

Г. В. ЛАЗУРЬЕВСКИЙ,  
И. В. ТЕРЕНТЬЕВА,  
А. А. ШАМШУРИН

**ПРАКТИЧЕСКИЕ  
РАБОТЫ  
ПО ХИМИИ  
ПРИРОДНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ**

**ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ,  
ПЕРЕРАБОТАННОЕ  
И ДОПОЛНЕННОЕ**

Допущено  
Министерством высшего и среднего  
специального образования СССР  
в качестве учебного пособия для студентов  
химических и биологических специальностей  
университетов и фармацевтических  
специальностей вузов



**ИЗДАТЕЛЬСТВО  
«ВЫСШАЯ ШКОЛА»  
М О С К В А  
1 9 6 6**

В книге приведены практические работы по методам выделения, разделения и идентификации индивидуальных органических соединений из природных продуктов и описаны синтезы и превращения этих соединений.

Практикум предназначен для широкого круга студентов, аспирантов и исследователей, специализирующихся по органической химии, биохимии, технологии пищевых и фармацевтических препаратов, а также в области регуляторов роста растительных и животных организмов.

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

В программу практикума по органической химии для студентов химических и биолого-почвенных факультетов университетов входит раздел «Индивидуальные вещества из природных продуктов», предусматривающий проведение небольшого числа работ по белкам, сахарам, жирам, пуриновым основаниям и некоторым другим соединениям.

Эта программа не охватывает всех классов природных соединений. Кроме того, учебно-методических пособий с широким подбором наглядных примеров выделения органических веществ из растительного и животного сырья еще нет. В имеющихся практикумах по органической химии (Фишер, Гаттерман, Ортнер) приводятся некоторые работы с природными соединениями, но их немного и они не отвечают современному состоянию химической науки.

Потребность в методических пособиях для практических работ по природным соединениям ощущается не только в университетах, но и в сельскохозяйственных, химико-фармацевтических, а также технологических институтах, готовящих специалистов для пищевой промышленности. И эта потребность все возрастает в связи с повышением роли исследований в области природных соединений.

В основу настоящего руководства положен главным образом опыт практических занятий, курсовых и дипломных работ, которые выполнялись в течение ряда лет на кафедре органической химии Кишиневского университета. В книге приведены методы выделения большого числа индивидуальных органических веществ из доступного

природного сырья, что позволяет подбирать практические работы в зависимости от наличия реактивов в лаборатории, её оснащённости и целенаправленности. Описаны вещества, находящиеся в природных продуктах в готовом виде, а также вещества, получаемые из них расщеплением (гидролиз, окисление и др.).

При составлении методик практических работ использовались литературные данные, проверенные и уточненные в процессе занятий со студентами. Частично привлечены оригинальные методики, предложенные специалистами в области химии природных соединений. Некоторые методы заимствованы из опыта работы Института органической химии и биохимии Чехословацкой Академии наук.

Настоящим пособием студенты могут пользоваться лишь после ознакомления с простейшими приемами экспериментирования в лаборатории органической химии (работы с природными веществами проводятся обычно после практикума по органическому синтезу). Такие приемы описаны в имеющихся руководствах, поэтому в разделе, предшествующем препаративной части, приведены лишь общие методы выделения органических веществ из растительных и животных продуктов и методы разделения сложных природных смесей.

Составляя практические работы, авторы не задавались целью описать во всех деталях методы выделения и идентификации природных веществ; они освещаются в специальной литературе. Здесь подобраны лишь наиболее типичные и важные примеры выделения индивидуальных соединений из природного сырья, доступные для изучения органической химии.

Учебное пособие такого рода издается впервые, и все критические замечания будут приняты с благодарностью.

1961 г.

*Авторы.*

## ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Химия природных соединений, непосредственно примыкающая к биологии, развивается в последние годы с исключительной быстротой благодаря взаимному проникновению идей и методов исследования в этих науках. Стимулом для такого развития является величие конечной цели — познание физико-химической сущности жизненных процессов и их регулирование в организмах животных и растений.

В этой связи еще больше возрастает потребность в специалистах, хорошо подготовленных по химии и физике, владеющих современными методами очистки, идентификации и определения строения веществ, выделенных из растительных и животных продуктов.

Однако в вузах, как правило, практических работ по природным соединениям проводится мало. В известной мере это объясняется недостатком учебно-методических пособий с более или менее широким подбором примеров исследования органических веществ. Наше пособие «Практические работы по химии природных соединений», вышедшее в 1961 г., в некоторой мере восполнило этот пробел. Однако книга оказалась не лишенной и некоторых недочетов, в частности, в ней не было синтезов природных соединений и их аналогов.

Во втором издании увеличено число работ, в которых описываются методы выделения индивидуальных органических веществ из сложных природных смесей и их идентификации, расширен круг практических работ по превращениям природных соединений и введены синтезы. Это обеспечивает более широкий выбор учебных работ в

зависимости от направленности лабораторий, подготовленности и интересов студентов, наличия исходных материалов и т. п. Практические работы могут быть рекомендованы также аспирантам и молодым сотрудникам научно-исследовательских институтов и помогут им в освоении методов исследования природных соединений.

При подборе препаратов для практикума, естественно, сказались научные интересы авторов, поэтому не все разделы химии природных соединений представлены в книге с одинаковой полнотой. Особенностью книги является то, что в большинстве случаев описываются сравнительно низкомолекулярные вещества растительного происхождения.

Во втором издании решено вовсе исключить биополимеры. В первом издании эта группа природных соединений была представлена скупо и не соответствовала их значению. Учитывая специфику методов исследования, следует издать практикум по биополимерам отдельно.

Мы очень благодарны всем лицам, приславшим нам материалы для практических работ.

1966 г.

*Авторы.*

## ВВЕДЕНИЕ

Органическая химия за полтора века своего существования накопила огромный фактический материал: изучено уже свыше миллиона углеродсодержащих соединений, различающихся по составу и строению, а следовательно, и по свойствам. Появились новые ответвления в органической химии, где материал описывается в зависимости от объектов, методов и целей исследования. Возникла химия угля, химия нефти, химия красителей, химия высокомолекулярных соединений и др. Один из больших ее разделов — химия природных соединений.

На разных этапах соотношение между этими разделами органической химии менялось по числу изучаемых соединений и по их значимости для теории и практики. Вначале органическая химия представляла, по существу, химию растительных и животных веществ. Затем преобладающее развитие получил синтез. Первая половина XX столетия охарактеризовалась бурным расцветом органического синтеза. В лабораториях были воспроизведены многие природные вещества и получены их аналоги, синтезированы соединения новых типов, не встречающиеся в природе. Теперь стало возможным получать вещества с заранее заданными свойствами. Синтетические продукты широко используются вместо природных (лекарственные вещества, каучук, душистые вещества, синтетические волокна и др.) и в настоящее время получили исключительное распространение и значение в жизни человеческого общества. Успехи в изучении белков, ферментов, витаминов, гормонов, гликозидов, алкалоидов и антибиотиков прочно закрепили и за ними достойное место в



органической химии. Продукты жизнедеятельности организмов оказались неисчерпаемым источником оригинальных и разнообразных по строению органических соединений. Одни из них используются в практике непосредственно или после частичной химической переработки (пищевые продукты, лекарственные и душистые вещества, целлюлоза), другие являются замечательными моделями для синтеза, так как раскрывают новые удивительные сочетания атомов углерода между собой и с другими элементами. Такое взаимопроникновение анализа и синтеза определяет высокий уровень современной органической химии, ее исключительную созидательную силу.

Изучение природных веществ обогащает органическую и биологическую химию новыми фактами, новыми методами исследования, расширяет теоретические представления в органической химии. Именно здесь получили благодатную почву для развития стереохимии и конформационный анализ.

Важнейшая задача органической химии — осуществить диалектический переход от неживого к живому — непосредственно связана с природными веществами. На пути к решению этой задачи достигнуты большие успехи. В настоящее время химия природных соединений становится наукой, проблемы которой примыкают, а порой даже сливаются с проблемами биологии. Эту область знаний определяют теперь как биоорганическую химию, подчеркивая тем самым, что на современном этапе развития ставятся задачи не только изучать строение и свойства веществ, продуцируемых животными, растениями и микроорганизмами, но и выявлять пути, условия, причины их образования, а также роль этих веществ в самих организмах. Здесь органическая химия глубоко проникает в биологию и из науки, описывающей явления природы, превращается в науку, активно воздействующую на нее. Постепенно накапливается фактический материал, позволяющий устанавливать закономерности между строением органических соединений и их биологическими свойствами.

С другой стороны, в биологии все чаще возникает необходимость использовать методы химии и развивать химические воззрения. Обмен веществ, воспроизводство, наследственность, иммунитет и другие процессы и явления в основе своей — химические и должны быть соответственно охарактеризованы. Прежние традиционные методы био-

химии оказались уже недостаточными, и это породило новый раздел науки — молекулярную биологию.

В последние годы возрос интерес к изучению объектов живой природы, к познанию основных закономерностей науки о жизни, как говорят, «на молекулярном уровне», т. е. процессы, происходящие в живых клетках, истолковывать с позиций точных наук. Такие исследования позволяют проникать в самое существо, в интимнейший механизм элементарных жизненных проявлений. Речь идет не о сведении биологических процессов к химическим, а о попытках объяснения их при помощи химии.

Практическим следствием более глубокого познания биологических явлений будет возможность управлять ими, использовать для лучшего удовлетворения потребностей человека. Это значит уметь предупреждать болезни, направленно выращивать высокоурожайные растения и выводить продуктивные породы сельскохозяйственных животных, искусственно воспроизводить процессы фотосинтеза и т. п.

Однако, несмотря на значительные успехи в области молекулярной биологии и биоорганической химии, многие вопросы химии жизненных процессов все еще остаются нерешенными.

Количество описанных органических веществ, продуцируемых растениями, животными и микроорганизмами, исчисляется уже многими десятками тысяч. Оно быстро возрастает по мере продолжения поисков и совершенствования методов изучения сложных органических соединений. Многообразие строения природных веществ, так же как и синтетических, оказывается практически неисчерпаемым.

Химия природных соединений является неотъемлемой составной частью органической химии, использует ее теорию и методы, но в ней есть свои специфические особенности. Строение природных веществ нельзя рассматривать вне связи с их предшественниками, поэтому химики, работающие с природными веществами, должны заниматься вопросами биосинтеза и биогенеза.

Природные вещества невозможно сгруппировать только по химическим признакам; необходимо принимать во внимание физиологические и иные свойства. Поэтому обособились такие классы, как витамины, антибиотики, дубители, алкалоиды и др., включающие самые разнообразные соединения. Вещества родственного строения

и со сходными химическими свойствами в ряде случаев относят к разным классам. Так, например, гликозиды с флавоноидным скелетом являются одновременно и красителями и танидами. В химической литературе принято подразделять природные вещества на следующие важнейшие группы:

- I. Кислоты и их производные. Липиды. Жиры и воска.
- II. Аминокислоты. Белки. Ферменты. Нуклеиновые кислоты.
- III. Многоатомные спирты. Углеводы. Пектины. Камеди.
- IV. Лигнины.
- V. Терпеноиды. Каротиноиды. Каучук. Эфирные масла.
- VI. Стероиды.
- VII. Гликозиды.
- VIII. Кумарины.
- IX. Флаваноиды.
- X. Дубильные вещества.
- XI. Алкалоиды.
- XII. Антибиотики.
- XIII. Витамины.

В данном руководстве все описываемые вещества сгруппированы таким образом.

В первой и второй главах практикума даются краткие сведения общего характера о методах выделения, разделения, очистки и идентификации индивидуальных соединений. В препаративной части приведены эти методы в приложении к представителям отдельных классов, причем такие вещества, как белки, нуклеотиды, полисахариды и другие биополимеры, не включены в перечень работ.

## Глава I

### ВЫДЕЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ПРИРОДНЫХ ПРОДУКТОВ

Природные органические соединения отличаются большим многообразием физических и химических свойств. Среди них встречаются относительно простые по составу жидкие вещества, обладающие значительной летучестью, твердые кристаллические соединения, в широком интервале отличающиеся друг от друга по температуре плавления и растворимости, и, наконец, высокомолекулярные. По химическим свойствам это углеводороды, спирты, кислоты, основания, углеводы и т. п. или их соли, эфиры и другие производные.

Наиболее распространены два способа выделения органических соединений из природных продуктов: перегонка с водяным паром и экстракция растворителями. Первым способом получают сравнительно небольшое количество веществ. Второй способ более универсален.

#### ПЕРЕГОНКА С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

Перегонка с водяным паром имеет наибольшее значение для выделения эфирных масел. Эфиромасличные растения отличаются невысоким содержанием летучих веществ (редко более 1%). Чтобы получить эфирное масло в количествах, достаточных для исследования, необходимо переработать большое количество растительного материала. Для этого используются металлические перегонные аппараты особой конструкции (рис. 1).

В лабораториях применяют обычный прибор для перегонки с водяным паром, но колбу берут по возможности больших размеров и до горла загружают сырьем. Наклонное ее положение необязательно (рис. 2).

