырья до 100% от веса сухого растительного материала позволяет получить оптимальное количество алкалоидов.

Далее было испытано влияние влажности сырья при горячей экстракции дихлорэтаном в двух вариантах: количество влаги набухания (50 и 100% от веса сухого сырья) и набухание насыщенным раствором хлористого натрия (100% от веса сухого сырья). Полученные данные показаны на рис. 4.

Как видно из кривых рис. 4, количество влаги не влияет на ход экстракции.

Применение насыщенного раствора хлористого натрия вместо воды (рис. 5) сразу изменило картину хода экстракции. В этом случае первый слив дает 27% анабазина, в то время как при набухании водой было получено всего 12—16% алкалоидов.

Далее подробно было изучено влияние различных щелочей, температуры и растворителей на процесс извлечения алкалоидов из растительного сырья.

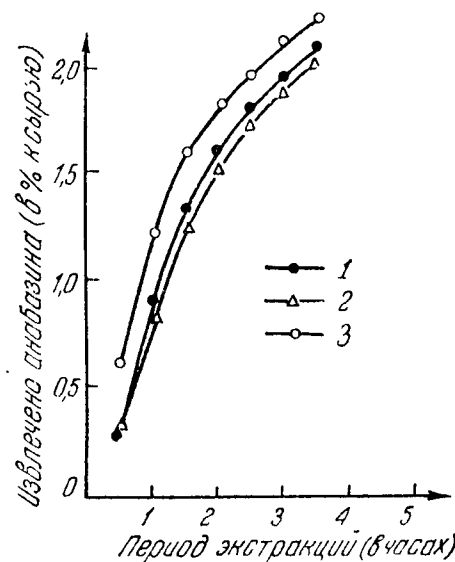


Рис. 4. Влияние различных типов набухания анабазиса на процесс экстракции дихлорэтаном:

1—набухание водой (100% к весу сырья); 2—набухание водой (50% к весу сырья); 3—набухание 20-процентным раствором NaCl (100% к весу сырья).

Сравнение щелочей и аммиака с известью (пушонка) позволило сделать вывод о возможности применения извести для разложения солей алкалоидов.

Интересные данные были получены авторами при проведении экстракции на холоду и при повышенной температуре. Исходя из увеличения коэффициента распределения анабазина в системе вода-керосин (рис. 7), вполне резонно было предложено провести извлечение алкалоидов не на холоду (рис. 6), а при повышенной температуре для увеличения выходов последних.

Сравнение различных органических растворителей показало, что наилучшими растворителями являются четыреххлористый углерод, бензол и дихлорэтан. Худшие результаты дал бензин. Проводя в дальнейшем свою работу с дихлорэтаном, бензином и керосином, авторам удалось конста-

тировать, что экстракция дихлорэтаном дает наилучшие выходы алкалоидов, особенно при нагревании (рис. 8 и 9).

Как видно из рисунков, кривая, изображающая динамику извлечения алкалоидов керосином, растянута в противоположность кривой для дихлорэтана, резко падающей вниз.

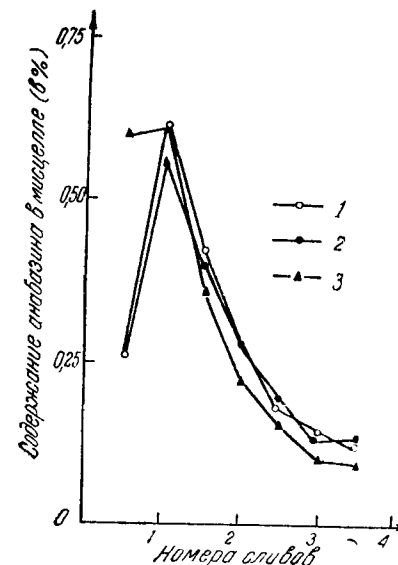


Рис. 5. Динамика экстрагирования анабазина дихлорэтаном в зависимости от влаги набуханий:

1—набухание водой (100% от веса сырья); 2—набухание водой (50% от веса сырья); 3—набухание 20-процентным раствором NaOH (100% от веса сырья).

Совершенно справедливо отмечают авторы взаимодействие анабазина с дихлорэтаном. Нам удалось доказать, что при взаимодействии дихлорэтана и анабазина не только происходит образование хлоргидрата анабазина, но также различные химические соединения. Мы изучали продукты, образованные при взаимодействии анабазина и дихлорэтана в различных условиях (на холоду при стоянии в темноте, при рассеянном свете и при нагревании на водяной бане), и установили, что при этом образуются химические соединения за счет NH-группы анабазина.

Соколов и Демонтерик<sup>4</sup>, занимаясь изучением диффузионного процесса, установили, что важным фактором является повышенная температура. При этом происходит переход оптимального количества экстрактивных веществ.

Соколов<sup>5</sup> проводил работу по усовершенствованию тех-

нологии производства анабазин-сульфата по водно-керосиновому и дихлорэтановому методам с одновременным использованием растительного сырья и для получения щавелевой кислоты.

Выделением анабазина из *A. aphylla* занимались и другие исследователи. Рабинович и Коновалова<sup>6</sup> предложили

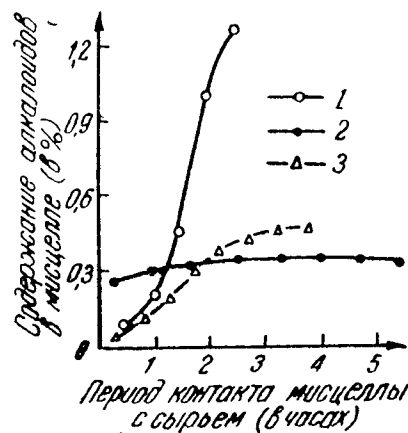


Рис. 6. Скорость извлечения анабазина при горячей и холодной экстракции:

1—горячий дихлорэтан; 2—холодный керосин; 3—холодный дихлорэтан

едкого натра (до РН-9), затем, после добавления 20—25 г активированного бентонита, смесь перемешивается в течение 40—45 минут. При этом адсорбируется 80—85% анабазина и получается адсорбент, содержащий 4—4,5% алкалоида<sup>6</sup>.

Десорбция проводилась 1 н. раствором серной кислоты. Установлено, что трехкратной обработкой адсорбента серной кислотой удается получить до 84% анабазина.

Испытание, проведенное в НИУИФ, показало, что „дуст“, содержащий на бентоните около 5% анабазина, является сильным контактным инсектисидом.

Шевелев, Баньковский и Ростоцкий<sup>7</sup> разработали метод получения „технического анабазин-оксалата“, который заключается в извлечении алкалоидов из растений в виде щавелевокислой соли и упаривании водного раствора алкалоидов солнечной или распылительной сушкой. Данные, полученные в Отделе защиты растений ВИЛАР, показывают, что технический анабазин-оксалат при разбавлении 1:100 показывает такой же инсектисидный эффект против тли,

как и анабазин-сульфат, содержащий 42% суммы алкалоидов (разведение 1:250).

Необходимо отметить, что при налаживании производства анабазина по адсорбционному методу можно совершенно исключить применение органических растворителей.

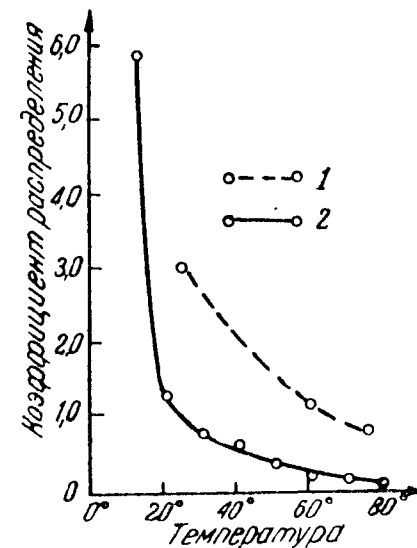


Рис. 7. Коэффициент распределения анабазин-основания в системе „вода—керосин“:

1—по данным физико-химической лаборатории НИУИФ; 2—по данным Буссе.

При получении же технического анабазин-оксалата в производственных условиях вся работа сводится к одной стадии, не говоря уже об освобождении производства от необходимости применять каустическую соду, керосин и серную кислоту.

Все существующие промышленные и лабораторные методы пока направлены на получение смеси алкалоидов *A. aphylla* или в виде анабазин-сульфата, или в виде суммы оснований. Нужно полагать, что дальнейшая работа исследователей будет направлена, с одной стороны, на усовершенствование существующих способов производства анабазина и, с другой стороны, на разработку методов раздельного выделения алкалоидов из растения. Побочные алкалоиды, считавшиеся „балластом“ в анабазин-сульфате, в настоящее время приобретают самостоятельное значение. Нельзя забыть и о щавелевой кислоте, количество которой

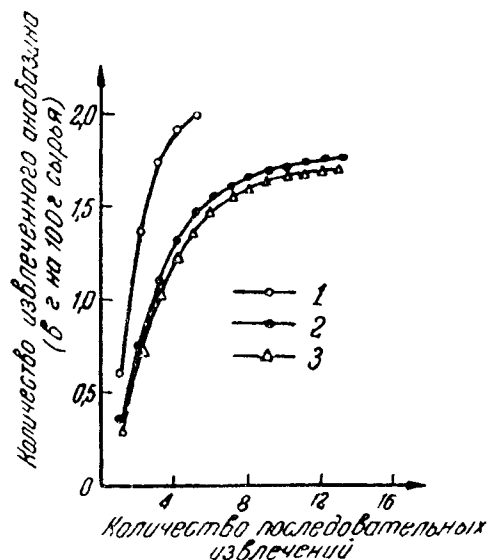


Рис. 8. Сравнение растворителей при горячей экстракции анабазина:  
1—дихлорэтан; 2—бензин; 3—керосин.

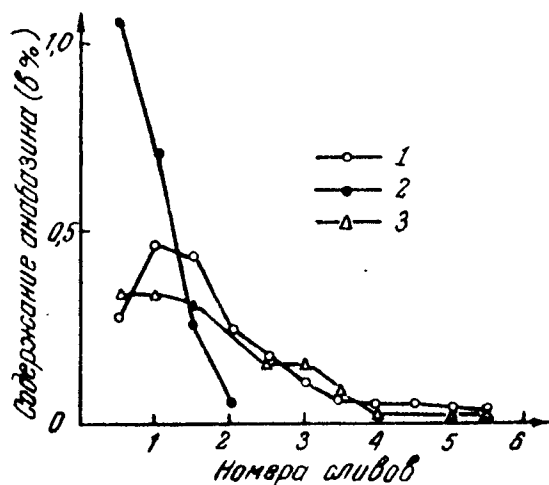


Рис. 9. Динамика экстракции анабазина дихлорэтаном, бензином и керосином:  
1—бензин; 2—дихлорэтан; 3—керосин.

в *A. aphylla* доходит до 15%. Разработка эффективных методов получения одновременно щавелевой кислоты и алкалоидов открывает пути комплексной переработки этого ценного промышленного сырья.

#### ПРИМЕНЕНИЕ АНАБАЗИН-СУЛЬФАТА

Инсектисидные свойства анабазина были обнаружены вскоре после его открытия. В ряде учреждений Всесоюзного института защиты растений (ВИЗР), в Научно-исследовательском институте удобрений и инсектофунгицидов (НИУИФ) и в других научно-исследовательских учреждениях начали изучать действие анабазина против вредителей сельскохозяйственных культур. Результаты оказались очень хорошими. В 1932 г. на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе было организовано производство анабазин-сульфата.

Вскоре было установлено, что действующим началом в анабазин-сульфате является главный алкалоид этого растения—анабазин. Остальные, побочные алкалоиды (лупинин, афиллин, афиллидин и др.) не обладают инсектисидным действием.

В 1933 г., на основе указаний ЦК ВКП(б), ВИЗР широко развернул исследовательские работы по изучению действия анабазина против различных вредителей сельскохозяйственных культур, обобщенные в опубликованном научном труде „Анабазин“<sup>8</sup>.

Анабазин был испытан в виде основания (речь идет здесь о действии суммы оснований, полученных из анабазин-сульфата и в виде различных солей (сульфат, фторсиликат, нитрат, фосфат, хлоргидрат, стеарат и канифольат). Эти препараты изучались в сравнении с никотином. Удалось установить, что анабазин действует не только на сосущих, но и на целый ряд грызущих вредителей, а также и на грибки.

Работами Воскресенского и Янсон<sup>9</sup> установлено, что наилучший эффект против грызунов был получен при применении анабазин-нитрата (гибель подопытных животных—48,3—60% при содержании в приманке соответственно 1,15—1,50% яда). Остальные соли анабазина, в том числе и свободное основание, дали худшие результаты.

Препараты анабазина могут находить применение в качестве инсектофунгицидов, особенно инсектисидов. Поэтому они стали широко использоваться в борьбе против всех групп тли (хлопковая, гороховая, бахчевая и капустная тля), паутинного клещика и медяниц<sup>10</sup>. Для этой цели на-

ряду с анабазином сульфатом применяются и анабадуствы с содержанием 5—7% анабазина. Анабадуств, подобно никодусту, готовится следующим образом: „Берут 5—10 весовых частей анабазин-сульфата и, в качестве наполнителя, 95—90 частей гашеной извести. Яд и наполнитель тщательно смешивают. Готовят яд непосредственно перед употреблением. Применяется против тли, блошек, трипсов и клопов. Расход анабадуста—30—50 кг/га“<sup>11</sup>.

В литературе имеется значительное число работ<sup>12,13</sup> о применении анабазин-сульфата и в смеси с другими алкалоидами против вредителей citrusовых, бахчевых и других сельскохозяйственных культур.

К основным средствам химической борьбы с сосущими вредителями хлопчатника и люцерны относятся анабазин-сульфат и никотин-сульфат<sup>14</sup>. Против тли и трипсов хлопчатника<sup>15,16</sup> применяют: „0,1% раствор анабазин-сульфата или 0,075% никотин-сульфата с жидким мылом 0,4% или хозяйственным 0,2% или 4% анабадуста, 3% никодуста“.

В случае, если хлопчатник заражен одновременно комплексом сосущих и грызущих вредителей (паутинным клещиком, тлей или трипсами), используют для этой цели комбинированные препараты анабазин-сульфата<sup>15</sup>.

а) опрыскивание производится 1,5% суспензией коллоидной серы с добавлением анабазин-сульфата или никотин-сульфата; на каждые 100 л воды берется 1,5 кг коллоидной серы и 100 г анабазин-сульфата или 75 г никотин-сульфата

б) опрыскивание 0,5% известково-серным отваром (ИСО) с добавлением анабазин-сульфата или никотин-сульфата; на каждые 100 л рабочего раствора ИСО добавляется 100 г анабазин-сульфата или 75 г никотин-сульфата.

в) опыливание 3% серно-известковым анабадустом или 4% никодустом; для приготовления 100 кг серно-известкового дуста берется 4 кг анабазин-сульфата или 3 кг никотин-сульфата и смешивается с 46—47 кг просеянной извести-пушонки, а затем добавляется 50 кг просеянного молотого серы, полученная смесь тщательно перетирается, перемешивается и просеивается; для авиаопыливания применяется 6% серно-известковый анабадуств или никодуст. Расход препарата—как при работах против паутинного клещика“.

Для борьбы с люцерновым клопом и тлей наряду с никотин-сульфатом также применяется анабазин-сульфат.

Против клопов и тли в семенной люцерне используют опыливание 7%-ным анабадустом (7 кг анабазин-сульфата смешивается с 93 кг свежегашеной извести) или опрыскивают 0,2%-ным раствором анабазин-сульфата, или 0,15% никотин-сульфата с мылом 0,4%.

При заражении семенной люцерны только тлей рекомендуется опыливание 4%-ным анабадустом или опрыски-

вание 0,1%-ным анабазин-сульфатом с жидким мылом 0,4%, или хозяйственным—0,2%.

Зубов и Василевский<sup>17</sup> успешно применяли серный препарат (сольбар) в комбинации с анабазин-сульфатом против мучнистой росы и тли.

Анабазин-сульфат и анабазин-основание испытывались против укусов малярийных комаров и в борьбе с малярийными комарами.

Погодина и Соколов<sup>18</sup> рекомендуют применять анабазин-сульфат, разложенный при помощи извести, против малярийных комаров. По данным авторов, 100%-ная смертность комаров достигается при норме расхода 1 г анабазин-сульфата или 0,2 г анабазин-основания на 1 м<sup>3</sup> воздуха. Набоков<sup>19</sup> на основании проведенных работ предлагает применять 5%-ный раствор анабазин-сульфата (двукратное обтирание, с общим расходом раствора 20—25 мл) для предохранения кожи от укусов малярийных комаров в течение 10 часов.

Интересная работа выполнена Шишковым<sup>20</sup> по применению анабазин-сульфата в ветеринарной практике. На основании своей работы автор приходит к заключению, что 1—5%-ный раствор анабазин-сульфата с добавлением креолина 1% и зеленого мыла 0,5% оказывает хорошее действие против чесотки животных. 2—3%-ный раствор анабазин-сульфата можно также рекомендовать против различных паразитов<sup>21</sup>.

Интересную работу проводила Ильинская<sup>22</sup>. Она изучила механизм действия анабазин-сульфата и его основания на проницаемость кутикулы насекомых и установила, что анабазин-основание является более сильным протоплазматическим ядом, чем анабазин-сульфат.

В литературе имеются данные относительно применения анабазин-сульфата в качестве ростовых веществ. Так, Комиссаров<sup>23</sup>, испытав анабазин-сульфат и никотин-сульфат на черенках древесных пород, установил, что они на 70% ускоряют рост черенков, в то время как контрольные опыты дали всего 20% роста.

Нам кажется, что перечисленными выше данными далеко не исчерпывается область применения анабазин-сульфата. Несомненно, что всестороннее дальнейшее изучение позволит использовать его в еще более широких масштабах.

При работе с анабазин-сульфатом и с препаратами анабазина необходимо соблюдать определенную предосторожность, ибо анабазин является сильным ядом, проникающим в организм через кожу.

В литературе известны отравления анабазин-сульфатом.

Железнякова<sup>24</sup> приводит случаи пищевого отравления анабазин-сульфатом и определяет смертельную дозу анабазин-основания для человека в 0,05 г. Барышников<sup>25</sup>, изучая влияние анабазин-сульфата на животный организм, пришел к выводу, что по своему действию на организм анабазин похож на никотин. Было установлено, что 0,5–0,1%-ный раствор анабазин-сульфата вызывает постепенное замедление сердечных сокращений; 5–10%-ный раствор вызывает моментальную остановку работы сердца лягушки. Анабазин-сульфат (1:1000) вызывает у собаки учащение дыхания и быстрое повышение кровяного давления.

#### РАЗДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ *A. APHYLLA*

Обычно в растениях содержится смесь нескольких алкалоидов, разделение которых является задачей часто сложной и трудной. Для разделения смеси алкалоидов нельзя рекомендовать общую схему: в каждом отдельном случае, в зависимости от особенностей смеси, необходимо применять ту или иную методику.

Ниже приводится описание главнейших методов разделения алкалоидов.

В случае смеси соединений, сильно отличающихся друг от друга по температуре кипения, разделение проводится путем дробной перегонки в вакууме. Необходимо отметить, что такое разделение редко бывает полным. Более полное разделение достигается обработкой смеси оснований подходящим растворителем. В этом случае можно перевести в раствор одно из оснований, если другие растворялись плохо. Часто очищают основания также путем перекристаллизации из насыщенных растворов.

Более эффективным средством разделения является перевод смеси оснований в какие-либо соли с последующей обработкой растворителями.

Одним из важных методов является метод образования производных. Он применяется в тех случаях, когда алкалоиды, находящиеся в смеси, отличаются друг от друга по химическим свойствам. Один из алкалоидов смеси вступает при этом в реакцию с каким-либо реагентом, тогда как другой остается неизменным. После этого производится разделение или разгонкой в вакууме или фракционной кристаллизацией. В этом случае исходный алкалоид из производного должен легко получаться обратно. Растение *A. aphylla* содержит смесь по меньшей мере пяти алкалоидов.

Разделение этой смеси частично достигается путем дробной перегонки в вакууме.

Сумма алкалоидов, выделенная из растения Ореховым и Меньшиковым<sup>26,27</sup> обычной экстракцией дихлорэтаном, подвергалась перегонке в вакууме. При этом были получены две фракции: 1-я фракция при 136–139° (12 мм) содержит анабазин-лупинин—85%, 2-я фракция при 195–205° (12 мм) содержит афиллин, афиллидин и др.—15%.

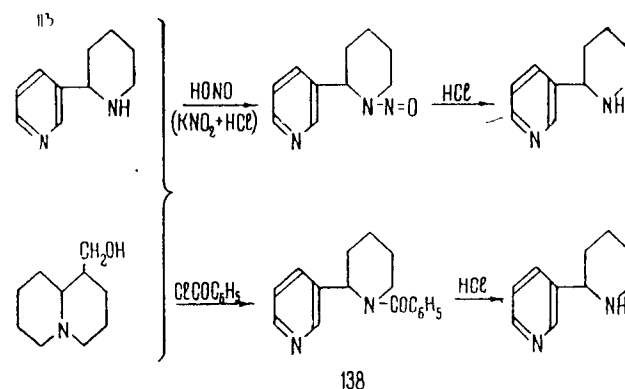
Основным методом разделения алкалоидов *A. aphylla* является выделение их путем получения производных.

Кроме этих методов, известен также метод фракционного разделения высококипящих алкалоидов *A. aphylla* (см. гл. V).

Свою работу мы проводили с анабазин-сульфатом Чимкентского завода. Для получения смеси оснований анабазин-сульфат разлагался 40%-ным раствором едкого натра с последующим извлечением органическим растворителем (эфир, хлороформ, бензол и др.).