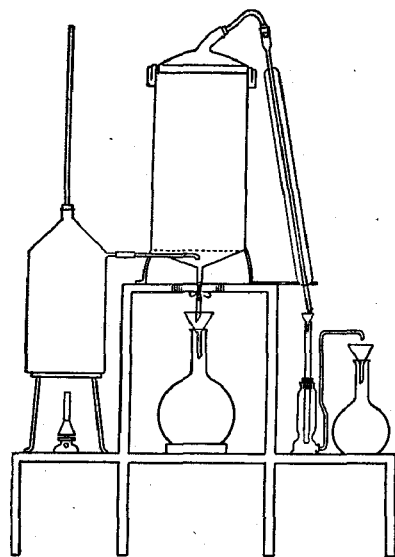


Рис. 1. Металлический перегонный аппарат

Приемником служат градуированная трубка с оттянутым концом или пипетка, опущенная в большую пробирку с тубусом. Верхний конец трубки расширен или снабжен небольшой конической воронкой. В таком приемнике можно не только собирать эфирное масло, но и определять его выход.

При помощи градуированной трубки эфирное масло легко отделяют от водного слоя. Для этого верхний конец трубки закрывают пальцем, трубку приподнимают и осторожно сливают воду, масло переносят в склянку и сохраняют для дальнейшей работы. Если нужно отогнать большое количество масла, в качестве приемника применяют флорентийский сосуд (рис. 3).

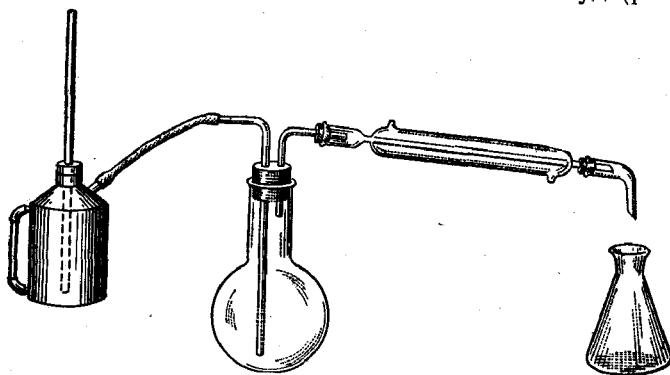


Рис. 2. Прибор для отгонки эфирных масел

## ЭКСТРАКЦИЯ

В лабораторной практике наиболее распространена экстракция настаиванием. Исходный материал предварительно высушивают на воздухе и измельчают. Однако в процессе сушки возможны ферментативные изменения некоторых веществ. В этом случае обезвоживание проводят в глубоком вакууме или фиксируют свежий растительный материал спиртом. Иногда перед экстракцией сырье обрабатывают щелочами или кислотами, в зависимости от природы извлекаемых веществ и используемого растворителя. Подготовленный материал загружают в сосуд (колбу, склянку) и заливают растворителем; чаще других применяют воду, петролейный эфир, диэтиловый эфир, метиловый и изопропиловый спирты, хлороформ, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, бензол. Настаивание проводят в течение нескольких часов или даже суток, после чего растворитель сливают через бумажный или марлевый фильтр и концентрируют. В некоторых случаях используют осадители или адсорбенты.

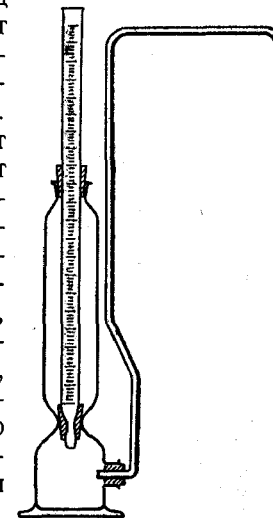


Рис. 3. Флорентийский сосуд

Однако этот способ не всегда позволяет достичь полного извлечения. Только многократным настаиванием в новых порциях растворителя удается перевести в раствор практически все экстрактивные вещества. Когда требуется накопить извлекаемое вещество в больших количествах, применяют перколяторы из жести, оцинкованного железа или луженой меди. Им придают форму конуса или цилиндра с коническим дном, снабжают сливным краном и хорошо пригнанной крышкой (рис. 4). Чтобы получить концентрированный экстракт и уменьшить расход растворителя, сосуды для настаивания или перколяторы объединяют в батареи и экстракцию ведут по принципу противотока.

Сырье загружают во все сосуды (перколяторы), а растворитель заливают сначала только в один и оставляют

стоять не менее суток. Затем экстракт из первого сосуда переливают во второй. Сырье после первой экстракции

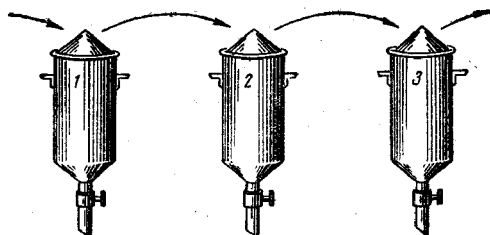


Рис. 4. Батарея перколяторов

заливают новой порцией растворителя и опять некоторое время выдерживают. Затем раствор из второго сосуда переливают в третий, из первого — снова во второй, а первый в третий раз заполняют растворителем. Так последовательно растворитель пропускают через все сосуды. В результате получается концентрированный экстракт, пригодный к дальнейшей переработке.

По окончании одного цикла экстракций первый сосуд опорожняют и заполняют свежим сырьем: Первый сосуд теперь считают последним, второй — первым, третий — вторым и т. д. Чтобы ускорить экстракцию и достичь полноты извлечения при малой затрате растворителя, применяют аппарат Сокслета (рис. 5). Он удобен для аналитических исследований (например, для определения масляности семян), но в ряде случаев может быть использован и для накопления продуктов. Следует иметь в виду, что при длительном нагревании экстракта в приемной колбе частично могут осмоляться отдельные компоненты смеси.

Растворы концентрируют и в колбах Вюрца, как и в любых других, имеющих насадку для соединения с холодильником. Если экстракта большое количество, то рекомендуется непрерывно подавать его в колбу с той же скоростью, с какой отгоняется растворитель. В этом



Рис. 5. Аппарат Сокслета

случае прибор собирают согласно схеме, приведенной на рис. 6, причем растворитель целесообразно отгонять и в вакууме.

Автоматический экстрактор с пленочным испарителем. Для переработки 3—10 кг сырья рекомендуется автоматический экстрактор (рис. 7). В его конструкции учтены особенности автоматических экстракторов, применяемых в лабораториях и в промышленности. Перколяторы 3 между собой и с пленочным испарителем 2 соединены

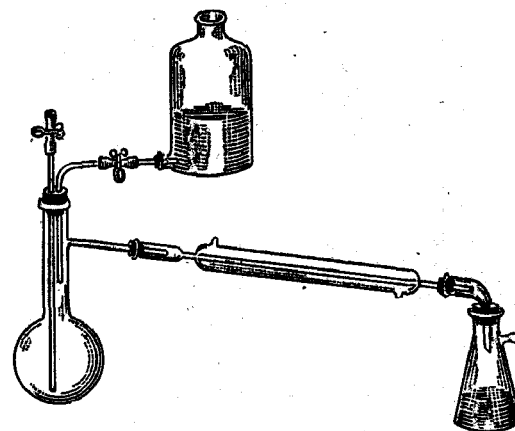


Рис. 6. Прибор для концентрирования растворов в вакууме

системой стеклянных трубок, снабженных кранами. Чтобы выключить из цикла один из перколяторов под загрузку и разгрузку, необходимо перекрыть кран. По окончании процесса через патрубок 5 подают в перколятор перегретый пар, при помощи которого отгоняют почти весь растворитель.

Пленочный испаритель 2, служащий для концентрирования экстракта, представляет собой конусный сосуд, соединенный с цилиндром. По впаянному в цилиндре змеевику проходит пар и нагревает только ту часть жидкости, которая соприкасается со змеевиком. Растворитель испаряется и через холодильник вновь поступает в перколятор. Очередная порция раствора омывает змеевик тонким слоем (пленкой) и быстро вскипает. Скорость

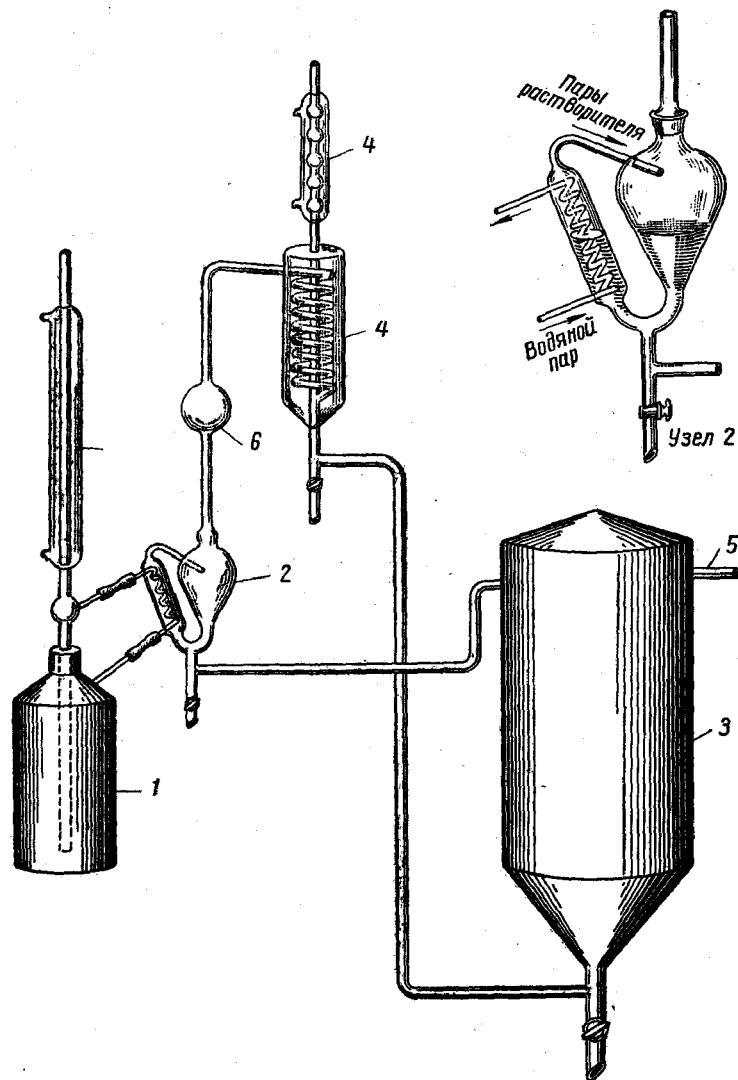
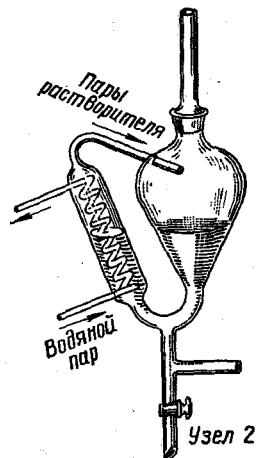


Рис. 7. Схема аппаратуры для автоматической экстракции:  
1 — парообразователь; 2 — пленочный испаритель; 3 — перколяторы (3 шт.);  
4 — холодильники; 5 — патрубок для соединения перколяторов и подачи пара; 6 — пеногаситель



отгонки 5—8 л/ч. Уровень жидкости в испарителе остается постоянным, так как экстракт непрерывно поступает в него из перколятора через сифонную трубку. Концентрированный экстракт сливается периодически. В пожарном отношении такой испаритель безопасен.

Парообразователь 1 снабжен обратным холодильником, благодаря чему объем воды в нем во время работы не меняется.

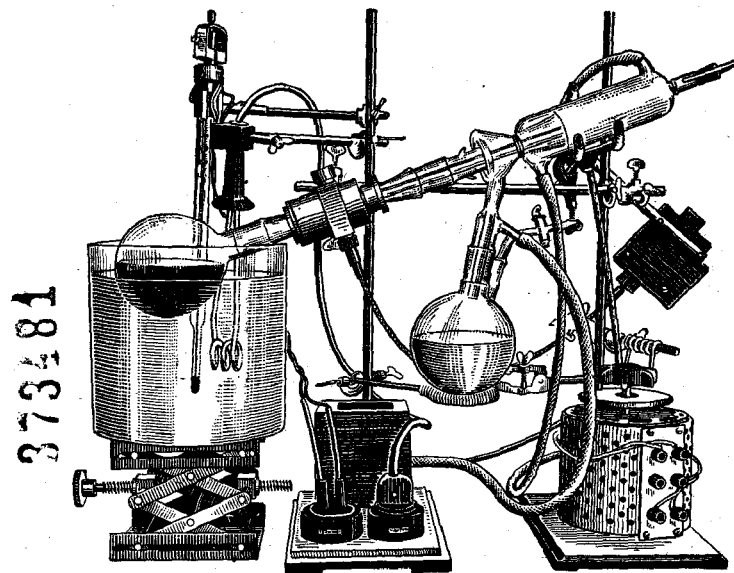


Рис. 8. Роторный испаритель

В пленочном испарителе можно отгонять растворители из экстрактов, полученных настаиванием и в простых перколяторах. Для ускорения отгонки растворителей, особенно высококипящих, рекомендуется создавать вакуум водоструйным насосом. К прибору в этом случае подключают более мощную охлаждающую систему, предотвращающую потерю растворителя.

**Роторный испаритель.** Более удобен в работе малогабаритный роторный испаритель. Прибор емкостью 2 л позволяет отгонять, например за 1 ч до 10 л метанола. Общий вид установки показан на рис. 8. Высокая

производительность прибора обеспечивается большой поверхностью испарения жидкости, растекающейся по внутренним стенкам колбы при ее вращении в виде быстро движущейся тонкой пленки. Малая толщина пленки обеспечивает высокий коэффициент теплопередачи и незначительное сопротивление пару, выходящему из жидкости. Благодаря этому происходит быстрое и равномерное испарение жидкости без толчков и образования пены.

Роторный испаритель состоит из механической и стеклянной частей. Механическая часть представляет втулку,

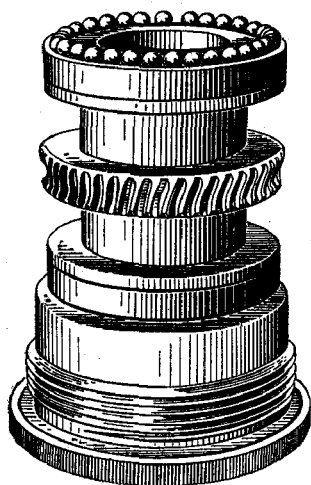


Рис. 9. Втулка к роторному испарителю

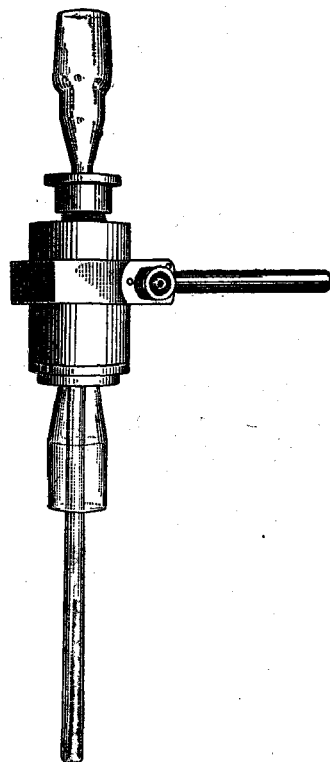


Рис. 10. Стекло́нный герметический затвор

внутри которой установлены червячный вал, гнездо для шарикоподшипников (рис. 9) и стеклянная трубка с нормальным керном и затвором. При вращении через гибкую ось от электромотора червячный вал медленно вращает трубку. Ответственная деталь прибора — стеклянный герметический затвор — изготовлена из меди-

цинского шприца. Один из цилиндров шприца припаян к вращающейся трубке, другой посредством нормального шлифа связан с холодильником (рис. 10). Трубку диаметром 8—10 мм делают такой длины, чтобы конец ее достигал в собранном приборе середины холодильника.

Колбу с экстрактом нагревают на обычной водяной бане, температура воды в которой регулируется контактным термометром и реле.

Число оборотов электромотора регулируют ЛАТРом. Баню устанавливают на подъемный столик, позволяющий поднимать и опускать ее до необходимого уровня, не разбирая установки. Подавать экстракты на упаривание удобно при помощи гибкой полиэтиленовой трубочки, пропущенной через холодильник во вращающуюся колбу. В этом случае скорость поступающего экстракта следует установить соответственно скорости отгонки растворителя, что достигается при помощи винтового зажима.

Прибор включают в определенной последовательности: к холодильнику присоединяют приемную колбу, а к керну внутренней трубки — перегонную колбу, затем включают водоструйный насос и поднимают баню так, чтобы колба наполовину была погружена в воду. Пускают электромотор и устанавливают скорость вращения примерно 1 об/сек. После этого включают обогрев. Выключают прибор в обратном порядке.

## Глава II

### РАЗДЕЛЕНИЕ СМЕСЕЙ НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Ни перегонкой с водяным паром, ни экстракцией не удается сразу же выделить вещество в чистом виде. Обычно получают смесь соединений, в лучшем случае — с близкими физическими свойствами. Разделить такую смесь на индивидуальные вещества бывает очень трудно.

Чаще всего применяются следующие методы разделения:

1. Последовательная обработка выделенной смеси различными растворителями.
2. Распределение веществ между двумя несмешивающимися растворителями.
3. Хроматография: а) на колонках, б) на бумаге, в) тонкослойная, г) газовая.
4. Электрофорез.
5. Ректификация в вакууме.
6. Возгонка.
7. Кристаллизация.
8. Метод соединений включения.

Все эти методы описываются в препаративной части практикума.

#### ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ОБРАБОТКА РАСТВОРИТЕЛЯМИ

Смесь веществ, полученную простым упариванием экстракта, предварительно разделяют на фракции и очищают от примесей. Для этого ее последовательно

обрабатывают разными растворителями. Необходимость и очередность обработки зависят от природы разделяемых веществ. Если нужно освободиться от смолистых и воскообразных веществ, то в ряде случаев экстракт промывают петролейным эфиром или ацетоном.

Экстракты в растворителях, не смешивающихся с водой, целесообразно разделять на нейтральную, кислую и фенольную части. Для этого разбавленный раствор экстрактивных веществ помещают в делительную воронку, туда же приливают 5%-ный раствор бикарбоната натрия и взбалтывают. После расслаивания водный раствор отделяют и повторяют операцию с новой порцией бикарбоната натрия. Органические кислоты при этом переходят в натриевые соли, растворимые в воде. Если прилить к водному раствору разбавленную серную кислоту, то соли разлагаются и свободные органические кислоты можно отделить фильтрованием или при помощи органического растворителя (например эфира). Экстракт, не содержащий кислот, затем обрабатывают 5%-ным раствором щелочи для отделения фенольных соединений\*.

Из экстракта, освобожденного от кислот и фенолов, отгоняют полностью или частично растворитель; остаются нейтральные продукты.

Чтобы выделить алкалоиды из дихлорэтанового или хлороформного экстракта, его взбалтывают с разбавленным раствором минеральной кислоты. Основания переходят в соли и растворяются в воде; остальные вещества остаются в органическом растворителе. Кислый раствор подщелачивают, при этом выделяются алкалоиды. Их отфильтровывают или извлекают соответствующим растворителем (эфир, хлороформ).

#### РАЗДЕЛЕНИЕ ПРИ ПОМОЩИ НЕСМЕШИВАЮЩИХСЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Более или менее чистые вещества из смесей можно получить распределением их в двух несмешивающихся растворителях. При удачном подборе жидкостей примеси оказываются в одном слое, а нужное вещество в другом.

\* Если по данным предварительного исследования кислотная фракция отсутствует или незначительна, бикарбонатом натрия экстракт можно не промывать.

Применяются, например, такие пары растворителей: петролейный эфир — 85 %-ный спирт, бензол — водный раствор ацетона. Неполярный растворитель обогащается при этом углеводородами, простыми эфирами и подобными им веществами. Спирты, карбонильные соединения, кислоты переходят в полярный растворитель.

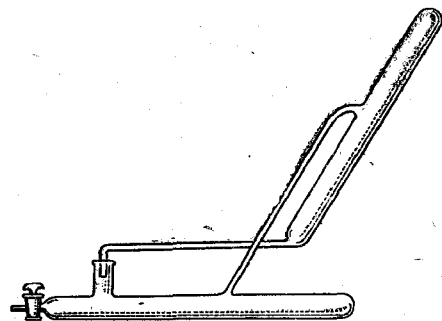


Рис. 11. Секция прибора противоточного распределения

Затем из каждого слоя отгоняют растворитель, а остаток кристаллизуют или хроматографируют. Описанный прием позволяет осуществить только групповое разделение веществ.

Крейгом был разработан метод противоточного распределения, который позволил полу-

чать в ряде случаев чистые вещества из смесей, не поддающихся разделению другими методами. Он основан на многократном промывании одного растворителя другим в последовательно соединенных приборчиках. Секция прибора показана на рис. 11.

В соответствии с коэффициентом распределения растворенные вещества проходят через всю систему приборчиков с различной скоростью и освобождаются от примесей.

### ХРОМАТОГРАФИЯ

Хроматографический анализ стал одним из важных и распространенных методов химического эксперимента. Он эффективен и удобен для разделения смесей, для очистки и идентификации соединений.

Различают три основных вида хроматографии: адсорбционную, ионообменную и распределительную. В основе их лежит неодинаковая степень адсорбируемости молекул или ионов на твердом веществе (адсорбционная и ионообменная хроматография), либо различное распределение их в жидкостях, одна из которых связана с твердым носителем (распределительная хроматография).

В действительности все эти процессы никогда не протекают изолированно. Распределительная хроматография сопровождается адсорбционной, так как разделяемые вещества, как правило, имеют сродство к сорбенту. Последние всегда содержат влагу и, следовательно, адсорбционная хроматография неминуемо сочетается с распределительной.

В зависимости от целей и задач эксперимента применяют различные сорбенты и модификации указанных видов хроматографии: на колонках, на бумаге, на пластинках в тонком слое сорбента и др.

Ниже приведены некоторые вспомогательные работы и приемы, наиболее часто встречающиеся при хроматографировании. Конкретные примеры описываются в сравнительной части практикума.

**Приготовление силикагеля.** Силикагель широко используется в распределительной и тонкослойной хроматографии. В зависимости от условий приготовления, т. е. от влагоемкости и размеров частиц, качество его меняется. Хорошие результаты получают с силикагелем марки КСК. В случае отсутствия готового сорбента его можно получить следующим образом.

Определенное количество жидкого стекла (плотность 1,35) вдвое разбавляют водой и вводят в раствор несколько капель индикатора метилового красного. Помешивая стеклянной палочкой и приливая 10 н. HCl, из раствора осаждают гель. Кислоту прекращают приливать тогда, когда смесь в течение 30 мин не меняет светло-розовой окраски. Комочки разбивают и опять добавляют соляную кислоту до кислой реакции. На другой день при помощи сифона сливают слой жидкости над гелем, остаток заливают водой, дают отстояться и снова при помощи сифона сливают жидкость. После этого гель отфильтровывают на воронке Бюхнера через полотно, многократно промывая дистиллированной водой до полного исчезновения кислой реакции на конго. Промытый осадок переносят в стакан, заливают водой и фракционируют взмучиванием, отделяя ту фракцию, которая оседает в первые 10 мин. Ее переносят на фильтр и для удаления избытка воды промывают 95 %-ным спиртом. Силикагель высушивают до постоянного веса сначала при 75—80, потом при 120° \*. Просеивая

\* Температура дается в градусах Цельсия.



через сито 150 или 200 меш. (величина отверстия около 0,1 мм), порошок освобождают от крупных частиц и сохраняют в банке с притертой пробкой.

**Приготовление активной окиси алюминия.** Если нет специальной «окиси алюминия для хроматографии», то 1—2 кг обычной окиси алюминия помещают в большую эмалированную кастрюлю, заливают двойным объемом 5%-ного раствора соляной кислоты и нагревают 10 мин при постоянном перемешивании. Если после этого жидкость не изменяет окраски бумажки конго, ее сливают, добавляют соляную кислоту и опять нагревают, добиваясь устойчивой кислой реакции в промывных водах.

Обработанную таким образом окись алюминия промывают несколько раз водопроводной водой (декантацией), переносят на фарфоровую воронку и опять промывают дистиллированной водой при слабом отсасывании. Промывание прекращают по достижении нейтральной реакции на лакмус или универсальный индикатор, окись алюминия насыпают тонким слоем на силикатное или органическое стекло и высушивают на воздухе. Затем  $Al_2O_3$  переносят на алюминиевый или эмалированный противень и прокаливают в муфельной печи 6—10 ч при 400—450°. Охлажденную окись алюминия ссыпают в банку с притертой пробкой или в колбу с резиновой пробкой и хранят как «кислую окись алюминия».

Кислой окисью алюминия разделяют углеводороды и кетоны. Другие вещества обычно разделяют на нейтральной окиси алюминия, для получения которой проводят еще одну операцию. Окись алюминия, обработанную соляной кислотой и промытую водой, смачивают одним объемом 1%-ного раствора аммиака, затем переносят на фильтр. Промыв ее дистиллированной водой до нейтральной реакции по фенолфталеину, активируют прокаливанием.

Отработанную окись алюминия можно регенерировать, если последовательно промыть ее спиртом, разбавленной соляной кислотой, водой и прокалить.

**Определение активности окиси алюминия по Брокману.** В зависимости от содержания воды в окиси алюминия различают шесть степеней ее активности, с которой связаны разделяющая способность сорбента, а также характер и глубина вторичных процессов (окисление, дегидратация, полимеризация и др.). Окись алюминия,

содержащая 2—3% влаги, имеет наивысшую активность, условно принимаемую за единицу. Активность окиси алюминия с 20% воды соответствует 6.

Образцы нужной активности готовят из свежeproкаленной окиси алюминия, добавляя к ней воду и перемешивая в течение 2 ч в закрытой банке. Количество добавляемой воды рассчитывают по графику, приведенному на рис. 12. Обычно применяют окись алюминия активностью от 1,5 до 5. Активность, равная единице, трудно достижима, и к тому же такая окись алюминия вызывает нежелательные побочные процессы. Сорбент активностью 6 обладает очень слабой разделяющей способностью.