По отгонке растворителя остаток также подвергался разделению перегонкой в вакууме на две фракции: низкокипящую (анабазин-лупинин) и высококипящую (афиллин и афиллидин).

Разделению смеси анабазина и лупинина было посвящено особенно много работ, ибо даже многократная разгонка не позволяет отделить эти алкалоиды друг от друга. Попытки разделения их путем тщательного фракционирования предпринимались Церби, Ориник и Виллар<sup>28</sup>, но вполне чистого анабазина даже в минимальном количестве им получить не удалось.



Впервые разделение анабазина от лупинина было проведено Ореховым и Меньшиковым<sup>27</sup> путем нитрозирования и бензоилирования. Анабазин, как вторичное основание, образует нитрозоаминное (137) и N-бензоильное (138) производное и легко отделяется от неизмененного лупинина (третьичное основание) перегонкой в вакууме. Выделение анабазин-основания из производных легко осуществляется обработкой последних соляной кислотой, подщелачиванием и извлечением органическими растворителями. Ход разделения можно изобразить следующим образом:

Приводим описание способа нитрозирования и бензоилирования смеси анабазин-лупинин (по Орехову и Меньшикову), неоднократно применявшегося нами.

Способ нитрозирования. 85 г смеси анабазина и лупинина, выделенного из технического анабазин-сульфата, растворялись в 300 мл 10% соляной кислоты и к полученному раствору, при охлаждении и постоянном перемешивании, по каплям прибавлялось 56 г азотистокислого натрия в 400 мл воды. Температура во время реакции не поднималась выше 5°C. После прибавления всего количества азотистокислого натрия перемешивание продолжалось в течение двух часов, и реакционная масса оставалась до следующего дня. На другой день полученный продукт обрабатывался 40% раствором едкого натра до сильно щелочной реакции и выделившийся маслянистый слой извлекался эфиром. Эфирный раствор сушился над прокаленным поташом и отгонялся. Остаток после удаления растворителя подвергался перегонке в вакууме. При этом были получены следующие фракции:

1-я фракция— 90—140° (9 мм)—17 г—лупинин.

2-я „ —140—182° (9 мм)— 8 г—смесь нитрозоанабазина и лупинина.

3-я „ —182—184° (9 мм)—57 г—нитрозоанабазин.

42,8 г нитрозоанабазина смешивались с пятикратным количеством (по объему) концентрированной соляной кислоты и нагревались в течение 9 часов на водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения раствор нейтрализовался крепким раствором едкого натра и выделившееся маслообразное основание экстрагировалось эфиром. Эфирный раствор сушился прокаленным поташом и эфир отгонялся. Остаток перегонялся в вакууме. Анабазин переходит при 142—143° (9 мм). Выход 51 г.

Способ бензоилирования. 278 г смеси алкалоидов растворялись в 1200 мл воды и постепенно небольшими порциями смешивались с 340 г хлористого бензоила и раствором 99 г едкого натра в 600 мл воды, причем осадилось густое масло. Слабощелочной раствор сильно подщелачивался 25% раствором едкого натра и многократно извлекался большими количествами (3—4 литра) эфира. Эфирный раствор сушился прокаленным поташом и эфир отгонялся. Остаток подвергался фракционной перегонке в вакууме.

1-я фракция до 127° (3 мм)— 70 г лупинина.

2-я „ до 225—227° (3 мм)—331 г бензоил-анабазина.

Первая фракция перекристаллизовывалась из горячего петролейного эфира. После охлаждения и отсасывания получен кристаллический лупинин (выход 43 г).

Соединенные маточники, содержащие в небольшом количестве неизмененный анабазин, еще раз подвергались бензоилированию по вышеуказанному способу. В качестве примеси образуется хлоргидрат O-бензоил-

лупинина, омылением которого при 100° с 25% соляной кислотой снова удается выделить 16 г лупинина.

Вторая фракция тщательно перемешивалась с 300—400 мл петролейного эфира, причем она постепенно затвердевала в слегка желтоватую кристаллическую массу. После 24 часового стояния кристаллы отсасывались, 2 раза хорошо растирались с 1000 мл петролейного эфира, еще раз отсасывались и сушились на воздухе. Выход 312 г.

Петролейные эфирные маточные растворы бензоил-анабазина концентрировались и встряхивались с 5% соляной кислотой. Таким образом выделялось еще 8 г труднорастворимого хлоргидрата O-бензоиллупинина, из которого соответствующей обработкой получают лупинин основание. Общий выход лупинина составляет 63 г или 25%.

Бензонланабазин нагревался с пятикратным количеством соляной кислоты (d=1,19) в течение 20 часов на водяной бане. После охлаждения раствор разбавлялся водой и отфильтровывался от выпавшей бензойной кислоты. Раствор сильно подщелачивался и извлекался эфиром. Высушенный над прокаленным поташом эфирный раствор, после отгонки растворителя, подвергался перегонке в вакууме при 104—105° (2 мм)\*.

После работы Орехова и Меньшикова появился целый ряд работ, посвященных разделению смеси алкалоидов *A. aphylla*.

Забоев<sup>29</sup> разработал метод разделения смеси анабазин-лупинин нитрозированием в растворе уксусной кислоты.

Соколов<sup>30</sup> предложил фторосиликатный метод выделения анабазина. Метод основан на различной растворимости кремнефтористоводородных солей алкалоидов *A. aphylla* в этиловом спирте (фторосиликат анабазина нерастворим в спирту, в то время как соли, образованные с лупинином, афиллидином и афиллином, легко растворимы). При сравнении этого метода с предыдущими необходимо отметить, как положительное, следующее:

1. Число вакуумперегонок доведено до минимума (по Орехову—3 перегонки, по Соколову—1 перегонка). Также сокращено число других операций.

2. Метод позволяет получить фторосиликат анабазина не только из смеси анабазин-лупинина, но также и непосредственно из технического анабазин-сульфата.

\* К 1,9 кг очищенной кремнефтористоводородной кислоты\* (конц. 37,7%) понемногу, при размешивании и охлаждении, добавлялся 1 кг смеси анабазин-лупинина. Реакция должна оставаться все время кислой (на Конго).

После прибавления всего количества алкалоидов и охлаждения реакционной массы до комнатной температуры, к ней прибавлялся 4-кратный объем спирта. При прибавлении спирта смесь немедленно загустевает в сплошную массу тончайших игольчатых кристаллов фторосиликата анабазина, которые после охлаждения отсасывают и промывают спиртом.

\* Кремнефтористоводородная кислота получена автором насыщением продажной 40%-ной плавиковой кислоты силикагелем в деревянном сосуде.

Из маточного раствора, после упаривания, выпадает еще небольшое количество соли.

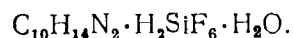
Всушенная соль растворялась в небольшом количестве воды (1:1), кипятилась с животным углем, фильтровалась и промывалась спиртом. Двукратное повторение этого процесса позволяет получить совершенно чистый продукт фторосиликата анабазина. Выход 1416 г (75%).

Для выделения лупинина соединенные маточные растворы после отделения выпавшего фторосиликата анабазина и отгонки спирта сильно подщелачивались 40% раствором едкого натра и извлекались эфиром. После высушивания и отгонки растворителя и перекристаллизации из петролейного эфира получался чистый лупинин.

Анабазин из фторосиликата можно выделить также обработкой щелочью. При этом он всплывает в виде слоя слабо окрашенного масла, которое извлекается эфиром, сушится и, после отгонки эфира, перегоняется в вакууме. Количество анабазина в фторосиликате может быть определено титрованием\*.

Подобным же образом можно проводить выделение анабазина непосредственно из технического анабазина-сульфата. В этом случае выделяется только фторосиликат анабазина, остальные алкалоиды (лупинин, афиллидин, афиллин) остаются в маточнике.

Изучение состава и свойств фторосиликата анабазина позволило установить следующую формулу соли:



Растворимость фторосиликата анабазина в различных растворителях приводится в табл. 31.

Т а б л и ц а 31

Растворимость фторосиликата анабазина

Растворитель (100 мл)	Алкалоид	Количество алкалоидов (г)	
		по навеске	найденно
Бензол	Анабазин	0,206	0,200
Бензин		0,201	0,202
"	Анабазин-лупинин	0,201 ± 0,206	0,205
"	Лупинин	0,206	0,000
Керосин	Анабазин	0,213	0,210
Спирт (96°)	"	0,205	0,190
Спирт (абсол.)	"	0,202	0,202
"	Лупинин	0,205	0,000
"	Никотин	0,199	0,190
Хлороформ	Анабазин	0,200	0,194
Дихлорэтан (неочищенный)		0,207	0,157
"	Лупинин	0,200	0,000
"	Анабазин-лупинин	0,203 ± 0,201	0,155

Этот метод разделения алкалоидной смеси весьма прост и удобен; однако значительный расход спирта и малая доступность кремнефтористоводородной кислоты затрудняли его использование в большом масштабе.

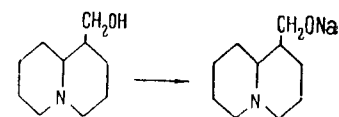
Эриштейн<sup>31</sup> для разделения побочных алкалоидов табака (содержащих анабазин) применял пикриновую кислоту. Из фракции после удаления никотина, кипящей при 130—145° (10 мм), пикриновая кислота осаждает два дипикрата, отличающихся по своей растворимости в спирте. Один из них плавится при 191—192° (соответствует норникотину), другой—при 201—204° (соответствует анабазину).

Пикратный метод может быть также использован для разделения алкалоидов *A. aphylla*, так как побочные алкалоиды образуют растворимые в спирте пикраты.

Однако, все указанные выше методы разделения не могут считаться вполне приемлемыми из-за невозможности выделения алкалоидов сразу из смеси и трудности осуществления процесса разделения в производственных условиях. Поэтому нами были предприняты поиски других методов, позволяющих легко провести разделение алкалоидной смеси в лабораторных условиях или применимых в промышленности.

В результате удалось найти ряд принципиально новых способов разделения, описание которых приводится ниже.

Разделение смеси металлическим натрием в углеводородах. При действии на смесь анабазин-лупинина металлическим натрием реагирует только лупинин, имеющий первичную спиртовую группу, образуя лупинат натрия<sup>32</sup>:



При проведении реакции в растворе сухих углеводородов (петролейный эфир, бензол и толуол) образующийся лупинат натрия, в виде порошка, выпадает в осадок, а неизмененный анабазин остается в растворе. Энергичное перемешивание и нагревание ускоряют процесс, и он заканчивается в течение двух-трех часов. Отделенный лупинат после неоднократного промывания углеводородами может быть использован непосредственно для различных синтезов.

20 г смеси анабазин-лупинина растворялись в 100 мл сухого толуола и помещались в круглодонную колбу с об-



ратным холодильником и механической мешалкой. Затем добавлялось 0,8 г мелко нарезанного металлического натрия. На холоду реакция проходит медленно, так как образующийся лупинат покрывает кусочки натрия плотным слоем, но после включения механической мешалки и нагревания она протекает достаточно интенсивно.

При охлаждении из раствора выделяется желтый осадок лупината, который отфильтровывается и несколько раз промывается высушенным толуолом. Осадок разлагается водой и экстрагируется эфиром. После отгонки эфира остается густая масса, которая при стоянии закристалливывается. После перекристаллизации из петролейного эфира получен лупинин с темп. пл. 67—68°. Выход—3,7 г (95%).

В растворе, после отгонки толуола, оставалось масло коричневого цвета, которое было подвергнуто перегонке в вакууме. Анабазин перегоняется при 137—139° (10 мм) в виде бесцветного масла. Выход—15 г (93,6%).

$n_D^{20} = 1,5380$ . По литературным данным, для анабазина  $n_D^{20} = 1,5430$ . Пикрат, полученный обычным способом, имел т. пл. 203—204° и не давал депрессии пикратом анабазина.

Опыт, проведенный с 20 г смеси анабазин-лупинин в 100 мл сухого петролейного эфира и 0,8 металлического натрия, заканчивается через 1,5 часа (металлический натрий взят в виде проволоки). По охлаждении раствора осадок отсасывается и промывается сухим петролейным эфиром. После промывки лупинат выделяется в виде белого порошка. Порошок растворяется в воде и извлекается петролейным эфиром. Раствор сушится над прокаленным сульфатом натрия и отгоняется до небольшого объема. При стоянии из раствора выпадают бесцветные кристаллы, которые отсасываются и промываются небольшими количествами петролейного эфира. Темп. пл. лупинина 68—69°. Выход 4,3 г (97%). Остаток, после отгонки растворителя, подвергается перегонке в вакууме и при этом получается анабазин с соответствующими константами\*.

Разделение алкалоидов проводилось в различных растворителях; наилучшие результаты были получены с петролейным эфиром. Простой этиловый эфир оказался непригодным из-за его высокой гигроскопичности.

Выход чистого лупинина при применении петролейного эфира составляет 97% от количества лупинина, получен-

ного разделением смеси анабазин-лупинин нитрозированием. Разделение алкалоидов происходит с достаточной полнотой; об этом свидетельствует чистота полученного анабазина. Этим методом мы пользовались в лабораторной практике в течение нескольких лет.

Однако огнеопасность употребляемых реагентов делает этот метод непригодным в производственных условиях.

**Разделение смеси металлическим натрием и его амидом в растворе жидкого аммиака.** Садыков и Спасокукоцкий испытали возможность проведения процесса разделения в жидком аммиаке<sup>33</sup>.

Первоначально осаждение лупинина велось раствором металлического натрия в жидком аммиаке. Процесс проходит гладко, лупинат получается чистый и отделяется почти количественно, но образующийся водород не выделяется полностью, а расходуется частично на побочные реакции (вероятно, на гидрирование анабазина). В результате снижается выход анабазина и образуется до 10% продуктов, природа которых не исследовалась. Это затруднение удалось устранить, применив вместо металлического натрия его амид. В данном случае предварительно получался мелко раздробленный амид натрия растворением металлического натрия в жидком аммиаке в присутствии катализатора ( $Fe_2O_3$ ). К полученной взвеси приливался при перемешивании раствор смеси алкалоидов в жидком аммиаке.

Вся операция проходит быстро и обеспечивает количественное разделение смеси с получением продуктов высокой чистоты. Проверка в крупно-лабораторном масштабе дала хорошие результаты.

При проведении лабораторного опыта мы пользовались методикой и аппаратурой, разработанной Штенштейном<sup>34</sup>. Крупнолабораторные опыты выполнены в автоклаве.

Смесь алкалоидов (в которой анализом определено содержание лупинина) помещается в стеклянную ампулу, впаянную в металлическую головку. После этого ампула ввинчивается в стальной прибор с вентилем. Перед ввинчиванием в отверстие прибора вкладывается кружок бумажного фильтра. Затем прибор с ампулой соединяется при помощи медной трубки или просто переходной гайки с баллоном, содержащим жидкий аммиак. Открыв соответствующие вентили, в ампулу приливают определенное количество жидкого аммиака (обычно равный объем). Прибор после этого отсоединяют от сосуда и присоединяют при помощи переходной гайки к аналогичному прибору, в другое отверстие которого ввинчена ампула, содержащая вычисленное количество раствора металлического натрия в жидком аммиа-

\* При проведении всех реакций избыток металлического натрия, если таковой имеется в реакционной массе, остается непрореагировавшим.

ке (с некоторым избытком). Затем открывают вентили и постепенно, при стряхивании, прибавляют аммиачный раствор натрия. Приливание ведется до того момента, когда прекращается обесцвечивание капель раствора металлического натрия, что указывает на полноту осаждения\*.

После этого прибор с ампулой, содержащей остатки раствора металлического натрия, отвинчивают и на его место навинчивают прибор с пустой ампулой. Всю систему переворачивают, открывают вентили и образовавшийся в результате реакции лупинат отфильтровывают и промывают несколько раз чистым жидким аммиаком. Затем ампулу вывинчивают и из нее выгружают лупинат в виде белого порошка.

Из аммиачного маточного раствора отгоняют или испаряют жидкий аммиак. Чистый анабазин получается из остатка однократной перегонкой в вакууме.

Полученный анабазин характеризовался следующими константами: пикрат с т. пл.  $202-205^{\circ}$ ;  $\eta_D^{20}=1,5430$ ;  $d_{20}^{20}=1,0455$ ; лупинин—переведением в основание с т. пл.  $68-69^{\circ}$ .

Приводим типовой опыт: 12 г смеси анабазин-лупинин (содержащей по анализу 20% лупинина) растворяются в 15 мл жидкого аммиака. К полученному раствору прибавляется 0,6 г металлического натрия, растворенного в 30 мл аммиака. После непродолжительного встряхивания выпадает осадок. Осадок отфильтровывается и три раза промывается (по 25 мл) жидким аммиаком. Получено 2,7 г лупината (100%). Из маточного раствора, после удаления жидкого аммиака и перегонки в вакууме при  $125-128^{\circ}$  (4 мм), получен анабазин. Выход—8 г (83,3%).

Разделение при помощи амида натрия в жидком аммиаке в принципе не отличается от разделения металлическим натрием в жидком аммиаке. Процесс проводится в такой же аппаратуре, лишь несколько меняется порядок прибавления реагентов.

0,45 г металлического натрия и около 0,025 г  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  помещаются в ампулу и прибавляется 20 мл жидкого аммиака. Немедленно начинается образование амида натрия, сопровождающееся выделением водорода, который время от времени выпускается. По окончании реакции к полученному амиду прибавляется раствор 15 г смеси алкалоидов (содержащий по анализу 20% лупинина) в 25 мл жидкого аммиака и встряхивается в течение 25—30 минут. Выпав-

\* Если использовать раствор с определенным содержанием металлического натрия в жидком аммиаке, то метод можно применить для количественного определения лупинина в смеси.

ший лупинат отфильтровывается и два раза промывается (по 20 мл) жидким аммиаком. Выход—3,3 г. Остаток маточника, после отгонки аммиака, перегонялся в вакууме при  $137^{\circ}$  (5 мм). Выход анабазина 11,5 г (96%).

И, наконец, приводим описание опытов в крупнolабораторном масштабе с применением автоклава.

Процесс в обоих случаях проводится в обычном автоклаве, снабженном мешалкой. Рабочее давление—около 8—10 атмосфер. Существенной особенностью является наличие в автоклаве приспособления для измерения электропроводности жидкости, которое заменяет визуальные наблюдения в случае проведения процесса в стеклянных ампулах (раствор металлического натрия в жидком аммиаке обладает очень хорошей электропроводностью, тогда как сам жидкий аммиак плохо проводит ток). Наличие в аммиаке осадка амида натрия или лупината не сказывается заметным образом на его электропроводности.

Одним из электродов служит электроввод системы Плесскова<sup>35</sup>, представляющий собой полую стальную пробку с коническим отверстием, в котором укрепляется сквозной стеклянный конус с пропущенной через него железной проволокой. Закрепление и герметизация достигаются запрессовыванием смеси расплавленного полистирола с асбестовым порошком. Электроввод может быть закреплен неподвижно или подвижно. В последнем случае его ввинчивают в полый стальной шток, могущий ходить вверх и вниз в сальнике, укрепленном в крышке автоклава. Отделение осадка лупината производится или вне автоклава, в специальном фильтре\* или внутри автоклава, с подвижным фильтром типа фильтрующей свечи.

В случае осаждения лупината при помощи металлического натрия в автоклаве помещается смесь алкалоидов, затем приливается отмеренное количество аммиака с помощью мерника, соединенного с автоклавом медным капилляром. В случае наличия в автоклаве подвижного электроввода измерять объем можно в самом автоклаве, заливая аммиак непосредственно из большого аммиачного баллона.

Смесь анабазин-лупинин перемешивается с жидким аммиаком, и к ней приливается из стальной ампулы раствор металлического натрия в жидком аммиаке. В момент приливания электропроводность реакционной смеси резко воз-

\* Мы употребляли в качестве фильтра автоклавчик, изображенный на рисунке в работе Шатенштейна<sup>34</sup>, фильтрующей мембраной служила вложенная вовнутрь стальная пластинка с большим количеством отверстий, обшитая материей и в таком виде плотно прилегающая к стенке автоклавчика.

растает, но затем быстро падает до нормы. Конец осаждения устанавливается по быстрому замедлению падения электропроводности после прибавления очередной порции металлического натрия\*.

В случае осаждения при помощи амида натрия в автоклав вносятся через люк катализатор и кусками металлический натрий. После завинчивания люка заливается жидкий аммиак и пускается в ход мешалка. По окончании реакции образования амида натрия (что заметно по падению электропроводности раствора) приливается раствор смеси алкалоидов в жидком аммиаке, заранее приготовленный в отдельном баллоне, и смесь перемешивается в течение 30 минут. Дальнейшая обработка в обоих случаях одинакова.

500 г смеси алкалоидов в 1500 мл жидкого аммиака помещаются в автоклав, и туда порциями добавляется 15 г металлического натрия в 60 мл жидкого аммиака. При проведении реакции выделяется 2,5 л водорода. Лупинат отфильтровывается при помощи подвижного фильтра, находящегося внутри автоклава, и три раза промывается по 500 мл жидкого аммиака. Получается 113 г лупината (100%). Из маточного раствора обычным методом выделяется анабазин. Выход 350 г (87,5%).

В автоклав загружается 2 г  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , 11 г металлического натрия и 100 мл жидкого аммиака. Образование амида заканчивается в течение 25 минут. Затем к содержимому автоклава прибавляется заранее приготовленный раствор 400 г смеси анабазин-лупинин в 400 мл жидкого аммиака. Полученная смесь перемешивается в продолжение 2,5 часов. Выпавший лупинат отфильтровывается и несколько раз промывается жидким аммиаком. Выход—87 г (96,6%). Выход анабазина—290 г (96,6%).