Степень активности определяют индикаторами Брокмана всякий раз перед работой. Определение проводят в оттянутой с одного конца трубке длиной 12—15 и внутренним диаметром 1,5 см (рис. 13). Весь ее суженный нижний

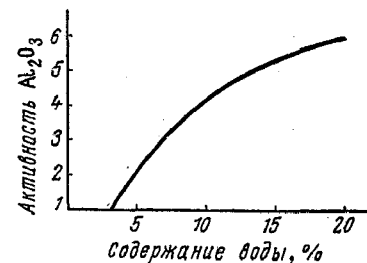


Рис. 12. Зависимость активности окиси алюминия от содержания влаги

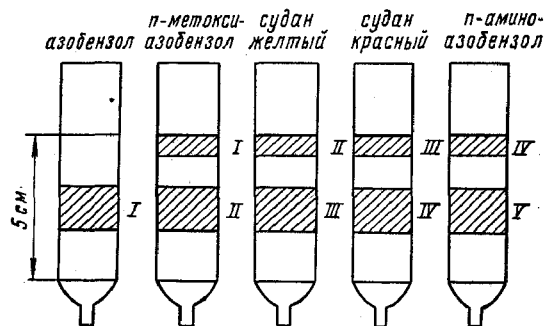


Рис. 13. Определение активности окиси алюминия по Брокману

конец заполняют ватой, накрывают ее кружком фильтровальной бумаги и насыпают испытуемую окись алюминия до высоты 5 см. Чтобы получился равномерно уплотненный слой, по трубке слабо постукивают резиновой пробкой

на стеклянной палочке. Затем сорбент накрывают кружком фильтровальной бумаги и закрепляют трубку строго вертикально в штативе. В трубку осторожно, по палочке, наливают 10 мл раствора одного из указанных на рис. 13 красителей в смеси петролейного эфира и бензола (4 : 1). После того как раствор почти полностью впитается, сорбент дважды промывают смесью чистых растворителей (каждый раз берут 10 мл) и наблюдают за продвижением окрашенной зоны. Если применяют азобензол и после промывания он окажется в средней части сорбента, то активность образца принимают за единицу. Если краситель стечет вместе с растворителем в приемник, то активность равняется двум и выше. Если использовать *n*-метоксиазобензол и при промывании он полностью удержится в верхней части столбика окиси алюминия, то активность ее также принимают за единицу. Перемещение этого красителя до средней части столбика указывает на то, что активность равна двум. Подобным способом определяют активность окиси алюминия и в остальных случаях, подбирая соответствующий краситель по приведенной схеме (см. рис. 13).

Растворы индикаторов готовят следующим образом: 40 мг красителя растворяют в 100 мл смеси петролейного эфира и бензола, взятых в соотношении 4 : 1. Растворители высушивают над металлическим натрием.

Более точно и скорее активность окиси алюминия можно определить хроматографированием тех же красителей на пластинке в тонком слое сорбента (см. стр. 37). Для этого можно пользоваться стеклянными пластинками любого размера. На пластинку наносят тонкий слой исследуемой окиси алюминия и по линии старта из капилляра — растворы красителей (или одного из них). Хроматографию проводят в четыреххлористом углеороде. После этого рассчитывают  $R_f$  для каждого красителя (см. стр. 36) и определяют активность по графику (рис. 14).

**Предварительное хроматографирование.** Для успешного разделения смесей методом хроматографии необходимо учитывать не только марку сорбента и его активность, но и соотношение разделяемой смеси и сорбента, а также правильную последовательность использования растворителей. Изменяя количество окиси алюминия при хроматографировании, можно решать различные задачи.

В ряде случаев целесообразно проводить предварительное хроматографирование, т. е. групповое разделение смесей на сравнительно небольшом слое сорбента. В типовом опыте смеси углеводородов и кислородсодержащих соединений (например, фракции эфирного масла) разделяют так: в широкую цилиндрическую или коническую делительную воронку насыпают небольшое количество

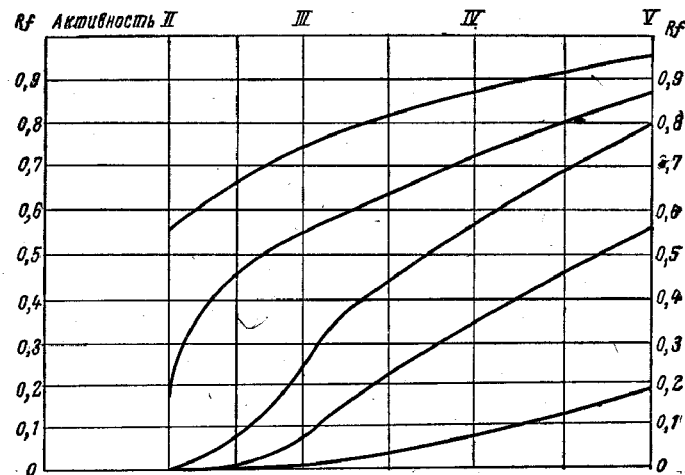


Рис. 14. Определение активности окиси алюминия на пластинке

стеклянных или фарфоровых бусинок и на них кладут слой ваты. Воронку прочно закрепляют в штативе, на две трети заполняют петролейным эфиром и через маленькую коническую воронку вносят окись алюминия, которую просеивают через небольшое сито, расположенное над воронкой. Легким постукиванием сита достигается непрерывность и равномерность поступления сорбента. Нижний конец воронки, направленный строго вертикально, держат на расстоянии около 1 см от поверхности растворителя. Во время заполнения кран делительной воронки приоткрывают так, чтобы объем вытекающей жидкости соответствовал количеству внесенной окиси алюминия. Уровень петролейного эфира должен оставаться постоянным. Сорбента берут в 5—15 раз больше, чем разделяемой смеси.

Когда внесен весь сорбент, избыток растворителя сливают так, чтобы над окисью алюминия оставался слой не более 1 мм. Затем, не взмучивая, окись алюминия покрывают фильтровальной бумагой. На нее наливают по стеклянной палочке 50%-ный раствор разделяемой смеси в петролейном эфире, сразу же открывают кран и начинают непрерывно сливать растворитель со скоростью 1—2 капли в 1 сек. Как только уровень раствора над окисью алюминия снизится до 1 мм, тем же способом добавляют небольшое количество чистого растворителя.

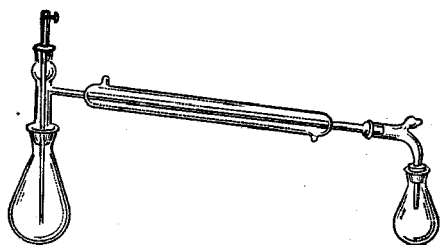


Рис. 15. Прибор для отгонки растворителя в вакууме

После двукратного повторения этой операции можно считать, что вся смесь нанесена на окись алюминия, которую снова заливают растворителем. Чтобы обеспечить достаточный запас растворителя и автоматическое поступление его на сорбент, берут узкогорлую колбу, наливают в нее петролейный эфир и переворачивают горлышком вниз в делительную воронку.

Важно следить за тем моментом, когда из воронки сольется чистый растворитель (его следует возвращать в воронку) и начнет поступать первая фракция раствора вещества (элюата). Этот момент можно определить, сравнивая количество поступившего и вытекшего растворителя, или заметить по появлению струек в нижней части воронки. С этого момента начинают отбор фракций равными порциями по 50, 100 мл и более. Из полученных фракций отгоняют растворитель и определяют массу элюированного вещества. Для отгонки удобно пользоваться грушевидными колбами с нормальными шлифами (рис. 15).

Для предотвращения бурного вскипания жидкости в колбу вставляют длинный капилляр, перетянутый у одного конца и загнутый крючком у другого (рис. 16). Перетяжку на капилляре делают, внося его вертикально на определенную глубину в микропламя горелки. Капилляр изготовляют такой длины, чтобы загнутый конец его почти доходил до верхней пробки; за этот конец капилляр удобно вынимать из колбы, например для регенерации, которую проводят быстрым протягиванием его через пламя газовой горелки или спиртовки, перед тем как долить в колбу новую порцию раствора. Жидкость заполняет лишь укороченную часть капилляра и удаление ее не приводит к заметной потере вещества.



Рис. 16. Капилляр

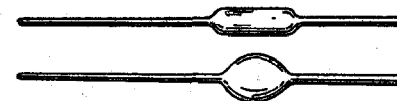


Рис. 17. Баллончики

После того как основная часть растворителя отогнана, приемник заменяют, а остатки растворителя удаляют в вакууме водоструйного насоса. Если оставшееся вещество — жидкость, ее собирают в стеклянный баллончик, сделанный из отрезка трубки. Сначала оттягивают два капиллярных отростка: один длинный и тонкий, другой короткий и потолще. Затем заплавляют утолщенный конец и, разогрев среднюю часть, раздувают шарик нужного размера (рис. 17).

Чтобы перевести фракцию из грушевидной колбы в баллончик, его слегка нагревают в пламени горелки и быстро опускают тонким капилляром до дна колбочки. Жидкость втягивается почти полностью. В баллончике ее удобно взвешивать, хранить и переливать в другой сосуд. Диаметр капилляра подбирают в зависимости от вязкости жидкости.

Таким же способом твердое вещество можно полностью перенести в пробирку для перекристаллизации. Для этого его растворяют при нагревании, переносят баллончиком в пробирку; колбу и баллончик ополаскивают небольшим количеством чистого растворителя и раствор ставят на кристаллизацию. Если кристаллизация не наступает, то часть растворителя отгоняют. В стаканчик с нагретой

водой помещают пробирку с раствором и опускают в нее, не касаясь поверхности, конец трубочки, соединенной с водоструйным насосом (рис. 18).

Сорбент промывают петролейным эфиром до тех пор, пока количество вещества во фракциях будет незначительным. После этого приступают к элюированию спиртом, собирая фракции, как указано выше.

Описанным приемом удастся грубо разделить смесь на углеводороды (петролейноэфирный элюат), спирты и кетоны (спиртовой элюат). Потери веществ обычно составляют 10—15% от исходной смеси. Если после промывания сорбента спиртом дефицит суммы элюатов превышает 20%, то, вероятно, в смеси находятся органические кислоты, которые могут быть отмыты водно-спиртовым раствором фосфорной кислоты. В этом случае элюаты нейтрализуют содой, концентрируют, вновь подкисляют и переводят в эфир.

Для предварительного хроматографирования обычно применяют нейтральную окись алюминия активностью от 2 до 3.

Описанный метод иногда позволяет выделить сразу индивидуальные вещества. Однако часто несколько фракций со сходными физическими свойствами приходится объединять и повторно хроматографировать на колонке с большим количеством окиси алюминия.

**Хроматографирование на колонке** (адсорбционная хроматография). Для собственно адсорбционной хроматографии подбирают правильные размеры колонки, окись алюминия подходящей активности и необходимое соотношение сорбента и исследуемого вещества. Колонка представляет собой трубку с краном в нижней части. Отношение ее диаметра к толщине слоя сорбента 1 : 20. Свободное пространство над сорбентом 10—15 см. Для разделения углеводов применяют окись алюминия активностью 1,5—2, для разделения спиртов, азуленов, кетонов — 2—3,5; лактонов — 3—4. Среднее весовое соотношение углеводов и других трудно разделяемых

соединений к сорбенту 1 : 80, кислородных производных 1 : 40.

Колонку заполняют сорбентом, вносят вещество и элюируют. Только в отличие от предварительного хро-

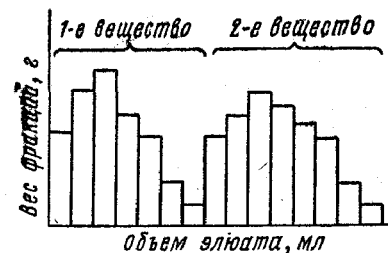


Рис. 19. Выход фракций при хроматографировании на окиси алюминия

матографирования отбирают большее количество фракций. Чем больше фракций, тем точнее разделение. Процесс разделения наглядно представлен на диаграмме, приведенной на рис. 19.

Когда один растворитель перестанет вымывать заметное количество вещества, переключаются на другой. Нейтральные соединения рекомендуется последовательно элюировать петролейным эфиром, бензолом, эфиром, спиртом. Иногда применяют смешанные растворители, например петролейный эфир — бензол в соотношении 1 : 1.

Чтобы получить вещество в чистом виде, его перекристаллизовывают или перегоняют. Перегонять удобно в воротничковых колбах (рис. 20). Желательно иметь их набор вместимостью 1, 3, 5, 10 и 20 мл. Во избежание перебарывания вещества в нижнюю часть колбы помещают стеклянную вату. Стекланые волокна не должны попадать в воротничок, так как иначе в него будет переходить жидкость под действием капиллярных сил. Поэтому вату сначала закладывают в стеклянную трубку, конец трубки опускают на дно колбы и палочкой выталкивают вату. Из баллончика сливают на вату вещество (фракцию),



Рис. 20. Воротничковая колба

колбу закрывают пробкой, помещают в стакан с глицерином или парафином и перегоняют в вакууме. Сконденсировавшуюся в воротничке жидкость собирают в баллончик со слегка загнутой нижней частью капилляра.

Для характеристики вещества определяют его показатель преломления и плотность, в оптически деятельных соединениях измеряют, кроме того, угол вращения. Результаты определений сводят в таблицу:

Номер фракции	Количество элюата, мл	Количество вещества, г	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$

Фракции с созпадающими константами объединяют. Если резкого изменения свойств в соседних фракциях не наблюдается, проводят их повторное хроматографирование.

**Ионообменная хроматография.** В основе ионообменной хроматографии лежит обратимый обмен между ионами ионообменника и ионами, содержащимися в растворе. Способностью избирательно поглощать те или иные ионы обладают синтетические смолы. Их называют ионообменными смолами, или ионитами. Они широко применяются для препаративного выделения различных природных соединений и для разделения сложных смесей.

Иониты — твердые, не растворимые в воде и органических растворителях высокомолекулярные вещества с кислотными (катиониты) или основными (аниониты) группами. Катиониты способны обменивать катионы, аниониты — анионы. И те и другие полимерные вещества с сетчатой структурой. Этим объясняется их нерастворимость и способность к набуханию.

Известные в настоящее время марки ионитов различаются главным образом ионообменной емкостью. Последняя зависит от количества, природы и степени диссоциации активных групп, фиксированных на сетках макромолекулы ионита. Активными группами в катионитах могут быть —  $\text{SO}_3\text{H}$ , —  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ , —  $\text{COOH}$ , —  $\text{SH}$ ; в анионитах —  $\text{NH}_2$ , =  $\text{NH}$ ,  $\equiv \text{N}$ . Ионообменная способность зависит от pH среды, концентрации хроматографируемого раствора, природы поглощаемых ионов, времени контакта и от других факторов.

На ионитах разделяют смеси в колонках. Колонка представляет собой обычную стеклянную трубку. Один конец ее оттягивают, а на другом впаивают отвод (рис. 21). В хорошо пригнанную резиновую пробку вставляют небольшую изогнутую под прямым углом трубочку. На все выводы из колонки надевают резиновые шланги с зажимами. Этими шлангами колонку можно соединить с водонапорным сосудом (склянка с тубусом).

Ионит, выбранный для разделения, измельчают, просеивают и, отвесив нужное количество, помещают в стакан с водой. На другой день набухшую смолу переносят в колонку. Здесь ее регенерируют и переводят в нужную для работы форму, подавая из напорного сосуда через верхнюю трубку разбавленные растворы кислот, щелочей или солей. Такой обработкой ионообменник переводят в Н- или ОН-форму или же «заряжают» другими ионами. Затем ионообменный фильтр тщательно промывают дистиллированной водой (до отрицательной реакции на соответствующий ион). Промывать целесообразно противотоком, присоединив напорный сосуд к нижнему выводному шлангу. При этом ионит отмывается, разрыхляется и освобождается от воздуха. Во время работы и в перерывах ионит постоянно должен быть покрыт слоем жидкости.

Когда ионообменник подготовлен, через колонку фильтруют исследуемый раствор. При этом происходит обмен ионами, на ионите адсорбируются ионы веществ, предназначенных для разделения. Так как основность (кислотность) адсорбированных соединений различна, в слое ионита происходит последовательный двойной обмен: вещества с большей основностью (кислотностью) задерживаются вверху, с меньшей — продвигаются в глубь ионита. Этот этап работы называют сорбцией. Ее завершают, как правило, промыванием ионита водой.

Заключительная стадия — десорбция, т. е. вытеснение из ионообменника сорбированных ионов. Для этого

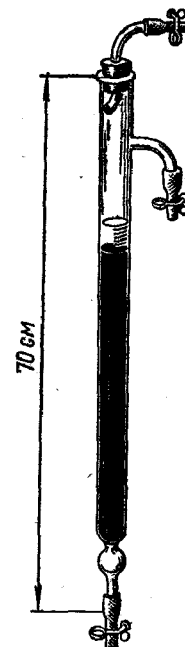


Рис. 21. Ионообменная колонка

вводят в колонку определенный объем раствора сильного электролита (чаще всего минеральной кислоты или щелочи), а затем промывают ее водой. Вытекающий из колонки раствор собирают по фракциям.

Таким образом, многократно повторяя сорбцию и десорбцию, разделяют значительные объемы растворенных смесей на сравнительно небольших количествах смолы. Это позволяет применять иониты в промышленных масштабах для деминерализации воды, очистки гидролизатов, извлечения алкалоидов, органических кислот, редких металлов и т. п.

Отечественная промышленность вырабатывает следующие катиониты: КУ-1, КУ-2, СБС, СДВ-3 и аниониты: АН-1, АН-2Ф, ММГ-1, ПЭ-9, ДЭ-10 и др.

**Распределительная хроматография.** Метод распределительной хроматографии позволяет разделить смесь, компоненты которой имеют различные коэффициенты распределения между двумя несмешивающимися растворителями (фазами). Одна фаза называется стационарной, или неподвижной (например вода, сорбированная на силикагеле, целлюлозе и др.); вторая фаза называется подвижной. В ней растворяют и исследуемую смесь; раствор пропускают через носитель, пропитанный водой.

Различают три вида распределительной хроматографии: одномерную, двумерную и трехмерную. Первые два вида относятся к бумажной хроматографии, так как одно- и двумерную хроматограммы получают на бумаге; третий вид относится к колоночной хроматографии, так как хроматограмму получают на колонке с сорбентом.

**Хроматография на бумаге.** Хроматографию на бумаге применяют для разделения микроколичеств смеси веществ. Этот метод приобрел большое значение в исследовании белков, углеводов, жиров, антибиотиков, гормонов, каротиноидов, алкалоидов и многих других природных соединений. Вначале им пользовались главным образом для аналитической идентификации соединений. В настоящее время он применяется и для препаративного выделения чистых веществ из сложных смесей.

Сорбированная вода, содержащаяся в бумаге, служит неподвижной фазой, сама бумага — носителем. В качестве подвижной фазы применяется смесь органических жидкостей и воды в разных соотношениях. В этом слу-

чае наблюдается также вполне выраженная адсорбция, поэтому метод не воспроизводит распределительную хроматографию в чистом виде. Чаще всего используют два варианта вертикальной хроматографии на бумаге — восходящую и нисходящую (горизонтальная, или круговая, хроматография здесь не рассматривается).

Чтобы получить восходящую одномерную хроматограмму, из специальной (хроматографической) бумаги вырезают полоску длиной 30—40 см, проводят черным карандашом линию на расстоянии 2,5 см вдоль короткого края и легким касанием капиллярной пипетки наносят на эту линию маленькие капли исследуемых растворов. Желательный диаметр каждого пятна не более 5—6 мм, а расстояние между ними 2—3 см. Бумагу просушивают так, чтобы испарился растворитель. Если нужно увеличить концентрацию раствора, операцию повторяют, причем каждую новую каплю наносят после высыхания предыдущей. Затем полоску помещают в герметически закрытый сосуд (широкий цилиндр, банку, остоженный ящик) с растворителем на дне. Ее подвешивают на стеклянных крючках в пробке или при помощи скрепленных между собой палочек, чтобы бумага не касалась стенок, а конец ниже места нанесения капель был погружен в растворитель (рис. 22).

Растворитель, поднимаясь фронтом вверх по бумаге, встречает нанесенные смеси веществ. По мере продвижения растворителя продвигаются и компоненты смесей, но с различными скоростями, поэтому каждый из них занимает свое определенное положение.

Хроматография длится 15—20 ч, в течение которых растворитель успевает пропитать почти всю поверхность бумаги. Полоску вынимают из сосуда, высушивают при помощи фена или инфракрасной лампы и проявляют реагентом, дающим окрашенные соединения с анализируемыми веществами. Реагент наносят пульверизатором (можно погрузить бумагу и в ванночку с реагентом). Там, где скопилось вещество, появляется окрашенное пятно. Его надо сразу же обвести простым карандашом, так как со временем оно может исчезнуть. Полученная таким образом «картина пятен» и называется хроматограммой. В ряде случаев целесообразно перед опрыскиванием просматривать бумагу в ультрафиолетовом свете и зафиксировать светящиеся пятна.

Качественный анализ хроматограмм, т. е. идентификацию разделенных веществ, проводят несколькими способами. Наиболее простой так называемый способ «свидетелей» заключается в том, что на одной и той же полосе бумаги отдельно хроматографируют исследуемую смесь и набор известных (предполагаемых) веществ. Капли свидетелей и смеси наносят на бумагу в один ряд по линии

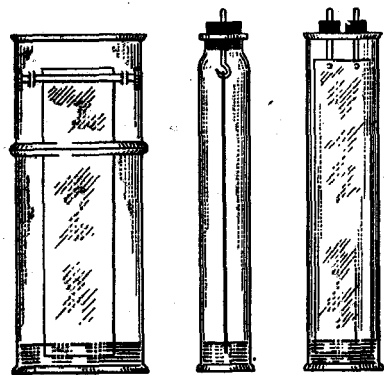


Рис. 22. Сосуды для восходящей хроматографии

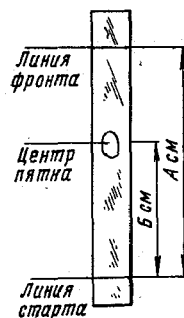


Рис. 23. Схема расчета  $R_f$  на хроматограммах

старта. На хроматограмме визуально сопоставляют положение окрашенных пятен неизвестных компонентов с положением известных.

Другой способ идентификации — определение коэффициента подвижности  $R_f^*$  и сравнение полученных значений с литературными данными:

$$R_f = \frac{\text{скорость движения вещества}}{\text{скорость движения фронта растворителя}}$$

Практически  $R_f$  определяют так (рис. 23): на хроматограмме измеряют расстояние от линии старта вещества до центра пятна (Б), а также до линии фронта растворителя (А), затем определяют соотношение отрезков, т. е.

$$R_f = \frac{Б}{А}.$$

\*  $R$  от ratio (лат.) — отношение,  $f$  — фронт.

Постоянное значение  $R_f$  зависит от качества бумаги, природы и чистоты растворителей, температуры, концентрации растворенного вещества и других факторов. Этот способ менее надежен, чем способ свидетелей.

Нисходящая хроматография по сравнению с восходящей имеет то преимущество, что подвижный растворитель может стекать по каплям с края бумаги. Это позволяет осуществить более четкое разделение медленно движущихся веществ с близкими значениями  $R_f$ .

В верхней части герметически закрытого сосуда (рис. 24) закрепляют ванночку (лоточек) с растворителем; в него погружают тот край полоски, около которого нанесены капли с веществом. Противоположный конец листа свисает, но не касается дна сосуда. На нижнем крае бумаги обычно вырезают зубчики, служащие точками стекания растворителя. Размеры зубчиков определяют эмпирически. Например, на полосе шириной 14 см основание каждого зубчика 2,5 см, расстояние между их вершинами 1 см. Удерживать бумагу в подвешенном состоянии можно вертикально поставленным в лоточек предметным стеклом или при помощи двух стеклянных палочек, скрепленных по краям резиновыми колечками.

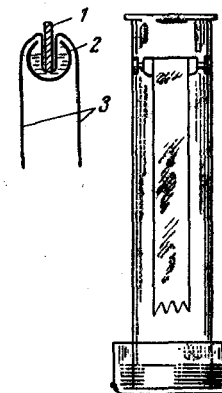


Рис. 24. Сосуд для нисходящей хроматографии:

1 — предметное стекло; 2 — лоток; 3 — бумага

Двухмерная бумажная хроматография по сравнению с одномерной более эффективна. Ее применяют при анализе наиболее сложных смесей, например аминокислот в белковых гидролизатах. Для этого каплю исследуемого раствора наносят в угол квадратного листа бумаги и хроматографируют сначала в одном направлении, а затем после просушивания процесс повторяют в другом растворителе, повернув хроматограмму на 90°.

Тонкослойная хроматография. Еще большее значение имеет пластиночная, или тонкослойная, хроматография. Она позволяет быстро идентифицировать вещества, контролировать ход реакций, наблюдать за процессом разделения сложных смесей и подбирать оптимальные условия

хроматографирования на колонках. Тонкослойная хроматография является новым эффективным методом анализа сложных природных соединений. Главное достоинство метода состоит в простоте и скорости. Время, необходимое для проведения одного опыта, составляет 10—30 мин.

Различают два варианта тонкослойной хроматографии: на незакрепленном и на закрепленном слое сорбента. В первом варианте сорбент (окись алюминия, силикагель и др.) насыпают на небольшую стеклянную пластинку и разравнивают металлическим валиком с небольшим (0,5 мм), но широким зазором в средней части или стеклянной палочкой, на концах которой помещены резиновые колечки. Избыточное количество сорбента уда-

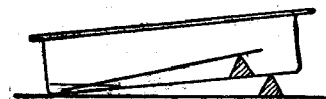


Рис. 25. Хроматография на пластинке

ляют валиком и на пластинке остается тонкий его слой. Вещества наносят микропипеткой на линию старта и пластинку в слегка наклонном положении опускают в сосуд с находящимся на дне растворителем так, чтобы нижний край слоя сорбента погрузился в растворитель. Последний начинает быстро впитываться, продвигаясь к верхней части пластинки. При работе сосуд должен быть плотно закрыт крышкой (рис. 25). После того как весь сорбент пропитается раствором, пластинку вынимают и влажную опрыскивают подходящим проявителем из пульверизатора или просматривают в ультрафиолетовом свете. Во многих случаях пятна на пластинке четко обнаруживаются парами иода. При проведении всех операций нужно соблюдать осторожность и не допускать резких движений, нарушающих слой адсорбента.

В другом варианте хроматографирование проводят на фиксированном слое сорбента. Для этого к сорбенту добавляют 5—10% обезвоженного гипса или крахмала и полученную смесь наносят на пластинку в виде водной суспензии тонким слоем, а затем пластинку высушивают в сушильном шкафу. Обычно таким способом готовят партию пластинок и хранят их в эксикаторе. В данном случае сорбент скрепляется затвердевшим гипсом (крахмалом) и прочно удерживается на пластинке, которую можно ставить в вертикальном положении. В зависимости от назначения опыта пластинки используются

разных размеров. В ряде случаев пригодны микропластинки, применяемые в качестве предметных стекол при микроскопировании.

**Газовая хроматография.** В последние годы все большее значение для изучения сложных природных смесей приобретает газовая хроматография — один из наиболее мощных аналитических методов.

В основе газовой хроматографии лежат законы распределения вещества между двумя фазами, одна из которых подвижна. Известно несколько вариантов газовой хроматографии. Однако во всех случаях через слой неподвижной фазы непрерывным потоком проходит газ (подвижная фаза), который несет анализируемые вещества.

Различают газо-адсорбционную хроматографию и газо-жидкостную. В газо-адсорбционной хроматографии в качестве неподвижной фазы применяют твердые активные адсорбенты (уголь, силикагель, молекулярные сита и т. п.). В газо-жидкостной хроматографии роль неподвижной фазы выполняют жидкости (динонилфталат, дипропионитриловый эфир, парафиновое масло, апиезоны и др.), нанесенные на инертное твердое тело.