**Разделение смеси анабазин-лупинин хлоргидратным методом<sup>36</sup>.** Удовенко и Введенская<sup>37</sup> получили кристаллический хлоргидрат анабазина с т. пл. 193—194° пропусканием хлористого водорода в ацетоновый раствор анабазина.

Исходя из этого свойства анабазина, мы попытались отделить анабазин в виде его хлоргидрата пропусканием хлористого водорода в ацетоновый раствор смеси анабазин-лупинин до кислой реакции (на конго). При этом оказалось, что лупинин также реагирует с хлористым водородом и из раствора выпадает масло, представляющее собой смесь хлоргидратов обоих алкалоидов.

\* Частичное падение электропроводности все же имеет место и после конца осаждения, вследствие расхода натрия на побочные реакции.

Провести разделение таким путем не удалось. Однако, имея в виду, что в молекуле анабазина азот пиперидинового ядра более основной, чем азот пиридинового цикла, мы рассчитывали получить монохлоргидрат при недостаточном количестве хлористого водорода прежде всего за счет вторичного азота анабазина.

Учитывая среднее содержание анабазина в смеси—75—80%, мы приливали к ацетоновому раствору оснований рассчитанное количество хлористого водорода (ацетоновый раствор), необходимое для образования монохлоргидрата анабазина, причем нам удалось выделить анабазин почти количественно (выход 96—97%).

При выделении анабазина из смеси анабазин-лупинин необходимо предварительно определить количественное содержание анабазина. Для этой цели удобнее всего пользоваться разработанным нами фотоколориметрическим методом определения анабазина (см. III главу). Необходимо также избегать излишнего прибавления ацетонового раствора хлористого водорода к смеси. Однако даже при небольшом избытке его хлоргидрат лупинина отделяется от монохлоргидрата анабазина перекристаллизацией из ацетона. Попутно заметим, что получить дихлоргидрат анабазина избыточным количеством хлористого водорода не удалось.

215 г смеси анабазин-лупинин (содержание анабазина 85,7%, 1,1 моля) растворяются в 600 мл сухого ацетона. К раствору прибавляется 41,5 г (1,1 моля) хлористого водорода в 250 мл ацетона при постоянном помешивании и охлаждении. По мере прибавления хлористого водорода выпадает осадок хлоргидрата анабазина. После непродолжительного стояния осадок отсасывается, многократно промывается ацетоном и высушивается. Из маточного раствора, после упаривания ацетона, получается еще некоторое количество хлоргидрата анабазина. Выход 223 г (98%).

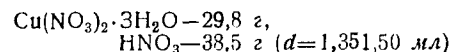
Константы анабазин-основания, выделенного из хлоргидрата обычным путем, совпадают с литературными данными.

Из ацетонового раствора, после отделения хлоргидрата анабазина и отгонки растворителя, получено темное масло, которое обрабатывается 10%-ной серной кислотой. При этом отделяется остаток (3 г) керосина, содержащегося почти всегда в смеси, полученной из технического анабазин-сульфата.

Сернокислый раствор подщелачивается 40%-ным раствором едкого натра и экстрагируется петролейным эфиром. После высушивания прокаленным поташом и отгонки растворителя подвергается перегонке в вакууме. Получается лупинин с т. пл. 68—69°. Выход—30,5 г (95%).

Удовенко, Гранитова и Введенская<sup>38</sup> провели разделение смеси анабазин-лупинин через труднорастворимую соль состава  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 4\text{HNO}_3$ .

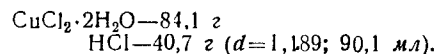
Для 100 г смеси, содержащей 80% анабазина (приблизительно), необходимо взять, исходя из состава соединения:



(количество азотной кислоты рассчитывается на общее количество смеси).

К концентрированному раствору азотнокислой меди постепенно при помешивании и охлаждении прибавляется сначала смесь анабазина и лупинина, а затем разбавленная азотная кислота. Если после охлаждения раствора кристаллизация сразу не начинается, то раствор нужно упарить до появления кристаллической пленки. Выделившиеся кристаллы отфильтровываются, перекристаллизовываются один или два раза из воды, разлагаются щелочью, и из щелочной среды анабазин экстрагируется бензолом. После отгонки бензола и перегонки под вакуумом анабазин имеет  $n_D = 1,5420$ . Для получения лупинина упаренный фильтрат, отделенный от кристаллов соли анабазина, разлагается щелочью и выделившийся лупинин экстрагируется бензолом. Оставшийся после отгонки лупинин при охлаждении закристалливается, отфильтровывается и перекристаллизовывается из ацетона или петролейного эфира.

Если для разделения смеси используется соединение  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ , то на 100 г смеси, содержащей 80 г анабазина, нужно взять:

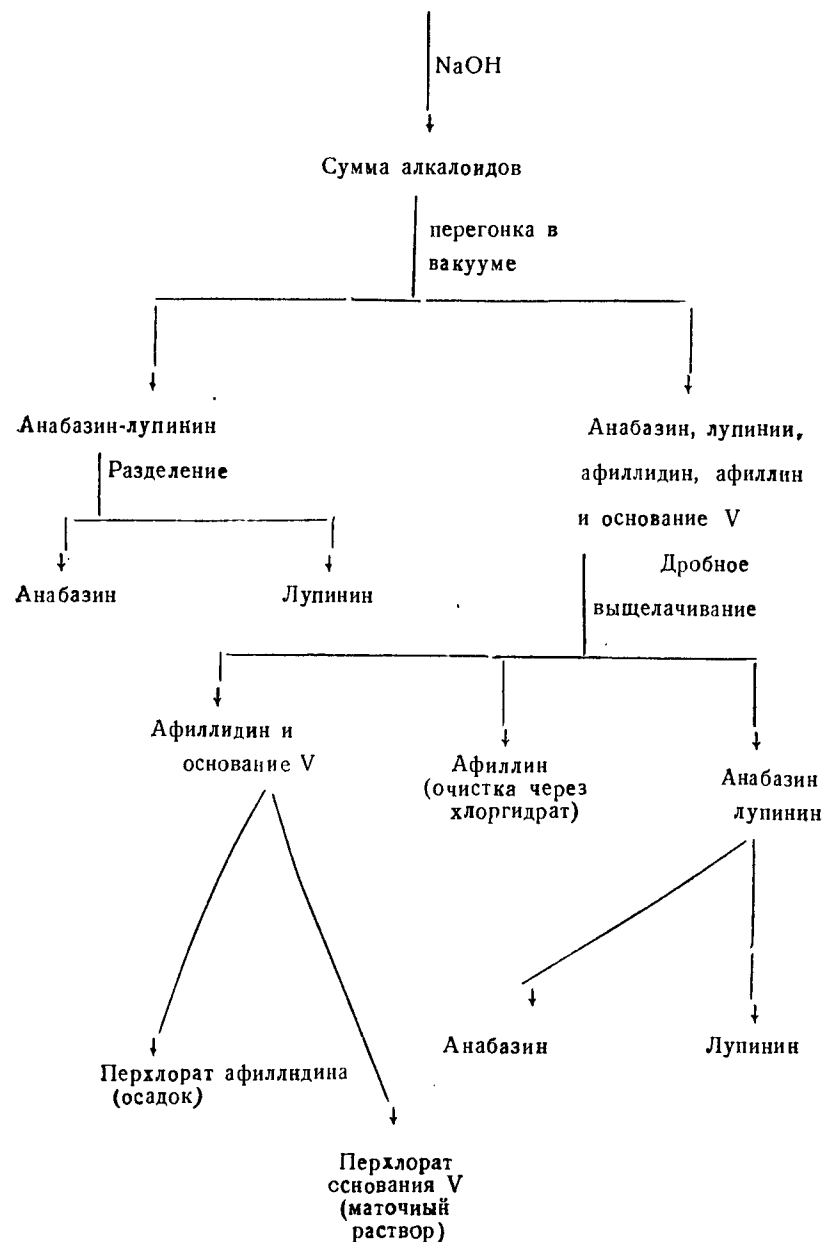


Выход перекристаллизованной соли из смеси анабазина и лупинина—около 90%, а анабазина из этих солей—92%, что по отношению к исходной смеси составляет около 70%. Выход лупинина по отношению к исходной смеси—около 12%.

Разделение высококипящей фракции суммы алкалоидов было выполнено Ореховым и Меньшиковым<sup>39</sup>. Из этой смеси дробным выщелачиванием солянокислого раствора выделены афиллидин, афиллин и небольшое количество основания № 5. При таком разделении были получены в первых фракциях афиллидин с примесью основания V, афиллин (в средних фракциях) и из остатка и маточников—дополнительное количество смеси анабазин-лупинин. Афиллидин очищался получением трудно растворимой в воде соли перхлората.

В заключение приводим схему разделения смеси алкалоидов *A. aphylla*:

# Разделение смеси алкалоидов *A. aphylla* анабазин-сульфат



# О НЕКОТОРЫХ ВОПРОСАХ ДИНАМИКИ НАКОПЛЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ В *A. aphylla*

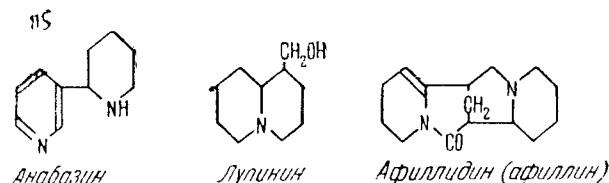
Вопрос о механизме образования алкалоидов в растительном организме и о роли их в жизнедеятельности растений до настоящего времени полностью не разрешен.

За последние годы появилось значительное число работ, посвященных выяснению механизма образования алкалоидов в растениях. Многие исследователи считают, что алкалоиды образуются из аминокислот, т. е. являются продуктами распада белков.

В ряде обзорных работ<sup>40</sup> приводится множество схем синтеза алкалоидов из аминокислот в растениях. В частности, при разборе вопроса об образовании никотина и анабазина допускается, что пирролидиновое кольцо никотина образуется из частично видоизмененного орнитина, а пиперидиновое ядро анабазина—соответственно из лизина. Допускается также образование большой группы алкалоидов лупина из лизина. Другие исследователи<sup>41</sup> приводят, например, схему синтеза никотина из пролина и никотиновой кислоты.

Необходимо отметить, что такие схемы для анабазина и лупинина являются вполне вероятными, но пока еще не получили экспериментального подтверждения.

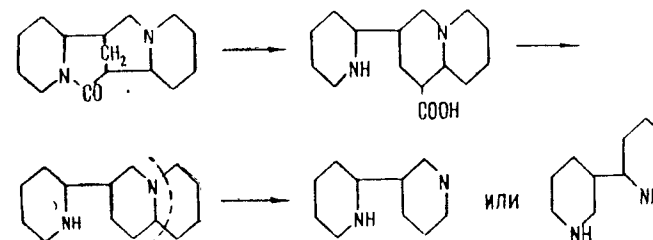
Алкалоиды *A. aphylla*, как видно из их структурных формул, совершенно отличны друг от друга и относятся к различным классам:



Проводившиеся некоторыми авторами и нами исследования алкалоидоносных растений, и в частности *A. aphylla*, в различные фазы вегетации показали, что количество и соотношение отдельных алкалоидов в растении не являются постоянными.

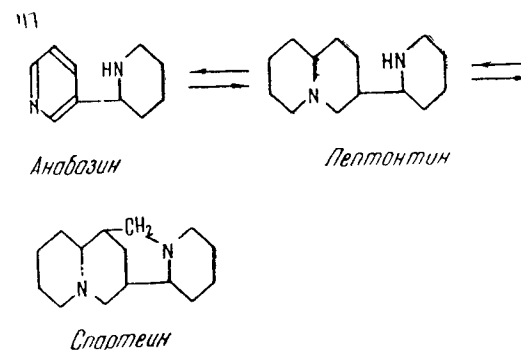
Повидимому, в *A. aphylla* происходит взаимный переход алкалоидов. Если допустить возникновение промежуточных продуктов между анабазином и афиллидином, то можно представить возникновение двух структурных типов—пахикарпины и  $\alpha$ ,  $\beta$ -дипиперидила.

Подтверждением этого факта, как удалось показать нам за последние годы, служит то обстоятельство, что разные партии анабазин-сульфата содержат различные количества отдельных алкалоидов. Так, например, содержание высококипящей фракции в смеси сырых алкалоидов (афиллин и афиллидин) меняется в значительных пределах. Что касается



лупинина, его содержание колеблется в различных партиях от 5 до 20%. Следовательно, в результате каких-то фактов количественное соотношение алкалоидов в *A. aphylla* меняется.

Коновалова, Дискина и Рабинович<sup>42</sup> в результате кропотливого изучения среднеазиатского ботанического вида *Piptanthus nanus* выделили, наряду с 1-спартеином, два новых кристаллических основания состава  $C_{14}H_{24}N_2$ , названных пептантин и пептамином. Авторам удалось установить строение пептантина и показать, что этот алкалоид является промежуточным веществом между анабазином и спартеином



Тщательное исследование растений по периодам вегетации и по отдельным органам имеет значительный интерес.

Оно позволяет проследить динамику изменения веществ в растении и выявить промежуточные продукты в синтезе алкалоидов.

Юнусов<sup>43</sup> приводит данные о количественном и качественном изменении алкалоидов в зависимости от условий произрастания. Автор утверждает, что алкалоидность растения изменяется быстрее, чем морфологические признаки. Исходя из этого можно ожидать, что один и тот же вид в разных экологических условиях может содержать различные алкалоиды. Например, количество никотина в одном и том же сорте табака сильно колеблется в зависимости от места его произрастания<sup>44</sup>. В некоторых случаях наблюдается исчезновение алкалоидов и превращение растения в безалкалоидное. Подобные факты встречаются у табаков и лупина.

Вопросом динамики накопления и изменения химического состава *A. aphylla*, особенно алкалоидов, много занимался Клышев<sup>45</sup>, исследовавший заросли растения в Кызыл-Ординской, Южно-Казахстанской и Джамбульской областях Казахской ССР. Наряду с биохимическим исследованием *A. aphylla* удалось показать, что количественное содержание алкалоидов сильно колеблется и зависит, в частности, от почвенно-климатических условий.

Неодинаковое качество поступающего на переработку сырья *A. aphylla*, собранного в различных районах Казахстана, отмечается также в работе других исследователей<sup>46</sup>.

Садыков и Отрощенко<sup>47</sup> подробно изучали динамику накопления и изменения химического состава алкалоидов в образцах *A. aphylla* ульдука\*, заготовленных экспедицией АН Туркменской ССР в районе Куны-Ургенча под руководством академика Академии Наук Туркменской ССР проф. Минервина.

Первые данные относительно содержания алкалоидов в ульдуке мы находим в работе Шалыта и Соколова<sup>48</sup>, изучивших в 1942 г. ульдрук и показавших его ценность, особенно по высокому содержанию анабазина (от 2,22 до 4,62%).

Далее Шалыт<sup>49</sup> для сравнения приводит данные о содержании алкалоидов в *A. aphylla*, произрастающем в других республиках, например, в Азербайджане—1,8—6,2%; в Узбекистане—2,0—5,0%; в Казахстане—2,3—4,3% (в том числе анабазина 1,5—2,4%). Стандарт ГОСТ 2566—44 на сырье *A. aphylla* предусматривает содержание в нем 1,2% анабазина.

\* *A. aphylla* в Туркмении называется ульдрук.

Полученные нами результаты, а также данные, приведенные в работе Шалыта и Соколова, показывают, что среднее содержание алкалоидов в ульдуке (сбора 1948 г.) равно 3,5%, в том числе анабазина 2,4%. Мы подвергали исследованию образцы различного возраста, собранные с различных почв и разных органов растения на протяжении всего вегетационного периода.

Удалось установить (изучением около 100 образцов), что количество алкалоидов (в том числе анабазина) в течение вегетации уменьшается независимо от того, на какой почве произрастает растение, но в среднем за вегетационный период  $\frac{2}{3}$  исследованных образцов содержали от 2 до 5% алкалоидов.

Данные содержания алкалоидов в растении в зависимости от типа почв и периода вегетации приведены на рис. 10.

Как видно из кривых рис. 10, содержание алкалоидов в течение вегетационного периода падает постепенно (наклонная кривая). Образцы, собранные со слабозасоленных почв, дают кривую, имевшую два максимума: в начале вегетации и в начале цветения. Такой же характер кривых для образцов с незасоленных почв и с незасоленных сухих почв. Образцы с незасоленных почв, промываемых сбросными водами, дали кривую, показывающую заметное падение содержания алкалоидов в начале цветения растения.

Таким образом, наши данные отличаются от результатов Клышева<sup>45</sup>, полученных им при исследовании образцов *A. aphylla*, собранных в Казахстане. По Клышеву, наибольшее содержание алкалоидов приходится на период интенсивного роста до бутонизации и в период завязывания и созревания плодов. В нашем случае второй период (по Клышеву) совпадает с началом цветения (по данным Шалыта<sup>49</sup>, содержание алкалоидов в ульдуке в момент цветения также значительно увеличивается).

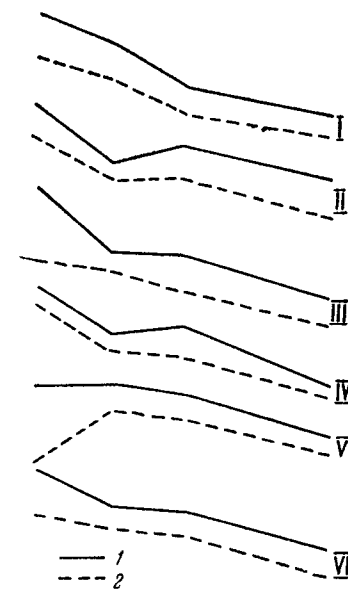


Рис. 10 Динамика накопления алкалоидов в анабазисе, произрастающем на почвах различных типов: I—солончак; II—слабозасоленные; III—незасоленные; IV—незасоленные сухие; V—незасоленные увлажненные (1—сумма алкалоидов, 2—анабазин).

По наблюдениям Мелькумяна и Ханларовой<sup>50</sup>, в *A. aphylla*, произрастающем в Азербайджане, наибольшее содержание алкалоидов отмечается в начале вегетации; затем идет постепенное снижение в начале цветения и плодоношения.

В результате своих исследований многочисленные авторы пришли к единому мнению, что количество алкалоидов в зеленых веточках *A. aphylla* всегда больше, чем в других органах растения. Однако необходимо вести заготовку сырья в тот период, когда относительное количество зеленых побегов будет наибольшим. Обычно исходя из этого положения устанавливают различные сроки заготовки сырья для отдельных районов.

При определении качества сырья очень важно выяснить содержание в нем анабазина, так как по нему определяется качество анабазин-сульфата как инсектисид. Поэтому интересно было бы проследить ход изменения содержания анабазина по периодам вегетации.

Исходя из полученных данных нам удалось установить, что анабазин в растении остается главным (по относительному содержанию) алкалоидом на протяжении всего вегетационного периода: 69,0% (от суммы алкалоидов) в образцах, собранных до бутонизации, и 63,4%—в начале плодоношения.

Известно, что алкалоиды в различных органах растения, как правило, распределены неравномерно. Массажетов<sup>51</sup> считает, что чем меньше веточки и чем они ближе к окончанию растения, тем богаче алкалоидами, и, наоборот, чем грубее веточки, тем они меньше содержат алкалоидов. Это правило считается постоянным для каждого отдельного куста. На образцах ульдука мы подтвердили данное правило, показав, что мелкие веточки содержат наибольшие количества алкалоидов (3, 56%), тогда как осевые стебли имеют лишь следы алкалоидов.

Не менее интересно выяснить, в течение скольких лет можно использовать *A. aphylla* как промышленное сырье.

Известно<sup>52</sup>, что высокая продуктивность *A. aphylla* как алкалоидоносного сырья сохраняется на протяжении 12—14 лет. Такое заключение было сделано на основании изучения отдельных кустов растения в течение ряда лет.

Нам также удалось показать, что кусты старше 15-летнего возраста содержат меньше алкалоидов, чем более молодые (рис. 11).

Как видно из рис. 11, содержание суммы алкалоидов (и анабазина) у кустов 10—12-летнего возраста более резко уменьшается к концу вегетации. Кривая для кустов 15-летнего возраста имеет два максимума: в начале вегетации и

в начале цветения; затем содержание алкалоидов падает. Различие в характере кривых для разного возраста *A. aphylla*, по всей вероятности, связано с различным протеканием в них биохимических процессов. Необходимо подтвердить это изучением ульдука в последующих вегетационных периодах.

Одним из приемов, повышающих алкалоидоносность *A. aphylla*, является подрубка старых кустов<sup>53</sup>. Такое мероприятие увеличивает урожайность в среднем в четыре раза и, кроме того, повышает содержание алкалоидов в растении.

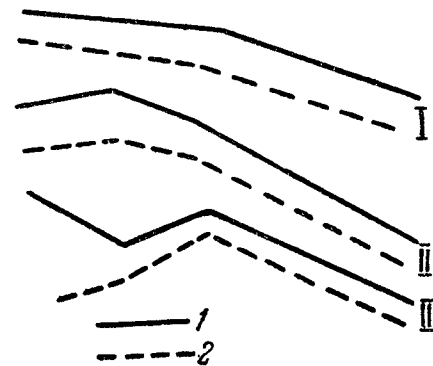


Рис. 11. Динамика накопления алкалоидов в кустах анабазиса разного возраста:

I—кусты до 7 лет; II—кусты 10—12 лет; III—кусты старше 15 лет (1—сумма алкалоидов, 2—анабазин).