Метод заключается в многократном распределении паров между движущимся с определенной скоростью газом (10—100 мл/мин) и твердым адсорбентом или жидкостью, заключенными в колонку. В зависимости от сродства к неподвижной фазе вещества в той или иной степени удерживаются ею и появляются на выходе из аппарата отдельными фракциями. Автоматическое устройство фиксирует эти вещества по их физическим или химическим свойствам (плотности, теплопроводности и т. п.), а самописец регистрирует количество фракций или концентрацию веществ в газе-носителе.

Метод отличается чрезвычайной эффективностью. Он точен и требует небольшого количества вещества (несколько миллиграммов).

Интенсивно развивается и препаративная газовая хроматография. Она позволяет быстрее, чем любой другой метод, разделить смеси на индивидуальные компоненты и получить вещества высокой степени чистоты (порядка 99,5—99,8%).

**Электрофорез на бумаге.** Вещества, в молекулах которых есть полярные группировки ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$  и др.),



можно разделить в растворах наложением электрического поля. Такой метод называется электрофорезом.

Наиболее просто электрофорез выполняется на бумаге или гелях некоторых коллоидов (например, на агар-агаре). Его проводят в специальных приборах. Основная часть прибора — сосуды с электролитом (рис. 26), в них погружают электроды, к которым подводят постоянный ток напряжением 100—300 в (иногда до 1000 в).

Хроматографическую бумагу, пропитанную буферным раствором, закрепляют в горизонтальном положении на рамках, подставках или между стеклянными пластинками таким образом, чтобы свисающие концы ее погружались

в электролит. Направление движения заряженных частиц в разделяемых веществах определяют по рН электролита.

Рассмотрим электрофорез аминокислот. В кислом буферном растворе кислота находится в виде катиона  $\text{NH}_3^+$ ... $\text{COOH}$  и, следовательно, под влиянием электрического поля будет двигаться к катоду.

В щелочном буфере она превратится в анион  $\text{NH}_2$ ... $\text{COO}^-$  и направится к аноду. В изоэлектрической точке аминокислота будет представлять собой биполярный ион  $\text{NH}_3^+$ ... $\text{COO}^-$ , неподвижный в электрическом поле.

Таким образом, подбирая состав электролита, смесь аминокислот разделяют на основные, кислые и нейтральные. В зависимости от размеров и форм частиц (при прочих равных условиях) скорости продвижения аминокислот к электродам будут неодинаковы. В результате на электрофореграмме сложной смеси обнаруживается несколько кислот каждого типа. После электрофореза вещества выявляют реактивами, образующими окрашенные соединения. Флуоресцирующие вещества определяют по свечению в ультрафиолетовом свете.

Электрофорез на бумаге дает возможность изучать состав различных природных смесей: кислот, углеводов, аминов, алкалоидов и др. Этот метод приобрел большое значение в исследовании белков, антибиотиков, стероидов и вошел в практику биохимических и клинических лабо-

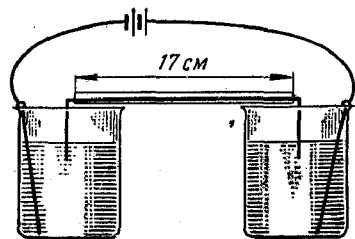


Рис. 26. Схема прибора для электрофореза на бумаге

раторий как важный и тонкий прием не только качественного, но и количественного анализа. В последнее время стал широко использоваться препаративный электрофорез на бумаге или на крахмальном геле.

**Ректификация.** Ректификация на колонках — эффективный метод разделения смесей, который имеет большее значение для получения индивидуальных соединений из эфирных масел.

Вещества со сравнительно близкими температурами кипения нельзя разделить однократной перегонкой ни при обычном давлении, ни в вакууме. Если смесь двух близкокипящих веществ разделить перегонкой на три фракции и каждую из них перегнать повторно, то первая фракция обогатится низкокипящим веществом, а последняя — высококипящим. Удовлетворительных результатов разделения можно достичь только многократным повторением такой фракционной перегонки.

Автоматически совершаемый процесс многократного и последовательного отделения более летучих компонентов от менее летучих называется ректификацией, а приборы, в которых это происходит, — ректификационными колонками (рис. 27). Главная часть прибора — вертикальная трубка, заполненная стеклянными колечками или спиралями из нихромовой проволоки. Колонку соединяют с перегонной колбой (кубом), где смесь нагревается до кипения. Верхнюю часть колонки снабжают так называемой головкой, состоящей из конденсатора, трубки для термометра и крана для регулирования скорости отбора дистиллята. Если ректификацию

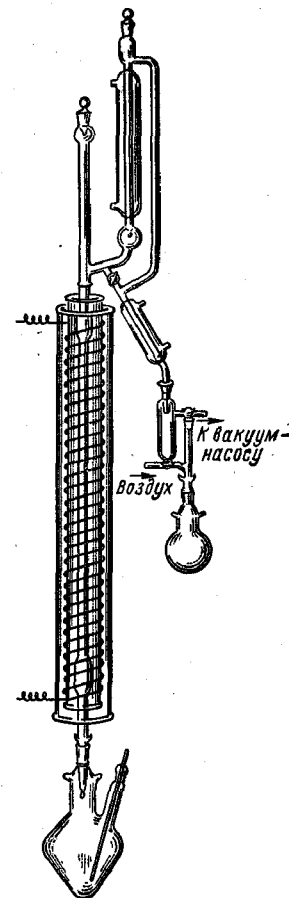


Рис. 27. Ректификационная колонка

проводят в вакууме, то перегонную колбу берут с тубусом. Капилляр, вставленный в тубус, для подачи воздуха обеспечивает равномерное кипение смеси. Особое приспособление, служащее для отбора фракций, позволяет менять приемник, не нарушая вакуума в системе.

Колонку окружают теплоизоляционной вакуумной рубашкой или оборудуют регулируемым электрообогревом, который восполняет потери тепла. Температура в рубашке должна быть на 5° ниже температуры кипения фракции. Перед пуском колонки закрывают сливной кран на головке. Жидкость в кубе доводят при помощи колбонагревателя до кипения. Чтобы регулировать температуру, колбонагреватель включают в сеть через трансформатор. Пар, проходя через колонку, частично конденсируется в ней и полностью — в конденсаторе. Конденсат стекает по насадке обратно в куб. Эту жидкость называют флегмой. Она тесно соприкасается с паром, благодаря чему пар все время обогащается более летучими компонентами. Увеличивая обогрев, добиваются интенсивного вскипания и «захлебывания» колонки, так чтобы воздух был полностью вытеснен из насадки. После этого некоторое время прибор оставляют работать «на себя», для того чтобы установилось равновесие между паром и флегмой. И только после этого отбирают фракции.

Скорость поступления жидкости в приемник регулируют так, чтобы количество ее было в 20—30 раз меньше количества флегмы, стекающей с головки на насадку за одинаковый отрезок времени (флегмовое число). Это способствует лучшему разделению смеси. Количество жидкости, возвращающейся в куб, должно быть в 2—3 раза больше количества жидкости, стекающей на насадку (число орошения). Такое соотношение достигается соответствующим нагревом куба. Флегмовое число и число орошения определяют приблизительно подсчетом капель. Чем больше флегмовое число и поверхность соприкосновения жидкости с паром, тем полнее разделяется смесь. Эффективность работы колонок оценивают числом теоретических тарелок, которое рассчитывают по результатам перегонки смеси известного состава, например бензола с дихлорэтаном.

Во время разгонки важно поддерживать постоянное давление, флегмовое число и число орошения. Фракции отбирают в зависимости от показаний термометра, так как

постоянная температура — признак того, что перегоняется индивидуальное вещество. Повышение температуры свидетельствует о переходном (промежуточном) состоянии. Для характеристики собранных фракций определяют показатель преломления, удельное вращение и плотность. Фракции с близкими свойствами объединяют.

**Кристаллизация и возгонка.** Кристаллизацию и возгонку широко применяют при работе с природными веществами. Возгонку вещества лучше проводить в вакууме (рис. 28), это позволяет избежать его разложения и полностью удалить следы влаги и растворителя.

**Разделение методом кристаллизации с мочевиной.** Мочевина дает с определенными веществами соединения включения, так называемые аддукты или мочевиновые комплексы. На этом и основан «мочевинный» метод. Он позволяет почти количественно разделить многие такие вещества, для которых все другие способы оказываются неэффективными или трудоемкими (углеводороды, спирты, жирные кислоты и др.).

Соединения включения имеют своеобразную кристаллическую решетку. Она состоит из образованных молекулами мочевины каналов, в которых находятся включенные органические вещества. Каналы создаются вокруг внедряемой молекулы (гостя) в момент кристаллизации. Образующиеся аддукты относятся к соединениям особого типа: в них нет ни главных, ни побочных валентностей. Сил Ван-дер-Ваальса недостаточно, чтобы связать одну молекулу вещества В с одной молекулой мочевины М. Но если одна молекула В окружена многими молекулами М, то силы Ван-дер-Ваальса складываются и дают энергию, достаточную для образования соединения:

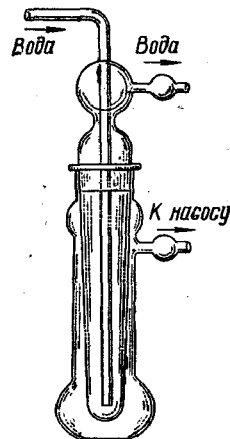
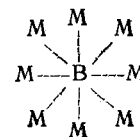


Рис. 28. Прибор для возгонки в вакууме



Включенная молекула как бы окружена решеткой и удерживается в ней довольно прочно. Выделить вещество можно лишь разрушив комплекс. Это происходит при плавлении и растворении. Рентгенографические исследования микрокристаллов показали, что структура мочевины «рыхлая», тетрагональная, в соединениях же включения она приобретает более плотную, гексагональную упаковку, решетка которой образует каналы со спиральным ходом.

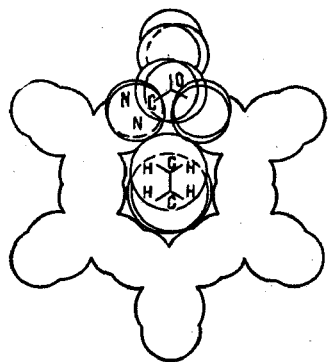


Рис. 29. Модель соединения включения молекул цетана в кристаллическую решетку мочевины

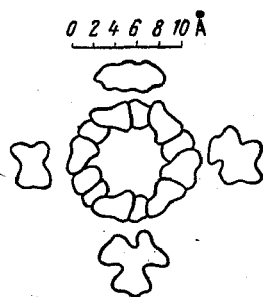


Рис. 30. Соотношение размеров молекул и канала в кристаллической решетке мочевины

На рис. 29 показана модель такой структуры с одной внедрившейся молекулой цетана  $C_{16}H_{34}$ . Для нее возможен единственный способ размещения — в «вытянутой» форме в просвете канала. Так как внедряемые молекулы должны уместиться в этих каналах, то их пространственная конфигурация и размер имеют решающее значение для образования аддукта. Например, диаметр самой широкой части канала в кристаллах мочевины около 6, а самой узкой — около 5 Å. Углеводороды нормального строения с поперечником около 4,1 Å легко образуют соединения включения. Для углеводородов с метильным ответвлением уже требуется канал диаметром 5,5 Å. Более разветвленные, а также непредельные и циклические соединения аддуктов не образуют. Соотношение размеров молекул и канала мочевины приведено на рис. 30. Легкость обра-

зования и прочность аддуктов возрастают с увеличением длины молекулы углеводородов или их производных. Они должны содержать не менее шести углеродных атомов.

Продукты присоединения мочевины получаются очень просто. Уже при смешении насыщенных растворов мочевины и исследуемых соединений, например, в нагретом метаноле выделяются гексагональные кристаллы аддукта. Образование соединений включения — равновесный процесс, поэтому избыток мочевины способствует почти полному осаждению вещества. Параллельно с этим рекомендуется проводить холостой опыт. Вещество растворяют в том же количестве растворителя, но без мочевины. Если не будет осадка, значит, концентрация раствора подобрана правильно.

Смеси жидких органических соединений можно обрабатывать мочевиной без растворителя.

Комплексы разлагают горячей водой. Мочевина при этом растворяется, а включенные вещества выделяются в виде масла или твердого продукта. Отделить их от мочевины можно или непосредственно, или подходящим растворителем (эфиром, бензолом, четыреххлористым углеродом). Иногда летучее соединение отгоняют в вакууме или с водяным паром.

Кристаллизация с мочевиной применяется при исследованиях эфирных масел, растительных восков и жиров. Этот метод предложен также для промышленного разделения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот.

### Глава III

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Быстро и точно о чистоте вещества можно судить по данным хроматографического анализа. Четкое проявление только одного пятна на бумажной или тонкослойной хроматограмме, как правило, указывает на наличие индивидуального соединения. Для большей достоверности полезно провести повторное хроматографирование в другой системе растворителей.

При наличии чистых образцов изучаемых соединений идентификация хорошо проводится методом «свидетелей» (см. стр. 36). Менее точно можно определить вещество сопоставлением  $R_f$  с литературными данными.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Для установления подлинности веществ (идентификации) изучают их физические свойства, постоянство которых является критерием чистоты и индивидуальности. Определять физические свойства (константы) необходимо независимо от того, выделено вещество из природных источников или получено в результате синтеза.

Твердые вещества характеризуют прежде всего по температуре плавления, жидкие и низкоплавкие вещества — по температуре кипения, плотности ( $d$ ) и показателю преломления  $n_D$ . Кроме того, для оптически деятельных соединений определяют удельное вращение  $[\alpha]_D$ .

В исследовательских работах по идентификации веществ обязательно снимают спектры поглощения в ульт-

рафиолетовой, видимой и инфракрасной областях. Желательно определять максимальное число физических констант, тогда сопоставление их с литературными данными позволит с большей достоверностью идентифицировать чистые вещества.

**Определение температуры плавления по Кофлеру.** Преимущество этого метода заключается в том, что для определения достаточно одного кристалла (менее 1 мг). Вещество помещают на предметное стекло, осторожно придавливают покровным и устанавливают на столике

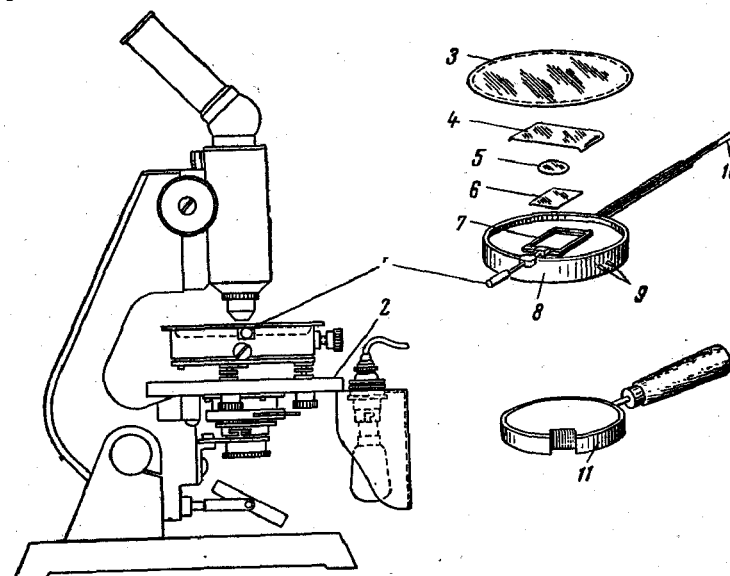


Рис. 31. Прибор Кофлера для определения температуры плавления: 1 — винт для регулировки положения предметного стекла; 2 — столик микроскопа; 3 — круглая стеклянная крышка с шлифованным краем; 4 — стеклянный мостик; 5 — тонкое покровное стекло; 6 — специальное предметное стекло; 7 — съемный держатель предметного стекла; 8 — нагревательный блок с отверстием в центре; 9 — электрические клеммы к реостату; 10 — термометр, дающий исправленные показания; 11 — алюминиевый шаблон для охлаждения блока

обычного микроскопа, снабженного термометром и приспособлением для равномерного и регулируемого обогрева. Наблюдая за моментом деформации одного-двух хорошо ограненных кристаллов, определяют температуру плавления с точностью до десятых долей градуса.

Схема прибора Кофлера с приспособлениями показана на рис. 31. Для доказательства подлинности веществ

важное значение имеет определение температуры плавления так называемой «пробы смешения». Кристалл испытуемого вещества тщательно растирают на предметном стекле маленьким шпателем с кристаллом заведомо известного вещества и затем определяют температуру плавления. Если она не отличается от температуры плавления чистого вещества, т. е. не дает депрессии, то идентичность считается установленной.

**Определение показателя преломления.** Каплю жидкости наносят на призму рефрактометра из капилляра баллончика или стеклянной палочкой и измеряют показатель преломления при 20°. Если отклонения от этой температуры невелики, то в результат вносят поправку: при увеличении температуры на 1° показатель преломления уменьшают на 0,0004, при уменьшении на 1° увеличивают на такую же величину. Так получают приведенное значение  $n_D^{20}$ .



Рис. 32.  
Микропик-  
нометр

**Определение плотности.** Плотность определяют при помощи пикнометра емкостью 0,5 и 1 мл. Если же вещества имеется не более 10—20 мг, то пользуются пикнометром, изготовленным из капиллярной трубки (рис. 32). В него осторожно втягивают жидкость через оттянутый носик при помощи резиновой трубки, надетой на верхний конец, так, чтобы заполнился шарик пикнометра. Как только жидкость достигнет капилляра, она автоматически заполнит его. Затем трубку снимают, носик аккуратно обтирают фильтровальной бумагой и пикнометр взвешивают.

Микропикнометр позволяет определять плотность вещества с точностью до третьего знака, что достаточно для сравнения свойств веществ, например фракций, получаемых при хроматографировании.

**Определение оптической активности.** Угол вращения плоскости поляризации удобно измерять в микрокуветах длиной 2 или 5 см. Они делаются из толстостенной трубочки с внутренним диаметром 1—2 мм. В этом случае определение может быть проведено с минимальным количеством вещества. Наблюдаемый в поляриметре угол вращения пересчитывают с учетом плотности (для жидких веществ) или концентрации (для растворов твердых веществ) на удельное вращение  $[\alpha]_D^{20}$ .

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Еще более полной будет характеристика, если определять физические константы не только изучаемых органических соединений, но и различных их производных, которые специально получают известными методами.

Так, для алкалоидов получают соли с различными кислотами, метильные, ацетильные и другие производные; для альдегидов и кетонов — фенилгидразоны, 2,4-динитрофенилгидразоны и семикарбазоны; для спиртов — фенил- и нафтилуретаны; для кислот — различные эфиры; для сахаров — озаоны и т. п. Для всех этих производных определяют температуру плавления, а при необходимости и другие физические свойства.

Методы определения температуры плавления, температуры кипения, плотности, показателя преломления и удельного вращения можно найти во всех практикумах по органической химии, и поэтому выше приведены лишь некоторые приемы определения констант, рекомендуемые при работе с малыми количествами вещества.

### Примечание.

Владеть данными приемами очень важно, так как в ряде случаев после хроматографирования или другого способа разделения во фракциях остается лишь несколько миллиграммов вещества и нужно суметь использовать их для получения возможно большего количества данных. С другой стороны, экономное расходование вещества для идентификации и проведения любых других химических операций является совершенно необходимым в работе экспериментатора.

## МЕТОДЫ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА

Для идентификации веществ применимы электронные спектры поглощения в ультрафиолетовой и видимой области от 200 до 1000 мк и колебательные спектры в инфракрасной области от 400 до 4000 см<sup>-1</sup> (2,5-25 мк). Электронные спектры поглощения в ультрафиолетовой области служат для групповой характеристики веществ с ненасыщенными связями или с другими хромофорами. Интенсивность поглощения в зависимости от длины волны выписывается в виде кривой с максимумами и минимумами, характерными для определенных хромофорных групп. Однако максимумы могут смещаться в область длинных или коротких волн под влиянием других функциональных групп, находящихся в молекуле вещества. Тем не менее близкое совпадение кривой с литературными данными

позволяет идентифицировать вещество. Если снимают спектр поглощения группы родственных веществ одного класса, различающихся лишь числом и характером хромофорных групп, то идентифицировать их можно более строго. В качестве примера ниже приведены значения длины волны максимумов поглощения в ультрафиолетовой области для ряда каротиноидов.

	Максимумы ( $\lambda$ ), мкм		
Ликопин	548	507	477
$\gamma$ -Каротин	533	496	463
$\beta$ -Каротин	520	485	450
$\alpha$ -Каротин	509	477	—

Идентификация при помощи ультрафиолетовых спектров ненадежна в тех случаях, когда кривая поглощения имеет размытые максимумы. Такие кривые не отражают специфики вещества, а максимум является суммарным отражением нескольких хромофоров или свидетельствует о смеси веществ.

К хромофорам, вызывающим избирательное поглощение в ультрафиолетовой области, относятся диеновые, полиеновые,  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасыщенные карбонильные группы, ароматические и гетероциклические системы, нитрозо-, нитро-, амидо- и другие функциональные группы.

Ультрафиолетовые спектры применяют для идентификации терпеноидов, стероидов, каротиноидов, витаминов, антибиотиков, алкалоидов и соединений других классов.

При помощи ультрафиолетовой спектроскопии можно отличить, например, абнетиновую кислоту (с характерным максимумом при 237 мкм) от ее изомера левопимаровой кислоты (максимум при 272 мкм), различающихся положением двойных связей. Интенсивность поглощения света при определенной длине волны для каждого соединения пропорциональна концентрации, поэтому при помощи ультрафиолетовых спектров можно проводить и количественный анализ вещества.

Электронные спектры позволяют идентифицировать также и окрашенные соединения, т. е. вещества, имеющие характерные максимумы поглощения в видимой области спектров.

Важное значение для идентификации имеют инфракрасные спектры. Они отличаются от электронных боль-

шей сложностью. На инфракрасном спектре оставляют свой отпечаток любые, даже незначительные взаимодействия между атомами в молекулах, поэтому совпадение кривых данных спектров является самым убедительным доказательством идентичности веществ.

При снятии спектров природных соединений обычно пользуются растворами веществ в сероуглероде или четыреххлористом углероде, которые отличаются наибольшей пропускаемостью света. Если вещества плохо растворимы в этих растворителях, то применяют хлороформ или взвесь вещества в вазелиновом масле.

Идентификация вещества при помощи инфракрасных спектров возможна двумя путями: 1) сравнением спектра анализируемого соединения со спектрами веществ определенного класса непосредственно или по каталогу спектров; 2) определением функциональных групп по характеристическим полосам поглощения. В ряде случаев однозначно можно идентифицировать вещества при сочетании инфракрасных и ультрафиолетовых спектров. Большим преимуществом спектральных методов является то, что для анализа требуется сравнительно небольшие количества вещества (от 5 до 10 мг).

## Глава IV

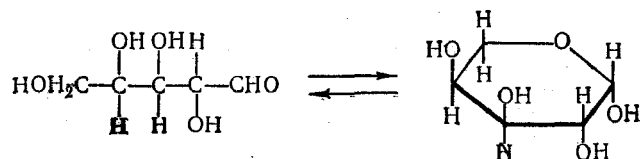
### ПРЕПАРАТЫ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ. СИНТЕЗЫ

#### 1. УГЛЕВОДЫ И ПРИМЫКАЮЩИЕ К НИМ ВЕЩЕСТВА

##### L-Арабиноза из камеди



Мол. в. 150,14



Арабиноза встречается в плодах многих растений в свободном и связанном состоянии. Обычно ее получают из камеди (гумми), которую выделяют некоторые деревья и кустарники при повреждении коры. Важнейшая составная часть камеди — полимерный ангидрид — арабан, который при гидролизе образует L-арабинозу.

##### Сырье и реактивы

Вишневая или персиковая камедь, г . . .	15
Концентрированная серная кислота, мл . . .	3,6
Мел, г . . . . .	5
Спирт, мл . . . . .	100
Уксусная кислота, мл . . . . .	15
Активированный уголь	

Сухую тонко измельченную камедь (см. примечание) помещают в колбу на 500 мл и заливают 150 мл воды. После набухания добавляют 3,6 мл концентрированной серной кислоты, предварительно разбавленной 10 мл воды, перемешивают и нагревают на кипящей водяной бане 6 ч. К гидролизату осторожно добавляют мел до нейтральной реакции и продолжают нагревать еще час. Чтобы гидролизат не вспенивался, к нему добавляют

несколько капель бутилового спирта. Осадок отфильтровывают и промывают 50 мл горячей воды. Фильтрат упаривают до 60—70 мл в фарфоровой чашке, охлаждают, отделяют от выпавшего гипса и продолжают упаривать до густого сиропа. В чашку с сиропом добавляют три объема спирта, перемешивают и выпавший осадок сырого продукта отфильтровывают.

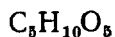
Чтобы получить чистую арабинозу, осадок смешивают с 10 мл воды и 20 мл спирта и снова фильтруют. Объединенные водноспиртовые растворы и промывные жидкости встряхивают с 0,5 г активированного угля, фильтруют и упаривают до сиропа. Заканчивают упаривание в вакууме. Сироп охлаждают, вносят кристаллик арабинозы и оставляют стоять. Как только начнется выпадение кристаллов, добавляют 10 мл спирта, смесь перемешивают и ставят в холодильник. Выделившуюся арабинозу отделяют от маточного раствора отсасыванием и перекристаллизовывают из 15 мл ледяной уксусной кислоты. Промыв препарат на фильтре небольшим количеством спирта, высушивают в вакууме.

Выход 5 г. Арабиноза кристаллизуется обычно в ромбических призмах; т. пл. 159°;  $[\alpha]_D^{20} +105^\circ$ . Температура плавления озаона (см. стр. 68) L-арабинозы 157°.

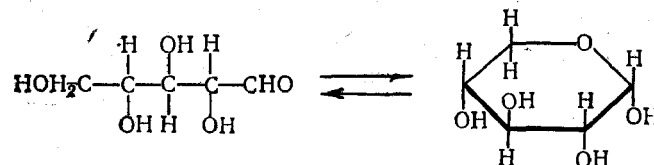
##### Примечание.

Вишневую, персиковую и другие камеди обычно называют растительным клеем и используют вместо гуммиарабика (камеди тропической акации).

##### D-Ксилоза из кукурузных кочерыжек



Мол. в. 150,14



Ксилоза, или древесный сахар, — наиболее распространенная пентоза. Она образуется при гидролизе ксилана, содержащегося в больших количествах в древесине, подсолнечной лузге, соломе, хлопковой шелухе и т. п. Ксилоза менее сладкая, чем свекловичный сахар, к пищевым сахарам не относится.

Дегидратацией ксилозы минеральными кислотами получают фурфурол. При окислении образуется триоксиглутаровая кислота, а при восстановлении — ксилит. Все эти продукты находят широкое практическое применение.