При этом в верхней части оставшихся в земле корней из придаточных почек развивается молодая корневая поросль. Такое благотворное влияние на содержание алкалоидов оказывает скашивание кустов у некоторых других алкалоидоносных растений. В частности, было замечено, что скашивание надземных частей чайных кустов повышает содержание в чае танина и кофеина<sup>45</sup>.

Данные, полученные нами при изучении кустов ульдука, подрубленных в разные времена года (так называемое отавное отрастание), подтверждают эффективность такого приема. В этих кустах обнаружено более высокое содержание алкалоидов, нежели в неподрубленных кустах (рис. 12).

Кривые динамики накопления алкалоидов в отавном отрастании имеют другой характер, чем для неподрубленных кустов (см. рис. 7).

В начале вегетационного периода в растениях установлено высокое содержание суммы алкалоидов, но относитель-

тельно малое количество анабазина. К началу цветения количественная разница между суммой алкалоидов и анабазином значительно уменьшается. В этот момент в летней и осенней отаве имеется наибольшее количество анабазина. В зимней отаве количество анабазина от начала вегетации до цветения изменяется незначительно. В период цветения и начала созревания плодов содержание анабазина заметно уменьшается. Для ранневесенней отавы количественные изменения суммы алкалоидов и анабазина выражаются наклонной кривой.

По утверждению ряда авторов<sup>45,52</sup>, подрубка многолетних кустов *A. aphylla* омолаживает растение. Оно развивается

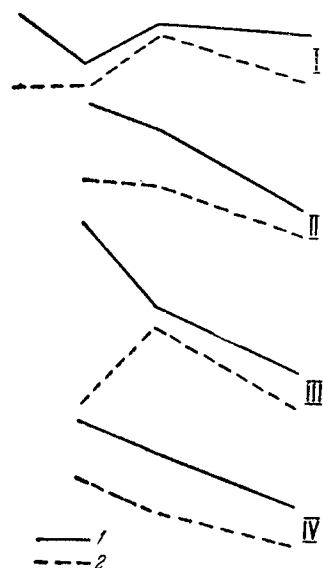


Рис. 12. Динамика накопления алкалоидов в отавном отрастании:

I—осень 1947 г.; II—зима 1947 г.; III—лето 1948 г.; IV—весна 1948 г.; (1—сумма алкалоидов, 2—анабазин).

бурно и даёт большой раскидистый куст; урожай зеленой массы с этих кустов значительно выше, чем с неподрубленных. В зеленых побегах таких кустов алкалоиды образуются, повидимому, более интенсивно вследствие облегченного притока стимуляторов из корневой системы. На стимулирующую роль подрубания кустов в образовании алкалоидов *A. aphylla* указывают в своей работе Ильин и Ярмоленко<sup>55</sup>.

Таким образом, подрубка кустов, по всей вероятности, имеет непосредственное отношение к биохимическим процессам, протекающим в растении.

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод, что заросли ульдука в Туркменской ССР отличаются высоким содержанием алкалоидов, в том числе анабазина, и могут быть использованы как

сырье для производства анабазин-сульфата.

Садыковым, Отрощенко и Касымовым<sup>54</sup> изучен также качественный состав 9 образцов ульдука, собранных на различных почвах в колхозах Куна-Ургенчского района. Удалось установить наличие в этих образцах, кроме анабазина, также лупинина и афиллидина. Афиллин и основание V не

были найдены. Однако не следует думать, что в ульдуке вообще нет афиллина и основания V. Возможно, в другие периоды вегетации они имеются в растении, так как нами наблюдались случаи отсутствия этих алкалоидов и в итсигеке. Для окончательного вывода необходимо изучение растений в течение всего вегетационного периода.

Как уже указывалось в главе II, сырьевые ресурсы производства анабазин-сульфата могут быть увеличены за счет освоения новых зарослей *A. aphylla*, введения его в культуру и нахождения новых анабазинсодержащих растений.

В связи с последним вопросом необходимо остановиться на методах гибридизации, давших ценные практические результаты в выведении ряда технических сельскохозяйственных культур.

Кроме того, изучение биогенезиса алкалоидов является частью большой проблемы исследования динамики образования, изменения и роли алкалоидов в растениях, а вместе с тем и изучения биохимических процессов, протекающих в растениях<sup>56</sup>.

Вопросом изменения природы алкалоидов путем скрещивания в нашей стране широко занимался академик Шмук и его сотрудники.

Было замечено<sup>56</sup>, что при прививке черенка табака (содержащего никотин) на подвое *N. glauca* (содержащего анабазин) в растении был обнаружен только анабазин.

В дальнейшем были проведены прививки *N. tabacum* и *N. rustica* на *N. glauca*. В результате удалось также констатировать исчезновение главного алкалоида табака—никотина и увеличение общего количества анабазина. Отсюда был сделан вывод, что в отсутствие корневой системы табаки перестают синтезировать никотин<sup>57</sup>.

При прививке же *N. glauca* на *N. tabacum* подвой содержал никотин и анабазин, причем в привое увеличилось количество анабазина<sup>58</sup>. Такое же явление наблюдалось при прививке *N. glauca* на томат. Количество анабазина в привое увеличилось до 2—3,4%.

Чтобы выяснить поведение анабазина в привитых растениях, проводились скрещивания амфидиплоида *N. rustica*, *N. glauca* с *N. glauca* и томатом<sup>55</sup>.

Прививки были сделаны следующим образом:

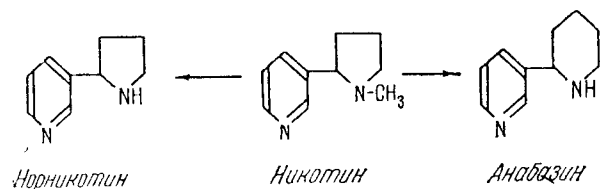
- 1) амфидиплоид на *N. glauca*, *N. rustica* и томате
- 2) *N. glauca*, *N. rustica* и томат на амфидиплоиде.

При этом в растениях махорки и томата на амфидиплоиде найдены анабазин и никотин. Наличие никотина в данном случае можно объяснить корневой системой амфидиплоида.



В растениях амфидиплоида, привитых на махорке, обнаружены анабазин, никотин и норникотин. Вероятно, образование норникотина обязано корневой системе подвоя, которая служит источником никотина. Повидимому, никотин, поступив из корней в листья, подвергается деметилированию и превращается в норникотин.

Таким образом, работы по гибридизации показывают возможность взаимного перехода алкалоидов в растениях.



Шмук с сотрудниками<sup>59</sup> подтвердили эту возможность опытным путем: при введении никотина в листья *N. glauca* было замечено, что по истечении очень короткого времени количество никотина в листьях резко уменьшалось. Ясно, что введенный в листья никотин превратился, под влиянием соответствующих биокатализаторов, в норникотин или анабазин. Однако необходимо заметить, что переход никотина в анабазин или обратно в лабораторных условиях пока не осуществлен.

Метод вегетативных прививок растений рода *Nicotiana* показывает, что никотин может синтезироваться только при наличии корня и стебля никотинсодержащих растений<sup>57</sup>. Такое же явление наблюдалось для алкалоида атропина, который образуется при прививках только на корне атропинсодержащего растения<sup>60</sup>.

Было бы неправильно приписывать исключительную роль в синтезе алкалоидов корневой системе. Опыты по гибридизации указывают на возможность синтеза алкалоида в листьях, независимо от подвоя. Такие факты наблюдались для анабазина<sup>57,58</sup> и для глюкоалкалоидов пасленовых—соланина и демисина<sup>61</sup>. При этом под влиянием подвоя повышается содержание алкалоидов в листьях привоя.

Подтверждением сказанного являются опыты Клышева по подрезанию подземной части *A. aphylla* на определенную глубину. Мы провели химическое изучение представленного после такой операции растительного материала и

становили значительное увеличение содержания высококипящих алкалоидов (афиллидин, афиллин) по сравнению с контрольным растением.

Таким образом, проведенные работы показали, что в образовании даже таких близких по строению алкалоидов, как никотин и анабазин, принимают участие разные органы растений. Это соответствует установившемуся в настоящее время мнению, что алкалоиды являются сложными органическими веществами с весьма разнообразной структурой; они, вероятно, не могут иметь только один источник и путь синтеза. Роль их в растениях также, видимо, разнообразна.

Изучение биогенезиса алкалоидов находится в настоящее время в начальной стадии развития. Работы в этой области, главным образом Шмука и его сотрудников, позволили прийти к выводу, что взаимодействие привитых растений (привоя и подвоя) в большинстве случаев глубоко изменяет их химический состав и происходящие в них биохимические процессы. Это может привести к созданию новых форм, которые не повторяют свойств родителей и значительно от них отличаются.

В результате гибридизации вполне возможно возникновение формы с повышенным содержанием тех или иных веществ<sup>60,62</sup>. Так, например, трансплантацией получены гибриды содержащие в качестве главного алкалоида норникотин, который в родительских формах имелся в весьма незначительных количествах<sup>58</sup>.

Прививки уже в настоящее время позволили получить безникотиновые табаки, сладкие формы люпина, новые никотиновые и атропинсодержащие растения.

Наряду с этим они могут дать ответ на ряд вопросов, связанных с жизнедеятельностью растительных организмов, и позволят более глубоко разобраться в биохимических процессах, протекающих в растениях.

#### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ IV

1. А. Л. Ефимов, Хим. метод борьбы с вредителями и болезнями с.-х. растений, Сельхозизд, М., 1949, стр. 161.
2. В. И. Орлов, др., ОСТ НКТП 6691/361.  
И. Цитович, Анализ инсектицидов и фунгицидов, Госхимиздат, М.—Л., 1952, стр. 107.
3. А. Г. Соколов, В. Трупп, Инсектофунгициды, 2. вып. 135, 25 (1939).
4. А. Г. Соколов, З. Демонтерик, Инсектофунгициды, 2. вып. 135, 37 (1939).
5. А. Г. Соколов, ЖХ Пр., 22, 15 (1941).
6. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова, ЖПХ, 22, 995, (1949).

7. В. А. Шевелев, А. И. Баньковский, Б. К. Ростоцкий, Мед. Пр., № 3, 20 (1951).
8. Анабазин, Краткие итоги научно-исслед. работ ВИЗР за 1933 год, под ред. Богданова-Каткова, Л., 1935.
9. И. Воскресенский, Л. Яисон, Защита растений, сб. 5, 107 (1935).
10. С. С. Станков, Дикораст. полезные растения СССР, стр. 129, Сов. наука, М., 1951.
11. Культура лекарств растений, под ред. Сараева, Медгиз, 1952, стр. 56.
12. E. Gregar, Calif. citograph., 29, 30, (1943); J. Econ. Entomol. 36, 805 (1943).
13. E. Siegler a. C. Browen, J. Econ. Entomol., 40, 576 (1947); 42, 714 (1949).
14. С. А. Журавская, Сб. материалов республ. совещания по защите растений, Изд. АН УзССР, 1952, стр. 29.
15. Инструкция по борьбе с вредителями и сорняками культур хлопково-травопольного севооборота в УзССР на 1951 г., Изд. АН УзССР, 1951.
16. А. Волков, Б. Герасимов, др., Пособие по борьбе с вредителями и болезнями с.х. культур, Сельхозгиз, М., 1951, стр. 230.
17. М. Зубов, А. Василевский, Овощеводство, № 5, 31 (1940).
18. Е. А. Погодина, А. Г. Соколов, Мед. паразитология и паразитарные болезни, 9, 109 (1940).
19. В. А. Набоков, Мед. паразитология и паразитарные болезни, 13, 42 (1944).
20. В. Е. Шишков, Сов. ветеринария, № 7, 61 (1934).
21. В. М. Пивоваров, Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, № 4, 130 (1940).
22. М. М. Ильинская, ДАН СССР, 51, 555 (1946).
23. Л. А. Комиссаров, Докл. на Всесоюз. совещ. по ростовым веществам 1948 г.
24. Н. С. Железнякова, Гигиена и санитария, № 6, 20 (1945).
25. И. А. Баршников, Физiol. журн. СССР, 20, 79 (1936).
26. А. П. Орехов, Compt. Rend., 189, 945 (1929).
27. А. П. Орехов, Г. П. Меньшиков, Бюлл. НИХФИ, № 1 (1931).
28. M. Zerbey, M. Crinick, M. Willard, Microchem. 21, 171 (1937).
29. С. А. Забоев, ЖОХ, 18, 194 (1948).
30. А. Г. Соколов, Инсектофунгисиды, 2, вып. 135, 46 (1939), ХФПр. № 3, 162 (1933).
31. M. Earnstein, Arch. Pharm., 269, 627 (1931).
32. А. С. Садыков, Г. В. Лазурьевский, ЖОХ, 13, 319 (1943).
33. А. С. Садыков, Н. С. Спасокукоцкий, ЖОХ, 13, 830 (1943).
34. А. И. Шатенштейн, ЖФХ, 15, 216 (1941).
35. В. А. Плесков, ЖФХ, 12, 255 (1938).
36. А. С. Садыков, О. С. Отрошенко, ДАН УзССР, № 10, 22 (1949).
37. В. В. Удовенко, Л. А. Введенская, ЖОХ, 19, 965 (1949).
38. В. В. Удовенко, О. И. Гранитова, Л. А. Введенская, Сб. ЖОХ, 2, 1124 (1953).
39. А. П. Орехов, Г. П. Меньшиков, Ber. 65, 234 (1932).
40. K. Schöb, Успехи химии 9, 1015 (1940).
41. E. Winterstein, G. Trier. Die Alkaloide. 1951, стр. 346; The Alkaloids, Edited by R. Manske a. H. Holms, стр. 56 (1950).
42. Р. А. Коновалова, Б. С. Дискина, М. С. Рабинович, ЖОХ, 21, 773 (1951).
43. С. Ю. Юнусов, Изв. АН УзССР, № 4, 11 (1948).
44. А. А. Шмук, Химия табака и махорки, Пищепромиздат, М., 1938.
45. Л. К. Клышев, Изв. АН Каз. ССР, 39, (2), 60 (1947).
46. Б. К. Ростоцкий, А. И. Баньковский, Тр. ВИЛАР, вып. 11, стр. 70, Медгиз, 1950.
47. А. С. Садыков, О. С. Отрошенко, Изв. АН УзССР, № 2, 37 (1952).
48. И. С. Шалыт, Н. М. Соколов, Тр. Туркм. филиала АН СССР, 5, 164 (1944).
49. И. С. Шалыт, Дикораст. полезные раст. Туркм. ССР, Изд. Моск. об-ва испыт. природы, М., 1951, стр. 32.
50. Г. Б. Мелькумян, А. Г. Ханларова, Изв. АН Азерб. ССР, 8 (1948).
51. П. С. Массажетов, Тр. ВИЛАР, вып. 10, 257, Медгиз, 1950.
52. П. С. Массажетов, Тр. ВИЛАР, вып. 10, 269, Медгиз, 1950.
53. М. М. Ильин, Ярмоленко, Тр. Туркм. республ. опыти. станции по животноводству, Ашхабад, 1940.
54. А. С. Садыков, О. С. Отрошенко, Т. К. Касымов, ДАН УзССР, № 2, 25 (1954).
55. Г. С. Ильин, Биохимия, 13, 193 (1948).
56. Г. А. Евтушенко, Табак, № 6, 36 (1940).
57. А. А. Шмук, А. А. Смирнов, Г. С. Ильин, ДАН СССР, 32, 368 (1941).
58. А. А. Шмук, Природа, № 1, 79 (1940).
59. А. А. Шмук, Иссл. по бнol. и агроном. химии, 2, Пищепромиздат, М., 1951.
60. R. Hieks, R. Dowson, Plata, 33, 185 (1942); Amer. J. of Botany 29, 66, 813 (1942).
61. С. М. Прокошев, Е. И. Петрович, Г. С. Ильин, В. З. Баранова, ДАН СССР, 83, 881 (1952).
62. Н. М. Сисакян, Биохимия обмена веществ, Изд. АН СССР, М., 1954.

## Глава V

### АЛКАЛОИДЫ—СПУТНИКИ АНАБАЗИНА

Обычно в растениях содержатся несколько алкалоидов, часто близких по своему химическому строению.

В составе такой группы алкалоидов один в количественном отношении преобладает и носит название главного алкалоида; остальные получили название сопутствующих алкалоидов.

Анабазин является главным алкалоидом *A. aphylla*.

Кроме анабазина, в растении, как было указано в (см. главу II), содержатся лупинин, афиллин, афиллид и основание V.

Сопутствующие анабазину алкалоиды впервые были выделены и изучены Ореховым и Меньшиковым<sup>1</sup>. По данным этих авторов, в 100 г смеси алкалоидов, выделенных из растения, содержится:

анабазина	(C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> )	—75—80 г,
лупинина	(C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO)	—20—23 г,
афиллина	(C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O)	—4,1 г,
афиллидина	(C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O)	—1,2 г,
основания V	(C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> (N <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> )	—0,02 г.

#### ЛУПИНИН (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO)

Вторым по содержанию в группе алкалоидов *A. aphylla* является лупинин, найденный ранее другими исследователями в некоторых видах *Lupinus* (сем. *Leguminosae*). Это относительно редкий случай нахождения одного и того же алкалоида в растениях, принадлежащих к различным семействам.

Лупинин впервые обнаружил в 1835 г. Кассола<sup>2</sup> в семенах *Lupinus luteus* L. Однако в чистом виде он выделен сначала Зивертом в 1865 г., а затем Баумертом<sup>3</sup> в 1881 г. Установлением эмпирического состава и исследованием природы лупинина занимались многие исследователи.

Шмидт и Герхард<sup>4</sup>, изучив различные виды *Lupinus*, установили, что *L. luteus* содержит 0,44% алкалоидов, *L. angustifolius*—0,72% и *L. albus*—1,11%.

Из перечисленных растений *L. luteus* было подвергнуто детальному исследованию, и авторам удалось выделить и охарактеризовать два алкалоида: лупинин и лупинидин.

Правильный эмпирический состав лупинина—C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO—был определен Вильштеттером и Фурно<sup>5</sup>.

В дальнейшем<sup>6</sup> удалось показать, что в *L. luteus* и *L. niger* наряду с лупинином содержится также 1-спартеин (C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>).

По изучению лупиновых алкалоидов провели большую работу Каррер с сотрудниками<sup>7</sup>.

Лупинин кристаллизуется из петролейного эфира в виде ромбиков с т. пл. 68—69°. Т. кип. 269—270°. Вращает влево —[α]<sub>D</sub> = —19°. Является довольно сильным основанием; вытесняет аммиак из его солей. Легко растворим в воде и в обычных органических растворителях. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей и производных, например, хлоргидрат—призмы с т. пл. 212—214°, [α]<sub>D</sub> = —14°; хлороаурат—иглы с т. пл. 196—197°; хлорплатинат—желтые кристаллы с т. пл. 163—164°; бензоат—тонкие иглы с т. пл. 49—50° и фенилкарбимид с т. пл. 94—95°.

Кислород в лупинине находится в виде первичной спиртовой группы. Наличие гидроксильной группы доказывается получением бензоильного производного и фенилкарбимидного соединения.

Азот лупинина является третичным; образует кристаллический подметилат. Основание устойчиво по отношению к марганцевокислороду калия в сернокислом растворе.

Лупинин легко окисляется хромовой кислотой в сернокислом растворе, давая при этом одноосновную—лупининовую кислоту (C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>), представляющую собой длинные иглы с т. пл. 255° (с разложением).

Лупининовая кислота, как и сам лупинин, не изменяется от действия марганцевокислого калия, что указывает на ее насыщенный характер. Дает хлоргидрат с темп. пл. 275° и метиловый эфир с т. кип. 131° (15 мм) или 120—122° (10 мм).

Метиловый эфир лупининовой кислоты, полученный различными авторами, имел вращение от [α]<sub>D</sub> = —19,4° до [α]<sub>D</sub> = +5,8°.

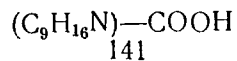
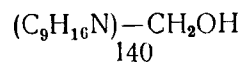
1-метиловый эфир образует смолообразный пикрат с [α]<sub>D</sub> = —41,8°. Нагревание эфира с соляной кислотой приводит к образованию хлоргидрата лупининовой кислоты с т. пл. 275° и [α]<sub>D</sub> = —13,1°. Этот эфир оказался тождественным с

эфиром, полученным Вильштеттером и Фурно<sup>5</sup> из лупининовой кислоты и метилового спирта.

Правовращающий изомер метилового эфира лупининовой кислоты при обработке соляной кислотой дает хлоргидрат лупининовой кислоты в виде аморфного порошка. В дальнейшем было изучено превращение изомеров эфиров лупининовой кислоты. При действии метилата натрия на l-метилловый эфир лупининовой кислоты последний превращается в d-эфир. Пятихлористый фосфор в хлористом бензоиле с l-лупининовой кислотой образует хлорангидрид лупининовой кислоты, который с метиловым спиртом дает d-эфир, а с аммиаком d-epi-амид кислоты с т. пл. 228° и с т. кип. 250° (11 мм).

Проведенные работы показали, что в лупининовой кислоте существует два центра асимметрии: из них один находится в группе  $\text{>CH-COOH}$  (полученной в лаборатории) и второй — в виде d-epi-производного, в котором этот атом образует асимметрию группы.

При перегонке лупининовой кислоты над известью происходит отщепление углекислого газа с образованием соединения состава  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$ , названное норлупинаном. Отсюда формулы лупинина (140) и лупининовой кислоты (141) можно представить в следующем виде:



Взаимодействие водоотнимающих веществ с лупинином приводит к отщеплению молекулы воды с образованием ангидролупинина состава  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}$ . Ангидролупинин представляет собой бесцветное масло с т. кип. 216—217° (726 мм). Дает пикрат с т. пл. 94°; хлороаурат с т. пл. 140—141°; хлорплатинат с т. пл. 216° и иодметилат с т. пл. 180°. Оптически не активен,  $[\alpha]_D = 0^\circ$ .

Клемо и Рапер<sup>8</sup> получили оптически активный  $\psi$ -ангидролупинин из хлорметилата лупинина действием на него окисью серебра. Полученное соединение имело т. кип. 63° (0,5 мм),  $[\alpha]_D = -35,3^\circ$  (в ацетоне); пикрат с т. пл. 154°; хлорплатинат с т. пл. 210°.

Каррер и Фогт<sup>9</sup> также получили ангидролупинин с т. кип. 86—88° (15 мм);  $[\alpha]_D = -49,8^\circ$ .

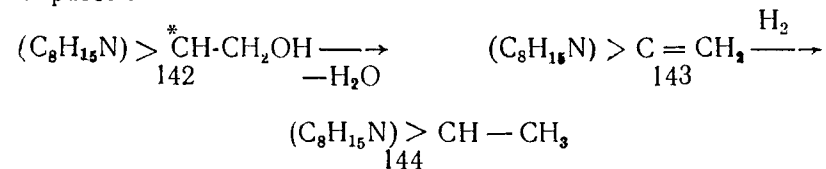
Как видно из приведенных данных, ангидролупинин, полученный различными авторами, отличается по углу вращения и некоторыми константами самого основания и солей. Причина образования ангидролупинина с различными углами

вращения и физическими свойствами до настоящего времени остается не выясненной.

Ненасыщенный характер ангидролупинина легко был доказан пробой Байера (обесцвечивание раствора марганцевокислого калия в сернокислом растворе).

При гидрировании ангидролупинина образуется смесь лупианов состава  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}$ . Смесь была разделена; для этого была использована различная растворимость пикратов в метиловом спирте. Получены  $\alpha$ -лупинан, дающий пикрат с т. пл. 187° и  $\beta$ -лупинан-пикрат с т. пл. 163°.

Вышеописанные превращения лупинина (142) в ангидролупинин (143) и лупинан (144) можно изобразить следующим образом:



Образование лупианов сопровождается исчезновением оптической активности; поэтому наличие двух изомеров лупинина можно объяснить существованием асимметрического центра в ядре  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ .

Строение лупинина было установлено на основании изучения продуктов гофманского распада. В этой связи необходимо отметить значительное число работ, выполненных Вильштеттером с сотрудниками и особенно успешно Каррером и его сотрудниками.

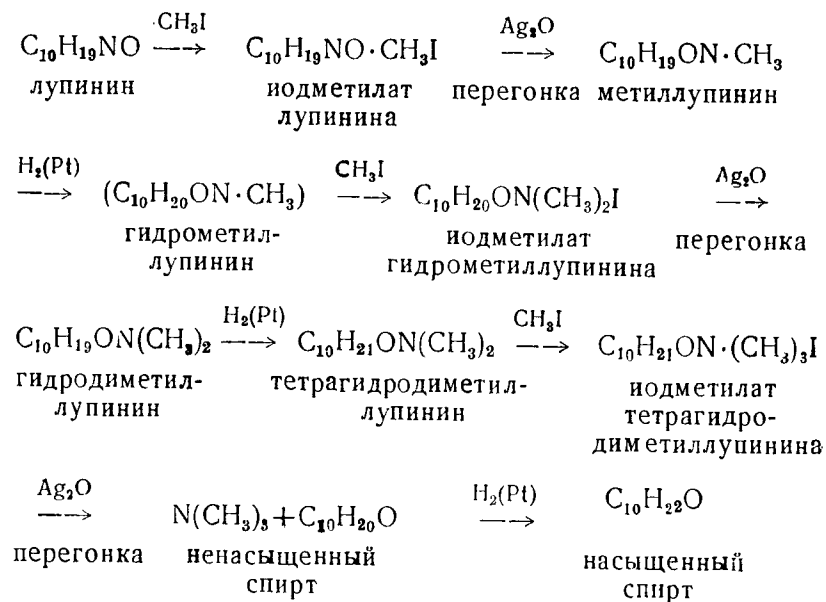
Лупинин не содержит метилимидной группы и реагирует как третичное основание. Его иодметилат дает, после обработки  $\text{Ag}(\text{OH})$  и перегонки, соответствующее дес-основание. Отщепление азота (в виде триметиламина) происходит после трехкратного действия иодистого метила. Этим доказывается, что азот лупинина связан бициклически, т. е. стоит в узловой точке двух конденсированных ядер:



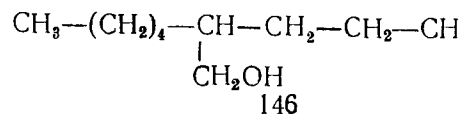
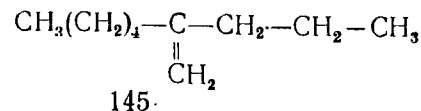
Гофманский распад с лупинином протекает вполне нормально. После третьей стадии азот отщепляется в виде

триметиламина, и образуется ненасыщенный спирт состава  $C_{10}H_{18}O$ . Если же гидрировать продукт, полученный после каждой стадии расщепления, то в качестве конечного продукта получается насыщенный спирт состава  $C_{10}H_{22}O$ .

Ход распада можно изобразить следующим образом:



Отнятием от насыщенного спирта молекулы воды был получен ненасыщенный углеводород состава  $C_{10}H_{20}$ , который при окислении озоном дал формальдегид и кетон  $C_9H_{18}O$ . Последний был отождествлен с синтезированным Каррером и др. н-пропил-н-амилкетон  $CH_3-CH_2-CH_2-CO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ . Отсюда следует, что углеводород, из которого был получен этот кетон, имеет строение, указанное в формуле (145), а соответствующий ему первичный спирт—в формуле (146):

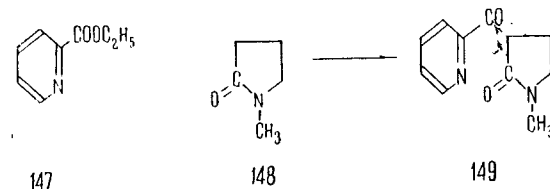


Для того чтобы перейти к лупинину, необходимо в (146) ввести атом азота:

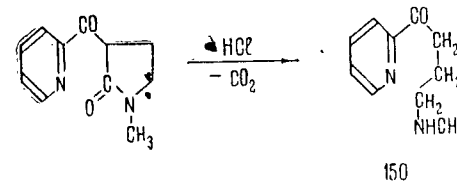


Окончательное доказательство правильности структурной формулы лупинина было подтверждено многочисленными синтезами различных изомеров лупинина и его производных (норлупинана, лупинана, галоидлупинана и др.).

**Синтез норлупинана<sup>10</sup>.** Кетонолактам (149), образованный при конденсации этилового эфира пикотиновой кислоты (147) с N-метил-α-пирролидоном (148).



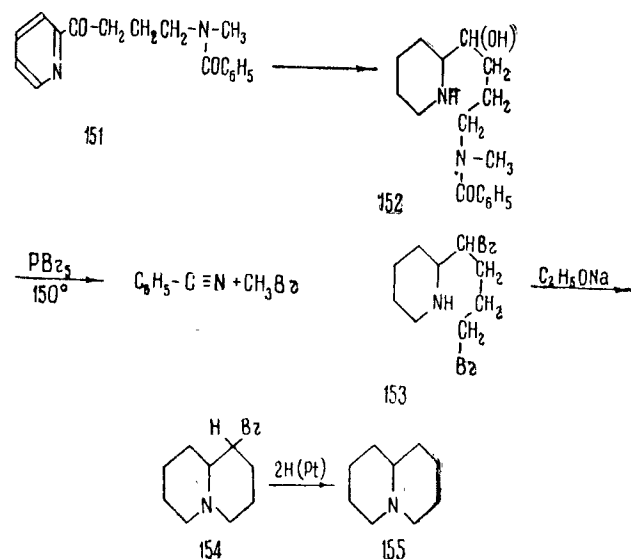
подвергается гидролизу с соляной кислотой; получающаяся при этом β-кетокислота легко теряет  $CO_2$  и переходит во вторичное основание (150).



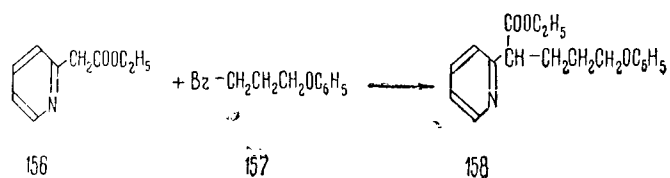
Бензойное производное (151) при каталитическом гидрировании дает вторичный спирт (152), который действием  $PBr_5$  превращается в соответствующий дибромид (153).

Дибромид (153) неустойчив, его эфирный раствор на холоде подвергается внутримолекулярному алкилированию с

одновременной циклизацией в бромнорлупинан (154), который при каталитическом гидрировании дает норлупинан (155).

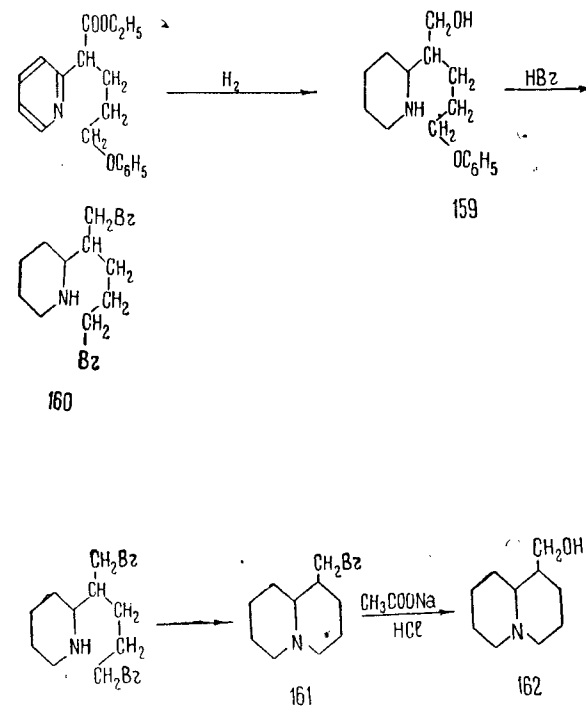


**Синтез лупинина<sup>11</sup>.** При конденсации пиридил-2-уксусно-этилового эфира (156) с феноксибромпропаном (157) получается соответствующее производное пиридила (158).



Каталитическое гидрирование (158) приводит к образованию карбинола (159), который взаимодействием с бромистоводородной кислотой превращается в дибромид основания (160).

Дибромпроизводное (160) легко циклизуется в монобромосоединение (161) и при обработке его уксуснокислым натрием, в затем соляной кислотой образуется d, l-лупинин (162).



В последующей своей работе Клемо и др. провели разделение d,l-лупинина на оптические антиподы посредством d-винной и d-камфорсульфоновой кислот. Левый изомер был непосредственно сравнен с l-лупинином, выделенным из *L. luteus*.

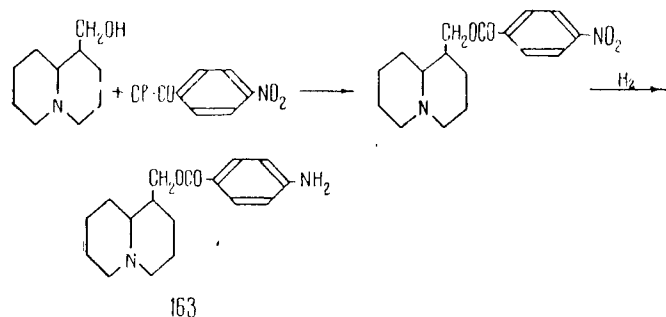
За последние годы появилось значительное число работ по синтезу различных производных лупинина<sup>12</sup>.

\* \* \*

После разработки рядом исследователей довольно доступных методов<sup>13</sup> в нашем распоряжении было достаточное количество лупинина в виде лупината и свободного основания. Поэтому Садыков занялся получением различных производных этого алкалоида. В проведенных синтезах имелось в виду, что некоторые производные лупинина имеют практический интерес. Создание препаратов на основе лупи-

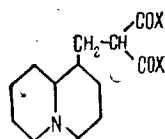
нина позволило бы подойти к комплексному использованию алкалоидов *A. aphylla*.

Кацнельсон и Кабачник<sup>14</sup>, исходя из *p*-нитробензоил-хлорида и лупинина, синтезировали эфир лупинина и *p*-аминобензойной кислоты, названный ими лупикаином (163). Ход синтеза представлен следующим образом:



Фармакологическое исследование лупикаина<sup>15</sup> показало, что он является прекрасным местноанестезирующим средством и во многих случаях может вполне заменить кокаин и новоканн.

Наряду с лупикаином Кацнельсон и Кабачник получили лупинил-молоновый эфир и его производные, общей формулы:



где

$X = \text{OC}_2\text{H}_5; \text{OH}; \text{ONa}.$

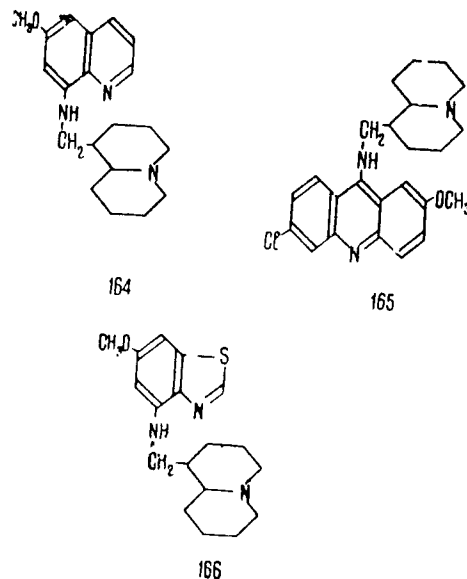
Нами предложен видоизмененный путь синтеза лупикаина, исходя из лупината натрия; описание его приводим ниже:

*p*-нитробензоил-лупинин. К 19,1 г лупината натрия в колбе, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником, прибавлялось 100 мл сухого петролейного эфира и 18,5 г *p*-нитробензоилхлорида в 100 мл петролейного эфира. При этом происходило небольшое разогревание,

и продукт реакции выпадал в виде аморфного осадка. Осадок отделялся и несколько раз промывался петролейным эфиром. *p*-нитробензоил-лупинин получался в виде темного порошка. Выход—28 г.

Лупикаин. Смесь 10,2 г *p*-нитробензоил-лупинина, 6,25 г зерненного олова и 20 мл концентрированной соляной кислоты помещалась в колбу. Для начала реакции содержимое колбы нагревалось на водяной бане. Когда бурное течение реакции заканчивалось (жидкость становилась прозрачной), реакционная масса нагревалась на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Затем прибавлялось 100 мл воды, и раствор нагревался до кипения. В кипящий раствор пропускался сероводород до прекращения выделения осадка. Раствор с осадком оставлялся стоять на ночь. На другой день осадок был отфильтрован и несколько раз промыт горячей водой. Фильтрат, соединенный с промывными водами, сильно подщелачивался 10%-ным едким натром, и выпавший осадок отсасывался. После перекристаллизации из 5%-ного спирта лупикаин получается в виде блестящих чешуек с темп. пл. 162—163°. Выход—7 г.

Киунянц и Беневоленская<sup>16</sup>, исходя из хлорлупинана и аминолупинана, синтезировали различные лупининовые аналоги „плазмохина“ (161), „акрихина“ (165) и 5-метокси-7-амино-2-метилбензтиазола (166).

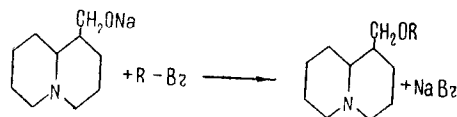


Из полученных препаратов два (164 и 165) обладают сильным противомаларийным действием и могут быть использованы для лечения малярии. Препарат (166) не имеет подобного свойства.

В недавнее время Удовенко и Александрова<sup>17</sup>, изучив взаимодействие лупинина и диэтиламиноэтанола с хлористыми солями меди, установили, что лупинин с однохлористой медью образует соединения состава  $\text{NC}_{10}\text{H}_{18}\text{ONCuCl}_2$  и алкоголяты  $\text{NC}_{10}\text{H}_{18}\text{OCuCl}$ . Они вместе с тем показали, что смешанные алкоголяты также образуются взаимодействием лупинина, диэтиламиноэтанола и хлористой меди в присутствии кислорода воздуха.

Садыковым<sup>18</sup> была получена серия простых О-эфиров лупинина с жирными и ароматическими радикалами. Эти эфиры синтезированы из лупината натрия при взаимодействии его с галоидопроизводными в растворе соответствующих спиртов. Лупинат натрия использовался для реакции в таком виде, как он выделялся после разделения смеси алкалоидов анабазин-лупинин (см. стр. 160).

Реакция проводилась при кипячении смеси лупината натрия, соответствующего спирта и галоидопроизводного в течение 3—5 часов. После отгонки растворителя продукт очищался кристаллизацией. Схему реакции можно изобразить так:

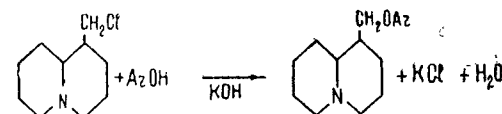


Для первых четырех радикалов жирного ряда (где  $\text{R}=\text{CH}_3$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;  $\text{C}_4\text{H}_9$ ) синтезированные эфиры хорошо кристаллизуются из ацетона в виде бесцветных кристаллов. Дают, за исключением метилового эфира, прекрасно кристаллизующиеся пикраты и иодметилаты; являются устойчивыми соединениями; не изменяются при продолжительном хранении; хорошо растворимы в воде и в обычных органических растворителях.

Приводим описание получения О-бутилового эфира лупинина. К 16 г лупината натрия, суспендированного в 50 мл н-бутилового спирта и нагретого на масляной бане до  $145^\circ$ , прибавлялось по каплям 14 г бромистого бутила. Реакционная масса продолжала нагреваться при  $145\text{—}155^\circ$  в течение 5 часов. По окончании реакции раствор отделялся

от выпавшего осадка бромистого натрия. Из маточника бутиловый спирт отгонялся в вакууме. Остаток представлял собой густую жидкость, которая при продолжительном стоянии превращалась в кристаллы. После отсасывания и перекристаллизации из ацетона О-бутиловый эфир лупинина выпадает в виде длинных игл с желтоватым оттенком с т. пл.  $60\text{—}61^\circ$ . Выход—11,2 г (50%). Дает иодметилат с т. пл.  $270^\circ$ .

Эфиры ароматического ряда и диэтиламиноэтанола были синтезированы исходя из хлорлупинана и соответствующих гидроксилсодержащих соединений по ниже приведенной схеме. Хлорлупинан был получен при взаимодействии лупинина и хлористого тионилла по уже известному в литературе методу<sup>9,19</sup>.



Равномолекулярные количества исходных продуктов нагревались в присутствии едкого калия при температуре  $130\text{—}140^\circ$  в течение 3—4 часов на масляной бане или в запаянной трубке. Таким образом были синтезированы фениловый, крезилловые (о, м, п), нафтиловые ( $\alpha$  и  $\beta$ ) эфиры лупинина и эфир диэтиламиноэтанола.

Все вещества, за исключением фенилового и диэтиламиноэтанолового эфиров, представляют собой кристаллические вещества. Фениловый и диэтиламиноэтаноловые эфиры являются маслообразными жидкостями. Они образуют хорошо кристаллизующие пикраты и иодметилаты. Легко растворяются в обычных органических растворителях; плохо в воде (на холоде); устойчивы при хранении.

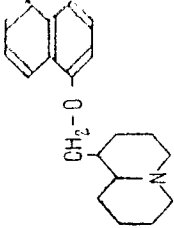
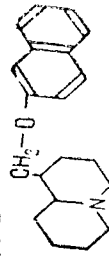
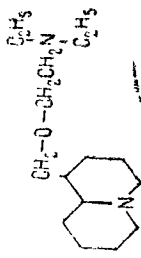
Хлорлупинан<sup>19</sup>. 45 г лупинин-основания растворялись в 200 мл сухого бензола и к полученному раствору, при энергичном перемешивании, постепенно прибавлялось 40 г хлористого тионилла. Во избежание бурного течения реакции реакционная масса охлаждалась холодной водой. По прибавлении всего количества хлористого тионилла смесь нагревалась на водяной бане при температуре  $50\text{—}60^\circ$  в течение трех часов.

После отгонки бензола остаток, при сильном охлаждении, разбавлялся небольшим количеством воды и подщелачивался 50%-ным раствором едкого натра. Затем три раза экстрагировался эфиром. Эфирный раствор сушился над сульфатом натрия, и растворитель отгонялся. Хлорлупинат перегонялся при  $127^\circ$  (12 мм, в виде слегка желтоватого масла. Выход—45 г (90,3%).



Таблица 32

## Простые О-эфиры лупинина

О-нафтил-лупинин (α)	$C_{26}H_{26}NO$		109—110	146—147 243—244
О-нафтил-лупинин (β)	$C_{28}H_{28}NO$		104—105	124—125 237—237,5
О-диэтил-аминноэтаноловый эфир лупинина	$C_{16}H_{23}NO$		Т. кип. 130—132 (11 мм)	202—203 195—196

О-фенил-лупинин. Смесь 9,4 г хлорлупинина, 4,7 г фенола и 2 г едкого калия помещалась в запаянную трубку и нагревалась в течение трех часов при 120—125°. После охлаждения содержимое трубки растворялось в небольшом количестве воды и несколько раз экстрагировалось эфиром. Эфирный раствор сушился поташом и отгонялся. Остаток подвергался перегонке в вакууме.

Главная часть перегоняется при 190—193° (15 мм) в виде бесцветного масла. Выход—4,5 г (38%). Пикрат с т. пл. 134—136°; иодметилат с т. пл. 220—220,5°.

О-нафтил-лупинин ( $\alpha$ ). 18,7 г хлорлупинина, 14,4 г  $\alpha$ -нафтола и 4 г едкого калия помещались в колбу с обратным холодильником. Смесь нагревалась на масляной бане при 140—145° в течение четырех часов.

После охлаждения продукт реакции разбавлялся водой и извлекался хлороформом. Хлороформенный экстракт сушился сульфатом натрия и отгонялся. Остаток представляет собой густое масло, которое при стоянии закристаллизовывалось. После двукратной перекристаллизации из водного ацетона (1:1) эфир получается в виде бесцветных кристаллов с темп. пл. 109—110°. Выход—23 г (74,2%). Пикрат с т. пл. 146—147°, иодметилат с т. пл. 243—244°.

В заключение приводим таблицу, характеризующую свойства новых простых эфиров лупинина (табл. 32).

Остальные спутники анабазина были выделены из высококипящей фракции суммы алкалоидов *A. aphylla* Ореховым и Меньшиковым. Авторам не удалось провести разделение смеси многократной перегонкой в вакууме. Тогда было с успехом использовано фракционное разделение оснований по силе основности. Таким образом были выделены и изучены три алкалоида: афиллидин  $C_{15}H_{22}N_2O$ , афиллин  $C_{16}H_{24}N_2O$  и основание V ( $C_{15}H_{24}N_2O_2$  или  $C_{15}H_{26}N_2O_2$ ).

Из полученных алкалоидов афиллидин и афиллин составляют значительную часть смеси, основания V содержится в смеси очень мало.

Шпет и др.<sup>20</sup> применили для разделения высококипящей фракции алкалоидов хроматографический адсорбционный метод и отделили афиллин от афиллидина.

#### АФИЛЛИДИН И АФИЛЛИН

Афиллидин хорошо кристаллизуется из петролейного эфира в виде бесцветных игл с т. пл. 112—113°;  $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$  (в метиловом спирте). Легко растворим в спирте и эфире, трудно—в воде и в петролейном эфире. Образует ряд хорошо кристаллизующихся солей и производных: перхлорат

с т. пл. 210—212°; хлоргидрат с т. пл. 235—237°; пикролонат в виде желтых призм с т. пл. 235—236° и иодметилат (желтые иглы) с т. пл. 223—225°.

Афиллин—трудно кристаллизующееся вещество. Афиллин, очищенный через хлоргидрат, представляет собой масло, перегоняющееся при 200° (4 мм). Только при длительном стоянии масло превращается в кристаллы с т. пл. 52—53°,  $[\alpha]_D^{20} = +10,3^\circ$  (в метиловом спирте). Хорошо растворим в обычных органических растворителях; трудно—в воде. Образует соли и производные: хлоргидрат с т. пл. 209—210°  $[\alpha]_D^{20} = +13,6^\circ$  (в воде); пикролонат в виде мелких желтых призм с т. пл. 230—23° (с разложением) и иодметилат—большие бесцветные иглы с т. пл. 212—213° (с разложением).

Рахимов и Набиходжаев<sup>21</sup> провели работу по распределению афиллидина между водой и органическими растворителями и установили некоторую закономерность в концентрациях алкалоида воды и растворителей.

Изучением химического строения афиллидина и афиллина занимался Орехов с сотрудниками. Замечательное исследование, проведенное Ореховым<sup>22</sup>, позволило установить наиболее вероятные формулы этих алкалоидов.

Афиллидин и афиллин являются одноосновными третичными основаниями, дающими моноиодметилаты. Подобно многим алкалоидам ряда  $C_{15}$ , эти основания содержат один индеферентный атом азота в виде группы  $>N-CO$ .

Афиллидин и афиллин устойчивы по отношению к щелочам; этим свойством они отличаются от матрина ( $C_{15}H_{24}N_2O$ ), выделенного из различных видов *Sophor*<sup>23</sup>, и приближаются к лупанину ( $C_{15}H_{24}N_2O$ ), полученному Хаген<sup>24</sup> из *Lupinus angustifolius* L. Но, в отличие от лупанина, при действии на спиртовой раствор афиллидина хлористым водородом происходит раскрытие кольца алкалоида с образованием этилового эфира афиллидиновой кислоты, состава  $C_{17}H_{26}N_2O_2$ . Эфир представляет собой масло с т. пл. 210—212° (6—7 мм); дает пикрат состава  $C_{17}H_{26}N_2O_2 \cdot C_6H_5(NO_2)_3 \cdot OH \cdot \frac{1}{2}CH_3COCH_3$  с т. пл. 208—210°. Афиллидин является основанием ненасыщенного характера. Моментально обесцвечивает марганцево-кислый калий в сернокислом растворе и легко присоединяет бром и водород. При взаимодействии афиллидина и брома происходит присоединение одной молекулы брома с образованием дибромид афиллидина. Этот дибромид чрезвычайно неустойчив, легко отщепляет одну молекулу бромистоводородной кислоты, образуя бромгидрат монобромафиллидина состава  $C_{15}H_{21}N_2O \cdot Br \cdot HBr$  с т. пл. 210°. Выделенный из бромгидрата, монобромафиллидин представляет собой кри-

сталлы с т. пл. 150—152°. Дает перхлорат в виде бесцветных игольчатых кристаллов с т. пл. 235°.

Монобромафиллидин устойчив по отношению к щелочам и цинковой пыли.

Орехов и Норкина<sup>25</sup> подвергли каталитическому гидрированию афиллидин и получили дигидроафиллидин, который по своим свойствам оказался совершенно тождественным с афиллином.

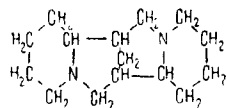
Этой работой была установлена структурная связь между афиллидином и афиллином, показано, что последний является дигидроафиллидином.

Очень важным моментом в изучении строения афиллидина явилось получение основного скелета многих алкалоидов ряда  $C_{15}H_xN_2O$  (лупанин, матриин и др.).

Подобно тому как Инг<sup>26</sup> получил при электрохимическом восстановлении анагирина  $C_{15}H_{20}N_2O$  вещество состава  $C_{15}H_{26}N_2$ , тождественное с  $\alpha$ -спартеином, электрохимическое восстановление афиллидина также дало основание, тождественное с пахикарпином<sup>27</sup> (d-спартеин), выделенным Ореховым, Рабинович и Коноваловой из ряда растений семейства бобовых.

Эти работы позволили установить существование структурной связи между афиллидином, афиллином, анагерином и лупанином.

Все эти алкалоиды являются производными одного и того же основного вещества—спартеина (167).



167

Так как афиллидин отличается от спартеина содержанием одной двойной связи и кислорода в лактанной форме, необходимо было установить положение этих структурных групп.

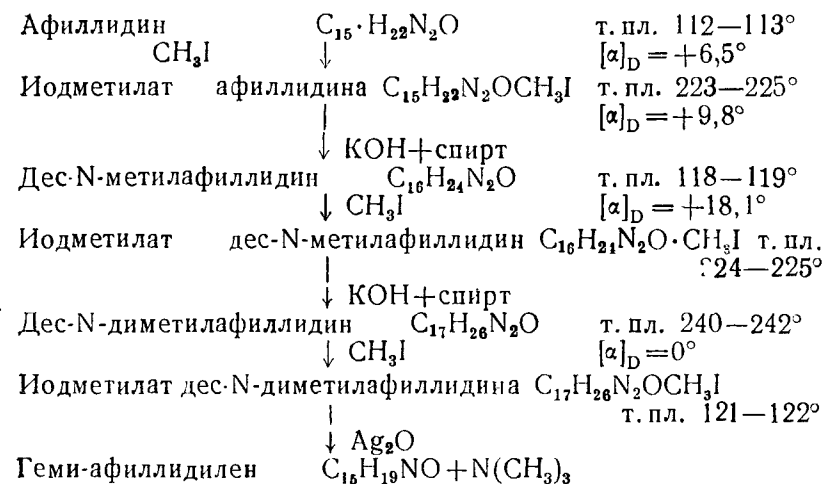
Как уже было отмечено, афиллин является продуктом гидрирования афиллидина, следовательно, положение СО-группы в обоих алкалоидах должно быть одно и то же.

В отличие от матриина и лупанина, афиллидин легко подвергается расщеплению по Гофману, причем после третьей стадии распада происходит отщепление одного азота в виде триметиламина с образованием геми-афиллидина  $C_{15}H_{19}NO$ .

Такое течение гофманского распада показывает, что тот атом азота, который отщепляется в виде триметиламина, стоит в узловой точке двух конденсированных ядер.

Орехов и Норкина<sup>28</sup>, а затем Орехов<sup>29</sup> детально изучили ход гофманского распада и установили, что афиллидин после первой стадии дает хорошо кристаллизующийся дес-N-метилафиллидин. Вторая стадия приводит к дес-N-диметилафиллидину с т. кип. 240—242° (5 мм), лишенному оптической активности. При обработке иодметилата последнего окисью серебра происходит отщепление триметиламина и образуется вещество слабоосновного характера—геми-афиллидилеи  $C_{15}H_{19}NO$ .

#### Схема гофманского распада афиллидина



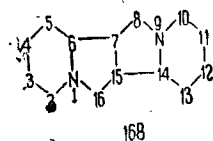
Ввиду того, что геми-афиллидилеи оказался неустойчивым веществом, был проведен гофманский распад афиллидина с последующим гидрированием после каждой стадии. После третьей стадии получен продукт дигидро-геми-афиллидилеи, каталитическое гидрирование которого дало гексо-гидро-геми-афиллидилеи  $C_{15}H_{25}NO$ . Это соединение содержит одну двойную связь; на воздухе устойчиво, перегоняется в вакууме без разложения.

Важным моментом в установлении строения афиллидина (афиллина) явился тот факт, что после второй стадии гофманского распада наблюдается исчезновение оптической активности. Как видно из приведенной схемы гофманского распада афиллидина, дес-N-метилафиллидин является опти-

чески активным веществом, а дес-*N*-диметилафиллидин оптически неактивен. Дес-*N*-метилафиллидин не поддается рацемизации под действием химических реагентов, например щелочей.

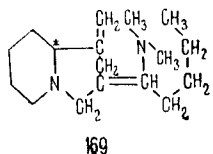
Эти факты наводили на мысль, что исчезновение оптической активности после второй стадии гофманского распада связано со структурными особенностями афиллидина.

Исходя из вышеизложенных соображений, Орехов предложил для афиллидина (афиллина) спартеиновый скелет (168).



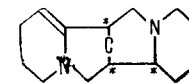
По этой формуле легко видно наличие в ней четырех асимметрических углеродных атомов (6, 7, 14 и 15).

Исчезновение оптической активности после второй стадии гофманского распада было объяснено появлением двойной связи около асимметрических углеродных атомов. Таким образом можно аннулировать только три центра асимметрии. Поэтому дес-*N*-диметилафиллидин можно изобразить следующей формулой (169):

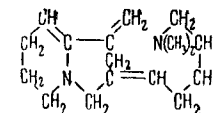
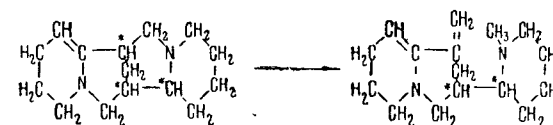


Но внимательное рассмотрение формулы (169) показывает, что в результате двукратного гофманского распада можно дезактивировать только три из четырех асимметрических углеродных атомов. Отсюда следует, что в афиллидине углеродный атом в положении 6 стоит около двойной связи и поэтому лишен оптической активности.

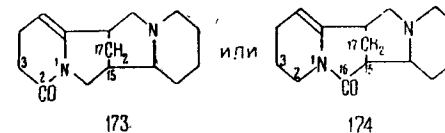
На основании формулы (169) и ряда других соображений, исходя из спартеинового скелета, для афиллидина предложена наиболее вероятная формула (170), где двойная связь расположена между 5-м и 6-м углеродными атомами, и установлено наличие трех асимметрических центров.



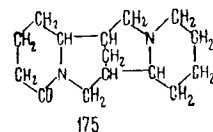
Данная формула очень хорошо объясняет ход гофманского распада: в первой стадии—возникновение двойной связи между углеродными атомами 7 и 8 и уничтожение активности углеродного атома в положении 7; во второй стадии расщепления—образование двойной связи между углеродными атомами 14 и 15 в результате полной дезактивации молекулы. Отсюда легко представить формулы афиллидина (171, 172).



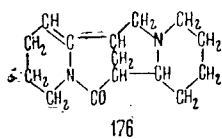
Следующим моментом в определении строения афиллидина (афиллина) было установление положения СО-группы. Изучение продуктов гофманского распада показало, что СО-группа должна находиться в той части молекулы, которая не должна затрагиваться при распаде. Поэтому для этой группы мыслимо две формулы (173 или 174).



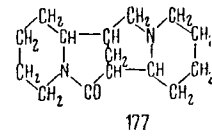
Если допустить правильность формулы (173), то гидрированный афиллидин—афиллин должен иметь строение (175) и быть структурно тождественным с лупанином.



Однако физико-химическое изучение свойств афиллина указывает на явное отличие последнего от лупанина. (Лупанин не поддается расщеплению по Гофману, в то время как афиллидин и афиллин легко подвергаются гофманскому распаду; лупанин устойчив по отношению к кислотам, афиллидин же под действием кислот раскрывает свое кольцо). Поэтому Орехов для афиллидина и, следовательно, для афиллина предложил формулы (176 и 177), где СО-группа находится в положении 16.



Афиллидин

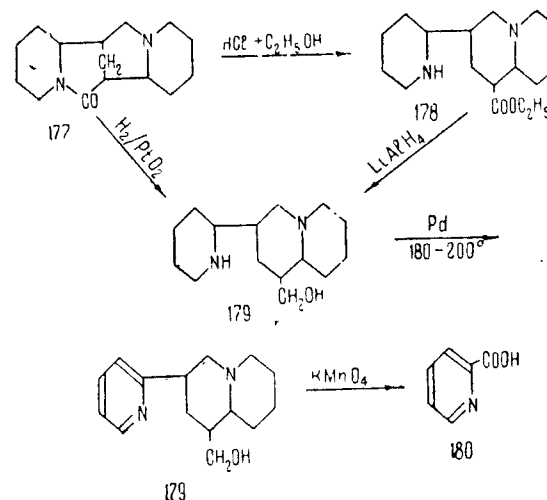


Афиллин

После установления строения афиллидина и афиллина до последнего времени в литературе отсутствовали работы, посвященные этим алкалоидам. Лишь недавно Галиновский и Яриш<sup>29</sup> занялись исследованием продуктов превращения афиллина, обратив особое внимание на доказательство месторасположения СО-группы. Для этой цели афиллин был превращен в соответствующий аминоспирт (179) через этиловый эфир афиллиновой кислоты (178) или при каталитическом восстановлении в присутствии окиси платины.

Строение аминоспирта (179) доказано дегидрированием и затем окислением до пиколиновой кислоты (180). В результате своей работы авторы приходят к заключению, что предложенная Ореховым формула афиллина (177) правильна. Ход реакции можно представить следующим образом:

С 1947 г. начато фармакологическое исследование хлоргидрата афиллина профессором Самаркандского медицинского института Акоповым. В результате проведенного фармаколо-



гического изучения<sup>30</sup> удалось установить, что хлоргидрат афиллина является прекрасным местноанестезирующим препаратом. По силе и продолжительности действия он подобен новокаину. В настоящее время проводится широкое испытание нового препарата для внедрения его в клиническую практику.

#### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ V

1. А. П. Орехов и Г. П. Меньшиков, *Ber.* **64**, 266, (1931).  
**65**, 234 (1932).
2. M. Cassola, *Lieb. Ann.* **13**, 308 (1835).
3. G. Baumert, *Land Versuchs-stat.* **27**, 15 (1881).
4. E. Schmidt, K. Gerhard, *Arch. Pharm.*, **235**, 342 (1897).
5. R. Willstätter, E. Fournelle, *Ber.*, **35**, 1910 (1902).
6. R. Willstätter, W. Marx, *Ber.*, **37**, 2351 (1904).
7. P. Karrer, F. Canal, K. Zohner, R. Widmer, *Helv. Chim. Acta.*, **11**, 1062 (1928).
8. G. Clemo, R. Raper, *Jour. Chem. Soc.*, 1929, 1927.
9. P. Karrer, A. Vogt, *Helv. Chim. Acta.*, **13**, 1073 (1930).
10. K. Winterfeld, F. Holscheider, *Lieb. Ann.*, **499**, 109 (1932).  
*Ber.* **66**, 1751 (1933).  
*Fortschritte der alkaloidchemie Seit. 1933*, **2**, стр. 83, (1950).
11. A. П. Орехов, *Химия алкалоидов. ОНТИ*, 1938, стр. 121.  
G. Clemo, W. Morgan, R. Raper, *Jour. Chem. Soc.*, 1937, 965, 1938, 1574.
12. K. Winterfeld, E. Müller, *Lieb. Ann.*, **531**, 77 (1933).  
K. Winterfeld, C. Heinen, *Lieb. Ann.*, **573**, 25 (1951).  
K. Winterfeld, E. Schneider, *Lieb. Ann.*, **581**, 66 (1953).  
*Naturwissenschaften*, **40**, 109 (1953).

13. А. Г. Соколов, Инсектофунгициды, 2, вып. 135, 46 (1939), ХВПр., № 3, 162 (1933).  
 А. С. Садыков, Г. В. Лазурьевский, ЖОХ, 13, 319 (1943).  
 А. С. Садыков, Н. С. Спасокукоцкий, ЖОХ, 13, 830 (1943).  
 А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, ДАН УзССР, № 10, 22 (1949).  
 В. В. Удовенко, О. И. Гранитова, Л. А. Введенская, Сб. ЖОХ, 2, 1124 (1953).
14. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник, ДАН СССР, 1, 25 (1935), 4, 397 (1936).
15. Л. Г. Меркулов, Фармакология, 1, 37 (1938).
16. И. Л. Книунянц, З. В. Беневоленская, ЖОХ, 7, 2930 (1937).
17. В. В. Удовенко, Л. П. Александров, Сб. ЖОХ, 2, 1120 (1953).
18. А. С. Садыков, ЖОХ, 19, 144 (1949).
19. Герм. пат., 386936 (ch. Zbl. 1924, I 2636).  
 481285 (ch. Zbl. 1929, II 2505).
20. E. Spath, F. Galinovsky, M. Meyer, Ber., 75, 805 (1942).
21. X. P. Рахимов, С. Н. Набиходжаев, ДАН УзССР, № 6, 52 (1953).
22. А. П. Орехов, ЖОХ, 7, 2048 (1937).
23. H. Kondo, Arch. Pharm., 266, 1 (1928).
24. M. Hagen, Lieb. Ann., 230, 367 (1887).
25. А. П. Орехов, С. С. Норкина, Ber. 65, 1845 (1932).
26. R. Ing, J. Chem. Soc., 1931, 2195; 1935, 504; 1935, 1053.
27. А. П. Орехов, М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова, Ber. 66, 621 (1933).  
 А. П. Орехов, Е. Л. Гуревич, Ber. 66, 625 (1933).
28. А. П. Орехов, С. С. Норкина, Ber. 67, 1974 (1934).
29. F. Galinovsky, E. Jarisch, Monat. f. Chem., 84, 199 (1953).
30. И. Э. Акопов, В. А. Коновалова, Фарм. и токсикол., № 1, (1949); № 4, (1950).

## Глава VI

### ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ, УГЛЕВОДЫ, ПЕКТИНОВЫЕ И МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА АНАБАЗИСА

*Anabasis aphylla*—объект комплексного исследования. Наряду с изучением алкалоидов и изысканием путей их использования, необходимо было выявить другие составные части, содержащиеся в этом и в других видах анабазиса. Такой комплексный метод в исследовании растений неоднократно оправдывал себя и уже приобрел практическое значение<sup>1</sup>.

Как уже было отмечено выше (см. главу IV), *A. aphylla*, произрастающий в Ташаузской области Туркменской ССР, содержит в 2—2,5 раза больше алкалоидов, чем тот же вид растения из Южного Казахстана. В связи с этим представлялось интересным изучить и другие важнейшие компоненты в образцах, заготовленных в Туркмении.

С этой целью Садыков, Отрощенко и Исламов<sup>2</sup> исследовали динамику накопления органических кислот, углеводов и пектиновых веществ в ульдрухе<sup>3</sup>.

Было установлено, что содержание органических кислот в ульдрухе в среднем равно 9,4%, в том числе 5,65% (60,6% от суммы кислот) составляет щавелевая кислота. Обнаружены были лишь следы лимонной кислоты. Следует отметить, что, несмотря на более высокое содержание алкалоидов в ульдрухе, по сравнению с итсигеком, органических кислот в нем значительно меньше. Согласно данным Сидякина<sup>4</sup>, а также Клышева<sup>5</sup> содержание органических кислот в итсигеке доходит до 20%, из этого количества 9—14% составляет щавелевая кислота.

Результаты, полученные нами<sup>6</sup> при изучении динамики накопления в *A. aphylla* органических кислот, в том числе свободных, в зависимости от почвенных условий, приведены в табл. 33.

\* Исследованию подвергались те же образцы, в которых определялось содержание алкалоидов<sup>7</sup>.

Как видно из данных табл. 33, содержание органических кислот в образцах, собранных со слабозасоленных почв, до бутонизации несколько ниже, чем в следующие фазы раз

Т а б л и ц а 33

Содержание органических кислот в *A. aphylla* в различные периоды вегетации (в %)

Типы почв	Фазы вегетации							
	до бутонизации		бутонизация		начало цветения		начало созревания	
	сумма органических кислот	в т. ч. свободных	сумма органических кислот	в т. ч. свободных	сумма органических кислот	в т. ч. свободных	сумма органических кислот	в т. ч. свободных
Солончаки	—	1,64	9,70	1,38	11,20	1,47	9,00	1,39
Слабозасоленные	9,75	2,15	12,0	1,38	—	—	10,60	1,47
Незасоленные	—	—	9,30	1,37	10,60	1,47	6,20	1,40
Незасоленные, более сухие	9,30	2,09	5,10	1,43	8,70	1,45	10,10	1,45
Незасоленные, промываемые сбросными водами	12,00	2,33	10,10	1,39	9,40	1,45	8,20	1,39

вития; в растениях с незасоленных почв, промываемых сбросными водами, наблюдалось постепенное уменьшение общего количества органических кислот.

Наиболее богатыми по содержанию органических кислот (на протяжении всего вегетационного периода) оказались образцы растений, собранные со слабозасоленных и незасоленных почв, промываемых сбросными водами.

Относительное (среднее для всех исследованных образцов) содержание свободных кислот в растениях различных сроков сбора неодинаково: в начале вегетации—20,63% (от суммы органических кислот), в период бутонизации—14,78%, в начале цветения—13,99% и в начале созревания—17,10%.

Повидимому, свободные кислоты являются резервом, необходимым для выполнения определенных функций в жизнедеятельности растения.

Далее мы исследовали динамику накопления органических кислот в течение вегетационного периода в растениях трех возрастов, произрастающих на незасоленных и на ма-

лозасоленных почвах, характерных для Куны-Ургенчского района Туркменской ССР (табл. 34).

Т а б л и ц а 34

Содержание органических кислот в растениях *A. aphylla* различного возраста

Возраст кустов	До бутонизации		Бутонизация		Начало цветения		Начало созревания	
	сумма органических кислот	в т. ч. свободных	сумма органических кислот	в т. ч. свободных	сумма органических кислот	в т. ч. свободных	сумма органических кислот	в т. ч. свободных
До 7 лет	9,40	2,35	—	1,39	6,20	1,44	6,50	1,38
До 10—12 лет	10,30	2,25	9,90	1,39	9,00	1,42	7,80	1,38
Старше 15 лет	10,20	1,92	9,60	1,37	7,40	1,42	6,30	1,36

Данные табл. 34 показывают, что на протяжении всего вегетационного периода относительное содержание органических кислот в кустах 10—12-летнего возраста несколько выше, чем в более молодых или в старых растениях.

Кроме определения содержания суммы органических кислот, нами было изучено накопление щавелевой и лимонной кислот, как наиболее типичных для данного вида анабазиса.

Содержание щавелевой кислоты, среднее для 28 образцов разных периодов сбора, равно 5,65%, что составляет 60,6% от общей суммы органических кислот. Такое соотношение не является постоянным в течение вегетационного периода: до бутонизации количество щавелевой кислоты составляет—66,7%, в период бутонизации—60,6%, в начале цветения—58,5% и в начале созревания—52,1%, т. е. содержание щавелевой кислоты в общем запасе кислот постепенно уменьшается. Результаты изучения содержания щавелевой кислоты приведены в табл. 35.

Исходя из данных таблиц 33 и 35, нужно отметить, что изменение содержания щавелевой кислоты в основном соответствует количественному изменению суммы органических кислот; максимальное содержание суммы органических кислот падает на период бутонизации, тогда как для щавелевой кислоты наблюдается постепенное понижение в период созревания.

Щавелевая кислота распределена в различных органах итсигека так же, как алкалоиды, неравномерно: стебли и

одеревеневшие части содержат 8,16%, в то время как тонкие веточки и цветочки—14,06% (максимальное количество алкалоидов находится также в молодых веточках и в зеленых побегах *A. aphylla*).

Подобное явление наблюдалось нами при определении содержания органических кислот в *A. aphylla*. Полученные данные приводятся в табл. 36.

Таблица 35  
Содержание щавелевой кислоты в *A. aphylla*

Типы почв	До бутонизации	Бутонизация	Начало цветения	Начало созревания
Солончаки	—	4,50	5,20	4,80
Слабозасоленные	7,60	7,40	—	6,50
Незасоленные	—	4,70	7,00	5,90
Незасоленные, более сухие	5,50	4,60	6,40	5,50
Незасоленные, промываемые сбросовыми водами	6,70	6,10	4,40	4,20

Таблица 36  
Содержание органических кислот в различных органах растения *A. aphylla*

Кислоты	Зеленая часть	Веточки	Стебли	Корни	Опушение корня
Сумма органических кислот	10,71	14,21	10,70	6,85	5,48
В том числе щавелевая	10,19	10,95	10,05	5,24	2,54
В том числе лимонная	0,45	0,62	0,62	—	—

На основании полученных данных пока трудно установить какую-либо закономерность влияния почвенно-климатических условий на изменение кислотного баланса и, в связи с этим, оценить степень участия кислот в биохимических процессах. Более определенные данные о роли кислот в жизнедеятельности растения можно будет получить лишь в результате полного и всестороннего исследования растения в течение ряда повторяющихся вегетационных периодов.

Кроме органических кислот, проводилось определение углеводов и пектиновых веществ в ульдрике.

Углеводный состав растения изучался с подразделением на две группы: воднорастворимые и воднонерастворимые. Определение суммы воднорастворимых углеводов проводилось по методу Шмука<sup>7</sup>. Полученные результаты приведены в табл. 37.

Таблица 37  
Содержание воднорастворимых углеводов в *A. aphylla*.

Типы почв	Фазы вегетации			
	до бутонизации	бутонизация	начало цветения	начало созревания
Солончаки	—	2,16	2,16	4,55
Слабозасоленные	6,80	9,60	—	4,80
Незасоленные	—	7,75	7,17	5,62
Незасоленные, более сухие	6,55	1,90	4,88	6,28
Незасоленные, промываемые сбросовыми водами	3,73	2,25	6,60	7,24

Данные табл. 37 показывают, что содержание воднорастворимых углеводов в растениях, собранных с различных почв, неодинаково и не остается постоянным в течение вегетационного периода. Так, до начала созревания наибольшее количество воднорастворимых углеводов найдено в образцах со слабозасоленных почв, в начале созревания— в растениях с незасоленных почв, промываемых сбросовыми водами.

Неодинакова динамика изменения воднорастворимых углеводов в кустах разного возраста (табл. 38). Как видно из данных табл. 38, в кустах до 7-летнего возраста минимальное количество углеводов обнаружено в период бутонизации. В кустах 10—12 и 15-летнего возраста запас воднорастворимых углеводов к концу вегетации увеличивается.

Нужно отметить, что наши данные о содержании воднорастворимых углеводов в ульдрике как в абсолютном значении, так и по характеру изменения их в течение вегетации не соответствуют результатам Клышева<sup>5</sup>, полученным при исследовании итсигека (*A. aphylla*), произрастающего в Казахстане.

Воднонерастворимые углеводы были определены по методу Кизеля и Семиганского<sup>8</sup>. Результаты приводятся в табл. 39.



Данные табл. 39 показывают, что наибольшее количество воднонерастворимых углеводов содержали образцы, собранные со слабозасоленных почв в период до бутонизации и в начале созревания, и образцы с незасоленных почв—в период бутонизации и цветения.

Таблица 38  
Содержание воднорастворимых углеводов в растениях *A. arphylla* разного возраста

Возраст кустов	Фазы вегетации			
	до бутонизации	бутонизация	начало цветения	начало созревания
До 7 лет,	2,24	1,85	2,16	2,80
10-12 лет	2,58	3,04	3,85	4,00
Более 15 лет	3,04	4,74	5,58	5,56

Таблица 39  
Содержание воднонерастворимых углеводов в *A. arphylla*

Типы почв	Фазы вегетации							
	до бутонизации		бутонизация		начало цветения		начало созревания	
	сумма вод- нераств. углеводов	в т. ч. клетчатка	сумма вод- нераств. углеводов	в т. ч. клетчатка	сумма вод- нераств. углеводов	в т. ч. клетчатка	сумма вод- нераств. углеводов	в т. ч. клетчатка
Солончаки	—	—	28,70	26,80	15,40	11,30	23,30	14,40
Слабозасоленные	94,00	88,00	30,70	24,70	—	—	74,30	68,20
Незасоленные	—	—	52,40	49,60	51,40	49,10	68,20	52,90
Незасоленные, бо- лее сухие	46,50	44,00	44,90	41,10	35,40	30,50	21,80	15,70
Незасоленные, промываемые сбросовыми во- дами	42,60	39,70	42,10	37,80	39,80	33,50	44,20	31,10

Содержание воднонерастворимых углеводов в ульдрике в зависимости от характера почв в течение вегетационного периода меняется различно. Однако во всех случаях (за исключением образцов с сухих незасоленных почв) к концу вегетации наблюдается увеличение их запаса.

Таблица 40  
Некоторые наиболее важные компоненты растений рода *Anabasis* (в %)

Виды растений	Гигроскопи- ческая вода	Зола	Клетчатка	Сырой протеин	Белок	Сырой жир	Безазотистые экстрактивные вещества
<i>Anabasis arphylla</i> L.	однолетние:						
	до цветения	7,86	16,06	7,78	22,8	10,28	44,41
	цветение	8,46	17,45	—	19,15	10,27	—
	плодоношение	8,25	19,31	7,23	15,22	—	47,38
<i>Anabasis salsa</i>	многолетние:						
	цветение	7,84	9,96	17,10	12,09	7,21	51,82
	возраст не указан:						
	до цветения	—	17,4	8,4	24,8	12,3	48,2
<i>Anabasis yuxare- tica</i>	цветение	7,84—8,65	9,96—19,60	6,93—17,10	12,09—22,95	8,9	44,9—56,24
	плодоношение	8,25	19,31—21,05	7,29—7,88	15,22—16,59	—	47,38—51,64
	до цветения	5,88—8,91	18,2—31,6	10,48—25,6	7,1—12,16	6,18—6,44	40,39—42,91
	цветение	5,30—5,67	30,08—33,06	12,07—14,54	8,46—10,69	—	38,78—43,17
<i>Anabasis eripoda</i>	плодоношение	5,30—7,99	21,34—30,17	11,47—16,35	8,53—14,25	6,93	40,89—48,02
	8/IX	7,38	16,87	23,72	6,61	—	42,50
<i>Anabasis</i>	цветение	—	14,64	—	10,56	—	—
	плодоношение	—	37,2	5,2	6,3	—	46,60

Изучение динамики накопления водонерастворимых углеводов в кустах растения разного возраста показывает, что количество их с возрастом увеличивается. Характер количественного изменения водонерастворимых углеводов в течение вегетации примерно одинаков в растениях 7 и 10—12-летнего возраста; к началу цветения количество их несколько уменьшается и возрастает к началу созревания. В растениях 15-летнего возраста количество их уменьшается к периоду бутонизации, к началу цветения увеличивается, а в период созревания снова падает. Эти растения более богаты крахмалом, чем молодые.

Наряду с углеводами были также определены пектиновые вещества методом пектата кальция. Результаты определений показали, что о какой-либо определенной зависимости динамики накопления пектиновых веществ от типа почв и возраста растения пока говорить невозможно.

Для более полной характеристики ульдюка и других видов анабазиса представляется интересным выяснение минеральных и других компонентов итсигека, которые имеют, по видимому, существенное значение в жизни растения.

Т а б л и ц а 41  
Минеральный состав некоторых видов анабазиса (в %)

Элементы, окислы и соли	Молодое	<i>A. aphylla</i> плодоносное	<i>A. aphylla</i> молодое	<i>A. Salsa</i> плодоносное
Калий	2,70	2,48	—	0,94
Натрий	3,24	2,98	—	2,34
Хлор	0,44	0,40	—	0,83
Серя	0,19	0,57	—	0,08
Фосфор	—	2,05 следы	—	—
Железо	0,04	0,03	—	0,20
K <sub>2</sub> O	2,07	—	—	—
SiO <sub>2</sub>	3,54	—	—	2,06
CaO	1,02	1,33	—	5,95
MgO	0,37	0,57	—	1,41
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	следы	—	—	0,15
KCl	—	—	0,9	—
NaCl	—	—	2,0	—
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	—	—	1,9	—
K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	—	—	1,6	2

К сожалению, пока очень мало таких данных. Изучение минеральных и других компонентов итсигека проводилось до сих пор вне всякой системы. В зависимости от постав-

ленных перед исследователями задач, растения исследовались по-разному.

В табл. 40 приводим данные различных авторов<sup>9,10</sup> о содержании наиболее важных компонентов итсигека и других видов анабазиса.

В табл. 41 нами собраны результаты определений минерального состава различных видов анабазиса, а в табл. 42—состав золы некоторых видов анабазиса.

Т а б л и ц а 42  
Состав золы некоторых видов анабазиса (в %)

Элементы, окислы и соли	Молодое	Плодоносное	Ульдюк	Плодонос- ное
Калий	—	13,79	4,93	13,80
Натрий	—	16,51	20,8	12,30
Кальций	—	—	10,4	—
Магний	—	—	8,2	—
Железо	—	0,16	0,14	1,04
Серя	—	3,16	—	0,42
Cl'	—	—	34,1	—
CO <sub>3</sub> '	—	—	3,17	—
SO <sub>4</sub> '	—	—	4,9	—
CaO	—	7,36	—	31,22
MgO	—	3,27	—	7,36
K <sub>2</sub> O	11,32	—	—	—
KCl	4,95	—	—	—
NaCl	10,61	—	—	—
K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8,41	—	—	—
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10,01	—	—	—

Как видно из данных табл. 42, зола анабазисов, в частности итсигека (*A. aphylla*), богата солями щелочных металлов, что позволяет получать поташ и соду в промышленном масштабе.

Таким образом, *A. aphylla* может быть использован как комплексное сырье для производства алкалоидов, органических кислот (щавелевая кислота) и поташа.

#### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ VI

1. И. П. Цукерваник, Тр. конфер. по изучению раст. ресурсов, Изд. Комитета Наук УзССР, 1937, стр. 107.
2. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, Т. И. Исламов, Изв. АН УзССР, № 4, 41 (1951), № 6, 56 (1952).
3. А. С. Садыков, О. С. Отрощенко, Изв. АН УзССР, № 2, 37 (1952).

4. Г. П. Сидякин, Соц. наука и техника, Изд. Комитета Наук УзССР, № 5, 93 (1937).
5. Л. К. Клышев, Изв. АН Каз. ССР, 39 (2), 60, (1947).
6. А. С. Салыков, Н. А. Ашрапова, ДАН УзССР, № 9, 17 (1950).
7. А. А. Шмук, Химия табака и махорки, Пищепромиздат, М.—Л., 1938, стр. 322.
8. А. Шестаков, Руководство к практ. занятиям по агрохимии, ч. II, Сельхозгиз, М., 1940, стр. 169.
9. Флора СССР т. 6, изд. АН СССР, М.—Л., 1936.
10. И. С. Попов, М. Ф. Томмэ Г. Ш. Елкин, П. Х. Попандуло, Корма СССР, состав и питательность, Сельхозгиз, М., 1944, стр. 132.
11. И. В. Ларин и др., Кормовые растения сенокосов и пастбищ СССР, т. 2. Сельхозгиз, М.—Л., 1951, стр. 127.
12. И. С. Шалыт, Н. М. Соколов Тр. Туркмен. филиала АН СССР, 5, 164 (1944).

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### Адени 60

- Алкалоиды** спутники анабазина 8, 182
- афиллин 8, 22, 53, 153, 157, 159, 168
  - афиллидин 8, 22, 53, 153, 157, 159, 168
  - лупинин см лупинин
  - основание V 22, 168, 182, 194
  - динамика их накопления и изменение 12, 19, 170, 171, 172, 173, 174
  - количественное содержание в разные периоды вегетации 171, 172, 173, 174, 177
  - растения 13
  - реактивы на них 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129
  - содержание алкалоидов при подрубке кустов 139, 174

### Алкалоид 73

Алкилпроизводные анабазина 109]

### Альдегидин 68

### Амид

- N-метилглюкозидопиридин 64
- N-d-глюкозидодигренинотиновой кислоты 82
- 3-I-глюкозидопиридин-иолид-β-карбоновой кислоты 82
- 3-N-d-глюкозидо-пиперидин-3-карбоновой кислоты 82
- N-метил-2-пиридон-5-карбоновой кислоты 81
- никотиновой кислоты 59, 60, 63, 72, 73, 82, 90
- N-d-рибозидопиперидин бромид-β-карбоновой кислоты 82

α-Амино-N-метил-анабазин 92, 93, 94, 95, 113

Аминоанабазин 91, 95, 113

Аминоанабазин α-и-α'-изомеры 87, 91, 92

- нитрование 92, 93
- N-аминоанабазин 96

### Аминоникотин 91

Аминопиридин 87, 92

Аминокислота d-l-α-аминовалериановая 65

Аминопиколлин 81

2-амино-5-метилпиридин 91

5-амино бром -и под-5-оксиникотиновая кислота 80

Анабадуст 154

Анабазин 7, 8, 19, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 35, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 58, 59, 87, 91, 93, 103, 108, 110, 111, 112, 113, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 170, 171, 174, 177, 179, 182

- гидрирование и дегидрирование 38, 39, 40, 44, 47, 49, 128
- история открытия 7, 22
- инсектицидные свойства 8, 153
- комплексные соединения 24, 125, 126
- константы ионизации 32, 34, 35
- методы выделения алкалоидов анабазиса 53, 126, 145, 147, 148, 149
- методы разделения алкалоидов 156, 157, 158, 159, 160, 161, 169
- метод разделения путем получения производных 156, 157
- — — адсорбционный 150, 151, 196
- — — бензонлирования и нитрозирования 158 159
- — — в углеводородах 161
- — — в жидком аммиаке 163, 164
- — — металлическом натрии 161, 163 164
- — — ошелачивания 148, 157, 158
- — — пикратный 137, 161
- — — фракционного ошелачивания 163
- — — фторосиликатный 135, 159, 160, 161
- — — хлоргидратный 35, 166
- — — микрохимического анализа 122, 123
- Анабазин метод разделения количественного определения 121, 131, 132, 135, 136, 137, 138
- — — ртутный 141
- — — фотоколориметрический 139, 140, 141
- — — в диффузорных соках 137, 141, 143
- — — в растительном сырье 132, 137, 140, 141
- — — в анабазисульфате 131, 137, 143
- Анабазин препараты в борьбе с вредителями растений 8, 153
- получение 23, 24, 98
- распределение между органическими растворителями 24, 27, 28, 29
- превращения 91, 98, 1
- реакции осаждения 121, 125, 127
- — расщепления 43, 44, 45, 47
- цветные реакции 121, 122, 124, 125, 128, 129, 130
- синтезы 40, 41, 42
- соли см. соли
- титрование 29
- фармакология 112
- физические константы 24, 31, 32, 36
- Анабазин окисление его и его производных 35, 43, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59
- Анабазин-лупинин 35, 44, 45, 53, 111, 123, 130, 157, 158, 159, 161, 165, 192
- титрование смеси 32, 35
- окисление смеси 52, 53
- Анабазин-сульфат 8, 19, 20, 29, 36, 52, 55, 122, 125, 131, 141, 145, 150, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 171, 178
- производство по водно-керосиновому методу 145, 146, 149, 150
- применение 8, 52, 153, 154, 155
- Анабазис разные виды 8, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 24, 211
- Анабазон 49
- Ангидрид никотиновой кислоты, см. никотиновая кислота—ангидрид
- Антипеллагрический витамин 60
- Аргинин-моноклоргидрат 65
- Анатабин 159
- Афиллин 8, 22, 153, 157, 159, 168, 170, 171 176, 179, 182, 194, 195, 196, 197, 198, 200

- Афиллин 8, 22, 153, 157, 159, 168, 171, 179, 182, 194, 195, 196, 197, 200
- N-Бензил-анабазин 110
- N-бензонл-анабазин 27, 49
- δ-бензонил-амино-δ-β-пиридилвалериановая кислота 49
- Берберин 66
- Бетанин 65
- β-бромпиридин 66
- Валериановая кислота 24
- Галоидникотиновая кислота 80
- Галоидирование анабазина 112
- Гексагидроникотиновая кислота 85
- Гигриновая кислота 51
- Гидрастин 66
- Глицин 65
- Глутаконовый альдегид 90, 140
- Глутаминовая кислота 65
- d-глюкоза 65
- Глюкозодниодид никотиновой кислоты 60
- Деметилирование 56
- Диазотирование аминанабазина 91, 92
- Диалкилникотиновые кислоты 68, 69
- Диалкилпиридины 69
- Ди-γ-(N-анабазин-пропил)-амино-ди-анабазинпропил-мочевны 106
- Дигидрокозимаза 64
- Дигидроникотинамид 64
- Диметиланабазон 50, 51
- Диметилсульфат 65
- Дипикрат норникотина 57
- Дипиридил и его производные 39, 40, 48, 49, 70
- Дипиридил 39, 40, 43, 45, 100
- Диоксан 57
- Диэтиламид никотиновой кислоты, см. кордиамин
- Диэтиламин 78
- Диэтиламинопропанол 76
- Диэтиламиноникотиновая кислота 79
- Диэтиламиноэтанол 192, 193
- Дихлорникотиновая кислота 71
- Дихлорэтан 28, 147, 148, 149, 157
- Ежевник безлистный 13
- Изомеризация пиридин-сульфотриоксида в β-пиридин-сульфоновую кислоту 100
- Изохинолин 46, 67,
- Иодникотиновая кислота 80
- Изоникотиновая кислота 79
- Камферамид 77
- Камфора 79
- Карбаминалхинолин 113
- Карбоксиэтилаанабазин 105
- N-карбоновые кислоты 56
- Кислота
  - акриловая 105
  - кремневольфрамовая 121, 131, 134
  - органические анабазиса 203, 204, 205, 206
  - пикриновая 98, 121, 161
  - реактивы на алкалоид 121
- Кислота фосфорно-вольфрамовая 121
- молибденовая 121

- хлорная 121
- лимонная 207
- щавелевая 150, 151, 153, 205
- Кордямин 78
- Козимаза 60, 63, 64, 82
- Кониин 110, 123, 124, 125
- Кофермент 60, 82
- Крахмал 202
- Лактам-γ-(β-пиридин) α-пиперидона 49
- Лимонная кислота, см. кислота лимонная
- Лобелин 110, 113
- Лупинин 8, 22, 32, 35, 45, 52, 87, 109, 111, 123, 124, 128, 130, 153, 158, 159, 161, 162, 170, 171, 176, 182, 186, 188, 189, 190, 192, 195
  - константы ионизации 32, 34
- Лупининовая кислота 52, 53, 54, 183
- Лупинин-его производные 35, 161, 163, 170, 183, 189, 190, 191, 192
- N-метиланабазин 32, 34, 44, 49, 56, 57, 91, 94, 95, 98, 103, 109, 110, 111, 113, 128, 130
- Метилкониин 110
- N-метил 2-пиридон-3-карбоновая кислота 84
- Метилникотинамид 60, 63
- Метил-никотиновая кислота 72,
- Метил-пиперидин 98
- Метилизохинолин — 43
- N-метоксанабазин 51
- Морфин 79
- Мочевина 106
- β-нафтол 75
- Нафтол-лупинин 196
- Неоникотин 23
- Никодуст 154
- Никотин 22, 23, 30, 34, 35, 44, 46, 56, 91, 110, 112, 113, 121, 123, 124, 125, 128, 130, 137, 138, 139, 140, 153, 170, 172, 177, 178, 179.
  - окисление его и его производных 51, 57, 58, 67
- Никотинамид 59, 63, 69, 72, 82
- Никотин-сульфат 154
- Никотинил
  - хлорид 71, 74, 86
  - N<sup>4</sup>-этил-N-ацетил-сульфаниламид 86
- N<sup>4</sup>-никотинил-сульфидин 88
- Никотинил-N<sup>4</sup>-ацетил-сульфанил-N гуанидин 86, 88
- N<sup>4</sup>-никотинил-N-сульфанилтиазол 88
- N<sup>1</sup>-никотинил-N<sup>4</sup>-этилсульфаниламид 87
- Никотиниламид 76
- Никотиновая кислота 43, 49, 52, 108, 112, 139
  - получение 35, 58, 67
  - синтез 51, 55, 66
  - амид, см. амид никотиновой кислоты 59, 63, 69, 71, 72
  - ангидрид 71, 72
  - диэтиламид, см. кордямин 78
- Никотиновая кислота, ее производные 36, 41, 50, 59, 70, 79, 112, 170
  - осаждение 54
  - физикохимические свойства 69
  - применение в медицине кислоты и ее производных 59, 60, 69, 86
  - микрохимический анализ 123
  - количественное определение 90, 91, 139

- соли 54, 65, 69
- Никотинилсульфаниловая кислота 86
- Никотинил-хлорид 71, 74, 86
- Нипекотиновая кислота, см. гексагидроникотиновая кислота
- Нитрил-никотиновая кислота 73
- β'-нитро-α-амино-анабазина 93, 158
- Нитрозоанабазин 32, 34, 96, 158
- Норлобелин 110
- Норлупинин 53, 54, 184, 186, 187
- Норникотин 23, 56, 57, 110, 130, 137, 139, 173, 179
- Норскополин 56
- Нортропан 56
- Нортропидин 56
- Окиси-алифатические конденсации с гетероциклическими аминами 108
  - конденсации с анабазином 108
- α-оксанабазин 93
- N-оксид никотиновой кислоты 85
- N-(β-оксипропил)-анабазин 108
- N-(β-оксипропил)-анабазин 108
- Органические кислоты 203, 204, 205, 206
- Основания
  - аммониевые 75, 103
  - пиридины 66
  - хинолины 67
- Пектиновые вещества 203, 207, 210
- Пептамин 171
- β-пиколон 43, 67
- Пикрат, см. соли пикриновой кислоты
- Пикрат анабазина 27, 98
  - рацемического анабазина 27
- Пикриновая кислота 98, 121
- Пикролонат, см. соли пикролоновой кислоты 24, 27
- Пиридоксин 74
- Пиридин 23, 24, 30, 36, 38, 43, 44, 45, 47, 49, 59, 66, 109, 122
  - аминирование 91
  - карбоновые кислоты 59
  - производные 23, 35
  - реакции с анабазином 139, 140
  - сульфокислоты 66
  - сульфотриоксид 98, 100
- Пиридиненорлупинин 109
- Пиридиннитрозамин 93
- Пиридон 49
- Пипекотиновая кислота 40, 50,
- Пиперидин 30, 34, 45, 98, 128, 130
- Пиперидон 49
- 1 пирролинкарбоновая кислота 65
- Пролин 64, 170
- N (β-пропионамид)-анабазин 104
- Пропионовый альдегид 111
- Пропаинитрил
  - производные 102
- N-(β-пропионитрил)-анабазин 102, 103, 105
- N-(β-пропионидиэтиламин)-анабазин 103
- N-пропил-анабазин 111
- Реактивы на алкалоиды 121
- Рибоза 60

Скополин 56  
 Соли  
   — анабазина 24, 145  
   — виннокислая 24  
   — малоновокислая 24  
   — сернокислая 24, 27  
   — уксуснокислая 24  
   — хлористоводородная 24, 35  
   — анабазина с солями меди 25  
   — аммониевых оснований 75, 103  
   — пиридиния 66  
   — никотиновой кислоты 69  
   — калиевая соль сульфаминовой кислоты, см. сульфаминовая  
   — кислота калиевая соль  
   —  $\alpha$ - $\beta$ -дипиридил-5-сульфановой кислоты 100  
 1-спартеин 171, 183, 196  
 Стрептоцид 86  
 Стрихнин 49  
 Сульфанилабазин 96  
 Сульфаниловая кислота анабазина 98, 110  
   — — — калиевая соль 98  
 Сульфаниламид 95  
 Сульфаниламидные препараты 86  
 Сульфаниламидные производные анабазина и амино-N-метил-анабазинов 95  
 Сульфаниламидо-N-метиланабазин 96  
 $\beta$ -сульфопиридин 66  
 Сульфокислота  $\alpha$ , $\beta'$  дипиридила 100  
 Тетраацетил-глюкозидопиридин-бромид-3-карбоновзая кислота 82  
 Тиазол 76  
 Тиомочевина 76  
 Тионикотиновая кислота 79  
 Тионилхлорид 71  
 Триметиламин 34, 186  
 Тригонеллин 65, 66  
 Триптофан 64  
 Тритон Б 104  
 Трихлорникотиновая кислота 72  
 Тропан 56  
 Тропин 56  
 Тропингенин 56  
 Тропинин 56  
 Углеводы в Ульдрике 203, 207  
   — воднорастворимые 207, 208  
   — воднонерастворимые 207, 210  
 Фелингова жидкость 82  
 Фенатин 76  
 Фенилпропилиникотиниламид 78  
 Фенилэтилен и его производные 89  
 О-фенил-лупинин 196  
 Фенилуретан 108  
 Фталевый ангидрид 58  
 Фтивазид 79  
 Фторсилкат анабазина 24, 135, 159, 160  
 Фторсодержащие производные никотиновой кислоты 81, 82  
 Фтортирозин 80  
 2-фтор-6-никотинамид 82  
 Фторфенилаланин 81

Фторникотиновая кислота 82  
 Фурфурол 75  
 Хиальдин 67  
 Хиолин 46, 67  
 Хиолиновая кислота 109  
 Хиолиновые основания 67  
 Хлор-N-метиланабазин 91  
 Хлор-анабазин 50, 92  
 Хлорлупинин 191, 193  
 Хлорамин 90  
 Хлорангидрид никотиновой кислоты 71, 74  
 Хлористый бензил 110  
 Хлористый тионил 71  
 Хлорникотиновая кислота 50, 51, 80, 91  
 $\beta$ -цианпиридин 36, 41, 66, 73  
 5-циан- $\alpha$ , $\beta'$ -дипиридил 100  
 Цинхонин 66  
 Цинхомероновая кислота 66, 72  
 Цитроновое кислота 65  
 Щавелевая кислота 150, 153, 205  
 Эстерон 65  
 Этил-6-метилпиридин 68  
 Этилсульфаниламид 86  
 Этилникотинат 60  
 Этилацетиланилид 87  
 Эфедрин 113  
 Эфиры никотиновой кислоты и ее производные 36, 71, 74  
   — бутиловый 74  
   — метиловый 72, 74  
   — пропиловый 74  
   — хлорэтиловый 79  
   — этиловый 41, 70, 74, 79  
   — ацетоуксусный 68  
   —  $p$ -аминобензойной кислоты 76

# ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

Азизов 71, 114, 117  
 Айрапетова 30  
 Акопов 200, 202  
 Алавия 114  
 Александрова 192, 202  
 Алнев 43, 115  
 Амосова 55  
 Аничков 112, 113, 120  
 Арасимович 119  
 Арбузов 76, 118  
 Ахундова-Туаева 20, 21  
 Ашрапова 20, 108, 120, 212

Бабак 30, 114  
 Багдановская 21  
 Багдашев 20, 21  
 Баньковский 150, 160, 181  
 Баррет 58, 116  
 Баумерт 182, 201  
 Баджетт 67, 115  
 Бауэр 122, 184  
 Барышников 156, 180  
 Беату 118  
 Безр 58, 72, 116, 117  
 Бейльштейн 115  
 Беневоленская 43, 115, 191, 202  
 Бехли 103, 102  
 Бильман 118  
 Благовещенский 20  
 Блау 39, 115  
 Бовн 28, 114  
 Богданов 121  
 Бокучева 116  
 Бороздина 23, 138, 139, 140  
 Браун 33, 180  
 Бродский Д. А. 115  
 Бродский Б. А. 119  
 Брадлов 64, 116  
 Букина 116  
 Буркат 125, 143  
 Буцкус 119  
 Бухи 118

Васильченко 20  
 Василевский 155, 180  
 Валенс 115  
 Ванино 116  
 Валлах 120  
 Васюнина 58, 116  
 Введенская 24, 114, 166, 168, 180, 202

Вайдель 66, 117  
 Вейсбах 116  
 Веннер 117  
 Верник 19, 21  
 Вейганд 84, 118  
 Вильгельм 117  
 Виллард 157  
 Вильштеттер 116, 184, 201  
 Вильямс 116  
 Винокурова 76, 118  
 Винтерфельд 200  
 Винтерштейн 180  
 Вискотини 118  
 Вооль 59, 116  
 Волков 180  
 Вогт 118  
 Вольфенштейн 76, 118  
 Вудвард 67  
 Воскресенский 153, 180  
 Вригт 117

Габель 117  
 Галат 73, 117  
 Галиновский 200, 202  
 Галузо 20, 21  
 Георг 117  
 Кависки 119  
 Герасимов 180  
 Гесс 116  
 Гергард 183  
 Гнекс 181  
 Гильман 117

Гольдфарб 75, 118  
 Гольшейдер 201  
 Гонсалес 68, 117  
 Горбачев 30, 114  
 Горбачева 116  
 Горвич 76, 118, 128  
 Гордон 117  
 Горянинова 131, 143  
 Гохрентер 116  
 Гранитова 25, 168, 180, 202  
 Граф 71, 72, 80, 117, 118  
 Грегер 180  
 Григорович 39, 41, 41, 50, 91, 115, 119

Григоровский 79, 118  
 Гроссе 115  
 Гришкевич-Трохимовский 77, 118  
 Гроссман 63  
 Гуревич 80, 118, 202  
 Гурьянова 29  
 Гусинни 21

Даниэльс 86, 119  
 Дарп 117  
 Давсон 65, 116  
 Дашкевич 112, 120  
 Деятин 60, 91, 116, 119  
 Демонтерик 149, 179  
 Джаллов 114  
 Джиннис 117  
 Дискина 171, 180  
 Дубинни 43, 115  
 Дулова 114

Евтушенко 181  
 Елвейн 117  
 Евдокимов 118  
 Ермаков 119  
 Ефимов 179

Железвякова 156, 180  
 Жданович 111, 120  
 Жуков 114, 123  
 Журавская 180

Захарьянц 116  
 Забоев 115, 159, 180  
 Збарский 116  
 Зглинская 116  
 Зелинский 20, 44, 115  
 Землинский 20, 115  
 Зицер 91, 119  
 Зубов 155, 180

Ивамото 86, 119  
 Иванов 116  
 Игнатъева 44

Иглаур 116  
 Ильин Г. С. 181  
 Ильин М. М. 15, 20, 21, 181  
 Ильинская 155, 180  
 Инг 196  
 Ипатьев 115  
 Ионес 114  
 Иоснкова 91, 119

Кабачник 22, 93, 119, 184, 202

Кабе 130, 143

Каурс 44, 115

Кало 118

Камельс 117

Канал 201

Каррер 64, 82, 115, 118, 183, 184, 185, 186, 201

Кассель 118

Кассола 182, 201

Касымов 176

Кац 123, 143

Кауфман 67, 116, 117

Каухова 118

Кацнельсон 92, 119, 184, 190, 202

Келлер 137, 144

Кецлер 23, 27, 114

Кимен 79, 118

Кинг 70

Клемо 85, 118, 184, 189, 201

Клингсберг 80, 118

Клышев 19, 20, 21, 140, 141, 144, 173, 178, 181, 203, 207, 212,

Кнокс 63, 116

Кнуньвиц 9, 43, 115, 120, 191, 202

Княгиничева 116

Коваленко 117, 123, 143

Комиссаров 155, 180

Кондо 202

Кёниг 119, 144

Коновалова 52, 137, 144, 150, 171, 179, 180, 196, 202

Корнева 114

Коровин 14, 15, 20

Королева 120

Кост 10

Кочетков 68, 117

Красуский 120

Кранцлейн 115

Кретович 116

Крингер 116

Кросслей 119

Кузнецов 118

Куликов 27, 114

Кумов 114

Курсанов 44, 115

Кушнер 118

Ладенбург 85, 118, 120  
Лазурьевский 9, 11, 20, 115, 180, 202  
Лайблнн 117  
Ларин 21, 202  
Лебедев 67, 117  
Ливней 13, 114  
Лоссик 49, 115  
Людю-Гендер 119

Мавлянов 116  
Мазовер 118  
Майлун 19  
Макарова-Землянская 47, 115  
Макеева 118  
Максимов 86, 118  
Маликов 115  
Мамоли 40, 41, 115  
Мардашев 116  
Марион 114  
Маркачева 67, 117  
Маркс 116  
Массагетов 8, 14, 18, 22, 133, 143, 174, 181  
Матвеев 51, 115  
Маткевич 120  
Машковский 60, 116, 118  
Мелькумян 18, 20, 174, 181  
Мельников 55, 65, 116  
Мельцер 130, 143  
Мауэр М. 71  
Мауэр Н. 117  
Меньшиков 8, 22, 23, 35, 39, 40, 41, 49, 50, 65, 91, 92, 111, 157, 158, 159, 168, 182, 194  
Меркулов 202  
Миджоян 74, 119  
Мортон 128, 143  
Муррау 117  
Мюллер 116, 201

Набиев 20  
Набиходжаев 197, 202  
Набоков 156, 180  
Нельсон 31, 114  
Наркузиев 31  
Неническу 115  
Нертеу 119  
Несмеянов 68, 117  
Никитин 67, 117  
Норкина 27, 31, 96, 109, 110, 196, 197,

Овчаров 64, 116  
Ольшанский 120

Орехов 7, 8, 12, 22, 23, 27, 31, 35, 40, 47, 49, 50, 91, 96, 109, 110, 157, 158, 159, 182, 194, 196, 196, 197, 198, 200  
Орлов 179  
Ориник 157  
Осинина 29, 14  
Отрошенко 9, 95, 98, 140, 172, 176, 203

Павлов 20  
Пакендорф 120  
Перельман 119  
Першин 118  
Петроченко 181  
Пивоваров 180  
Пикте 22, 113, 117  
Плесков 165, 180  
Плещицер 112, 120  
Погодина 155, 180  
Полуэктов 113, 120  
Попов 214  
Попандопуло 214  
Прейн 20  
Преображенский 59, 72, 116, 117  
Прокошев 181  
Протива 118  
Понамарев 119

Рабинович 150, 171, 179, 180, 196, 202

Ракитин 116  
Рамзай 114  
Рапер 184, 203  
Рахимов 27, 114, 195, 202  
Рачинский 76, 90, 118, 119  
Риковский 114  
Рингер 118  
Розвадовский 123, 140  
Розенблюм 55, 116  
Ростоцкий 150, 180, 181  
Ротши 22, 117  
Рубцов 119  
Рушин 114

Сабатье 118  
Сазонова 118  
Сахобиддинов 21  
Садыков 11, 43, 44, 49, 58, 86, 95, 108, 128, 140, 163, 172, 189, 192, 203  
Сакконн 70, 117  
Сараев 115  
Саргин 112  
Сидякин 205, 214

Зейглер 186  
Зильбер 116

Скрауп 115  
Снмон 75, 116, 18  
Снсакин 181, 203  
Скворцов 120  
Слободин 119  
Смирнов 181  
Соколов А. Г. 114, 115, 143, 179, 180, 203  
Соколов В. С. 12, 20  
Соколов Н. М. 21, 181  
Спасокукоцкий 115, 163, 180, 202  
Станков 180  
Суббаров 118  
Сумарокова 29  
Сушкевич 26, 114  
Сырнева 113, 120  
Смит 22, 23, 27, 39, 40, 42

Талнпов 26, 114  
Тафель 115  
Терновский 114  
Тереньтев 101, 119  
Тнмбеков 102, 119  
Торопов 26, 29, 114  
Тсакалато 114  
Трупп 147, 179  
Тунмани 130, 143

Угренинова 19, 21  
Удовенко 24, 25, 26, 29, 30, 32, 166, 168, 192  
Урбан 118

Фаннштейн 130, 143  
Фихтер 57  
Фишер 66, 117  
Флеров 117  
Форгет 118  
Фукс 125, 143  
Фореман 117  
Фурно 184  
Фритц 118

Хааг 120  
Хоген 197, 204  
Холенкий 55, 80, 116, 118  
Ханларова 43, 115, 174  
Харди 117  
Харнусе 118

Хартунг 118  
Хавкина 118  
Хевилланд 118  
Хильткуст 119  
Хмелевский 67, 117  
Хмура 23, 114, 121, 137, 143, 144  
Ходнетт 75, 118  
Хдльман 84, 118  
Хубер 116  
Черевитинов 116  
Цитович 179  
Цукерванн 9, 213

Челинцев 43, 115  
Чнннбабин 91, 92, 119

Шалыт 19, 21, 172, 173, 181, 212  
Шатенштейн 163, 165, 180  
Шахор 119  
Швайкова 122, 123, 143  
Шестаков 214  
Шншков 115, 155, 180  
Шёпф 23, 42, 114, 180  
Шильбах 117  
Шмидт 183, 201  
Шмук 22, 23, 55, 69, 91, 122, 138, 139, 140, 177, 178, 179, 207  
Шорыгин 47  
Шпет 23, 27, 40, 40, 71, 72  
Шпитцер 117  
Штаре 82, 118

Щипанова 18, 21  
Щукина 79, 118

Эйснер 115  
Энглер 72, 74, 117  
Энгельгарт 116  
Эрнштейн 22, 113, 161, 180  
Эшбаев 114

Юнусов 9, 12, 17, 20, 26, 172, 180  
Юсупов 95

Яковлева 118  
Яонн 200, 202  
Янсон 153, 180  
Янина 118



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	7
Глава I. Общие сведения . . . . .	11
Глава II. Химия анабазины . . . . .	22
Глава III. Методы качественного и количественного определения анабазины . . . . .	121
Глава IV. Получение и разделение алкалоидов . . . . .	145
Глава V. Алкалоиды—спутники анабазины . . . . .	182
Глава VI. Органические кислоты, углеводы, пектиновые и минеральные вещества анабазиса . . . . .	203
Предметный указатель . . . . .	213
Именной указатель . . . . .	220

Абид Садыкович Садыков

## ХИМИЯ АЛКАЛОИДОВ ANABASIS ARHYLLA

Редакторы Издательства М. П. Голубев и А. Б. Чернявская  
Технический редактор А. Т. Шепельков  
Корректор Ю. Ф. Быкова

Р06843. Сдано в набор 10/VIII-55 г. Подписано к печати 28/VI-56 г.  
Бумага 60×92<sup>1</sup>/<sub>16</sub>=7,0 бум.—14,5 печ. л. 2 вкл. Изд. л. 13,7.  
Тираж 1000. Цена в ледериновом переплете 13 р. 50 к.

Типография Издательства АН УзССР, Ташкент, Хорезмская, 9. Заказ 1255  
Адрес Издательства: ул. Куйбышева, 15.

## О П Е Ч А Т К И

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
14	1 сверху	гр	гро
14	2 сверху	северо-з	северо-за
27	табл. 4, графы 5 и 6	·НСI	·2НСI
42	4 снизу	и зи	и из
60	10 сверху	1912	1937