#### Сырье и реактивы

Кукурузные кочерыжки, г . . . . .	100
Спирт, мл . . . . .	40
Карбонат бария, г . . . . .	30
Аммиак, серная кислота, активированный уголь	

Мелкоизмельченные кукурузные кочерыжки помещают в коническую колбу, заливают 400 мл 2%-ного раствора аммиака и выдерживают в течение суток, периодически помешивая. Обработанную массу переносят на фарфоровую воронку, отжимают, тщательно промывают горячей водой и, поместив в колбу, снова экстрагируют разбавленным аммиаком, затем фильтруют и отжимают на фильтре.

После этого промытую массу заливают 0,5%-ной серной кислотой и нагревают на водяной бане в течение часа, не превышая 60° (см. примечание). Содержимое колбы снова переносят на фильтр и промывают водой. Такая обработка позволяет освободиться от примесей, которые в дальнейшем могут мешать кристаллизации ксилозы. Затем отфильтрованную массу переносят в колбу, заливают 1 л 4%-ной серной кислоты и при периодическом перемешивании нагревают в течение 5 ч на водяной бане так, чтобы температура реакционной смеси оставалась в пределах 85—88°. В этих условиях происходит гидролиз пентозанов (ксилана).

По окончании реакции гидролизат отфильтровывают, остаток отжимают и промывают на фильтре водой. Полученный фильтрат обрабатывают активированным углем при 50° в течение 40 мин и отфильтровывают уголь. Осветленный гидролизат доводят до нейтральной реакции небольшими порциями углекислого бария, образовавшийся осадок отфильтровывают, а фильтрат упаривают наполовину и пропускают последовательно через колонку с катионитом (КУ-1) и с анионитом (АН-1). Описание работы с ионообменными смолами см. на стр. 32.

После этого обессоленный гидролизат концентрируют в вакууме при температуре не выше 55° до густого сиропа, который при охлаждении затвердевает. Для пере-

кристаллизации ксилозу растворяют в минимальном количестве горячего спирта. При охлаждении выпадают белые кристаллы с температурой плавления 144—145°.  $[\alpha]_D + 92^\circ$ . Выход около 5 г. Для идентификации получают озон; т. пл. 160°.

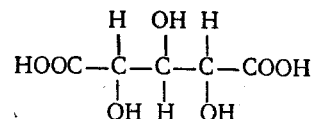
#### Примечание.

При более высокой температуре происходит гидролиз пентозанов, что уменьшает выход ксилозы.

#### Триоксиглутаровая кислота из ксилозы

$C_6H_8O_7$ ,

Мол. в. 170,12



Триоксиглутаровая кислота — продукт окисления ксилозы — вырабатывается на гидролизных заводах. Это полноценный заменитель лимонной кислоты в пищевой промышленности.

#### Сырье и реактивы

Кукурузные кочерыжки, г . . . . .	100
Мел, г . . . . .	30
Азотная кислота (плотность 1,30—1,34), мл	70
Серная кислота, 2%-ный раствор аммиака, активированный уголь, гашеная известь	

Мелко нарубленные кукурузные кочерыжки (примечание 1) помещают в коническую колбу, заливают 2%-ным раствором аммиака и оставляют стоять при комнатной температуре. Через сутки растительную массу отфильтровывают и отжимают на фарфоровой воронке. Экстракцию раствором аммиака повторяют (примечание 2).

Отфильтрованный и хорошо промытый водой остаток переносят в большую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, заливают 1 л 3%-ной серной кислоты и кипятят 5 ч. При этом происходит гидролиз пентозанов до пентоз. Для связывания серной кислоты в колбу добавляют порциями 30 г измельченного мела. Смесь отсасывают и промывают водой. Фильтрат с промывными водами упаривают до 200 мл в большой фарфоровой чашке. Концентрированный раствор перемешивают несколько минут с активированным углем, фильтруют и упаривают до сиропа.



Пентозный сироп в той же чашке окисляют азотной кислотой (плотность 1,30—1,34), взятой в трех-, четырехкратном количестве к объему сиропа. Азотную кислоту добавляют в чашку небольшими порциями, сначала на холоду, затем при нагревании на водяной бане. Окисление проводят в вытяжном шкафу, так как оно сопровождается обильным выделением окислов азота. В результате образуется триоксиглутаровая кислота с небольшой примесью щавелевой, ксилоновой, слизевой, сахарной и других кислот. Чтобы удалить избыток азотной кислоты, в раствор дважды добавляют дистиллированную воду, каждый раз упаривая до прекращения выделения окислов азота (примечание 3).

Горячий раствор осторожно нейтрализуют известковым молоком до pH 2,8—3 (универсальный индикатор) и выдерживают его 3 ч при 80—90°. Нерастворимые кальциевые соли триоксиглутаровой и щавелевой кислот выпадают в осадок. Соли других кислот остаются в растворе. После отделения и промывания на фарфоровой воронке осадок переносят в колбу, размешивают с водой и в кашицу при 60—80° приливают (осторожно) по каплям 50%-ную серную кислоту до тех пор, пока не появятся первые признаки свободной минеральной кислоты (реакция по конго). В таких условиях разлагается только кальциевая соль триоксиглутаровой кислоты, а щавелевокислый кальций не разлагается.

Профильтрованный раствор триоксиглутаровой кислоты упаривают в вакууме водоструйного насоса. Вначале выделяется некоторое количество гипса и слизевой кислоты, которые после отстаивания отделяют фильтрованием через складчатый фильтр. Продолжая упаривание, время от времени отбирают в пробирку небольшую порцию раствора. Когда в очередной пробе начнут выделяться кристаллы, упаривание прекращают. Для ускорения кристаллизации к сиропу добавляют несколько капель концентрированной соляной кислоты.

Триоксиглутаровая кислота кристаллизуется из воды. Выход около 10 г; т. пл. 128°.

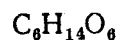
#### Примечания.

1. Вместо кукурузных кочерыжек можно взять хлопковую шелуху, солому, подсолнечную лузгу и другое пентозансодержащее сырье.

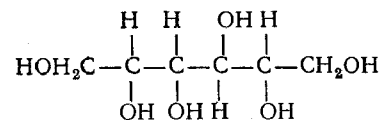
2. Водный аммиак растворяет белковые и некоторые другие вещества, затрудняющие очистку триоксиглутаровой кислоты.

3. В другом варианте окисления пентозного сиропа можно улавливать окислы азота. Растворы упаривают в круглодонной колбе, создавая небольшой вакуум водоструйным насосом и продувая воздух. Окислы азота собирают во второй колбе, наполненной водой и охлаждаемой снаружи льдом.

### Сорбит из ягод рябины



Мол. в. 182,18



Сорбит — шестиатомный спирт; встречается во многих плодах и ягодах, больше всего в рябиновых (*Sorbus*). Он хорошо удерживает влагу, поэтому применяется в пищевой, табачной и полиграфической промышленности для предохранения продукции от высыхания.

Сорбит получают каталитическим гидрированием глюкозы и используют как полупродукт в синтезе аскорбиновой кислоты (витамина С). Сорбит приятен на вкус, ценен в питании диабетиков.

#### Сырье и реактивы

Свежие ягоды рябины, кг	0,5
Пекарские дрожжи, г	3
Пиридин, мл	250
Активированный уголь	

Свежие ягоды рябины перетирают в ступке; полученную массу тщательно отжимают на воронке Бюхнера. Выход сока 230—250 мл. Мезгу переносят в стакан, добавляют 200 мл воды и перемешивают. Через сутки смесь снова отжимают. Собранный сок заправляют 3 г пекарских дрожжей и оставляют в теплом месте до тех пор, пока не закончится сбраживание сахаров. Чтобы было удобнее наблюдать за брожением, в колбу через пробку вставляют гидравлический затвор в виде небольшой U-образной трубочки (гусек), который позволяет следить за выделением двуокси углерода. Прекращение выделения газа свидетельствует о конце реакции.

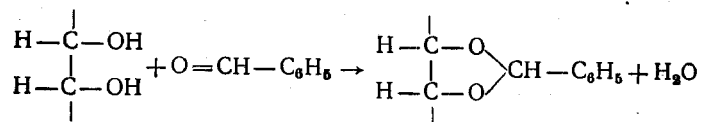
Пребродившую жидкость отфильтровывают через слой активированного угля и кизельгура и упаривают под вакуумом досуха. Остаток экстрагируют 200 мл пиридина

при 100° в колбе, снабженной обратным холодильником. Время экстрагирования 1 ч. Пиридиновый экстракт декантируют и охлаждают в течение суток. Выпавшие кристаллы пиридин-сорбита отфильтровывают. Маточник используют для повторной экстракции остатка. При охлаждении в холодильнике пиридинового экстракта получают вторую порцию кристаллов пиридин-сорбита.

Обе полученные порции соединяют вместе, промывают на фильтре охлажденным пиридином и высушивают кристаллы в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Выход пиридин-сорбита 30—35 г. Продукт насыпают тонким слоем на чашку Петри или на лист фильтровальной бумаги и оставляют на несколько суток на воздухе для «выветривания» пиридина. Продукт теряет в массе 8—9 г; остается чистый сорбит. Выход 22—25 г (примечание 1). Сорбит выкристаллизовывается из воды в виде бесцветных игл; т. пл. 75° (гидрат); температура плавления безводного сорбита 90°.  $[\alpha]_D^{20} -2,01^\circ$  (в воде). Трудно растворим в холодном спирте. Температура плавления дибензилиденового производного сорбита 63° (примечание 2).

#### Примечания.

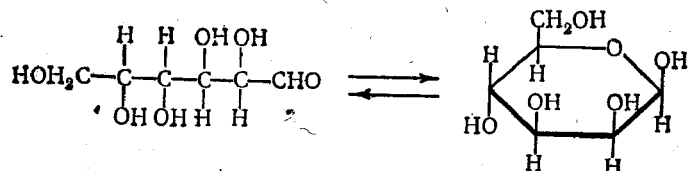
1. Выход сорбита колеблется в зависимости от времени сбора ягод. Наиболее богата им рябина, собранная в октябре.
2. Бензальдегид реагирует с близлежащими гидроксильными группами сорбита, образуя циклическое бензилиденное производное, которое при гидролизе вновь выделяет сорбит.



**D-Манноза из бобов рожкового дерева**

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$

Мол. в. 180,16



В свободном состоянии D-манноза, по-видимому, в природе не встречается. Обычно ее получают гидролитическим расщеплением маннанов, накапливающихся в

каменных орехах, финиковых зернах, семенах рожкового дерева и других растительных продуктах. Манноза — структурная частица некоторых полисахаридов бактерий и антибиотиков — маннозидострептомицина (стрептомицина В). Более доступный материал для получения маннозы — бобы рожкового дерева (*Ceratonia siliqua*).

#### Сырье и реактивы

Бобы рожкового дерева, г . . . . .	50
Метиловый спирт, мл . . . . .	125
0,5 н. и 1 н. растворы $\text{H}_2\text{SO}_4$ , концентрированная соляная кислота, ледяная уксусная кислота, эфир, мел, солянокислый фенолгидразин	

**Получение  $\alpha$ -метилманнозида.** Размолотые бобы помещают в колбу, снабженную обратным холодильником, приливают туда 250 мл 0,5 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и нагревают 9 ч на кипящей водяной бане. После охлаждения гидролизат освобождают центрифугированием от хлопьевидного осадка. Раствор нейтрализуют едким барием (индикатор — лакмус), добавляют 1—2 г активированного угля, кипятят несколько минут и в горячем виде фильтруют, отсасывая через воронку Бюхнера. Фильтрат выпаривают под вакуумом водоструйного насоса до получения сухого стекловидного остатка.

Из этого остатка выделить маннозу сразу в чистом виде не удастся, поэтому сначала получают  $\alpha$ -метилманнозид. К остатку приливают 125 мл 3%-ного метанольного раствора хлористого водорода (примечание 1) и кипятят 6 ч в колбе с обратным холодильником. По окончании реакции раствор концентрируют под вакуумом водоструйного насоса до половины объема и охлаждают на льду. Выпадают кристаллы  $\alpha$ -метилманнозида. Их отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного метилового спирта и сушат на воздухе между листами фильтровальной бумаги.

Выход около 20 г (примечание 2). Температура плавления перекристаллизованного из воды  $\alpha$ -метилманнозида около 180°;  $[\alpha]_D^{20} +78,6^\circ$  (примечание 3).

**Гидролиз  $\alpha$ -метилманнозида.**  $\alpha$ -Метилманнозид гидролизуют 2 ч на кипящей водяной бане в 100 мл 1 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Горячий гидролизат нейтрализуют порошком мела и отфильтровывают. Гипс на фильтре промывают горячей водой и раствор выпаривают под вакуумом водоструйного

насоса на водяной бане до одной трети объема. К полученному и охлажденному до 0° сиропу добавляют равный объем ледяной уксусной кислоты и ставят на кристаллизацию в холодильник (примечание 4). Кристаллы маннозы отфильтровывают, промывают небольшим количеством метилового спирта и эфиром. Выход до 80%.

Для окончательной очистки маннозу перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Т. пл. 127—128°;  $[\alpha]_D^{20} +14,5^\circ$  (в воде). Манноза представляет собой ромбические иглы и имеет сладкий вкус.

**Фенилгидразон *D*-маннозы.** Это производное легко образуется при комнатной температуре в течение нескольких минут после смешения раствора маннозы с уксуснокислым фенилгидразином; т. пл. 199—200°.

#### Примечания.

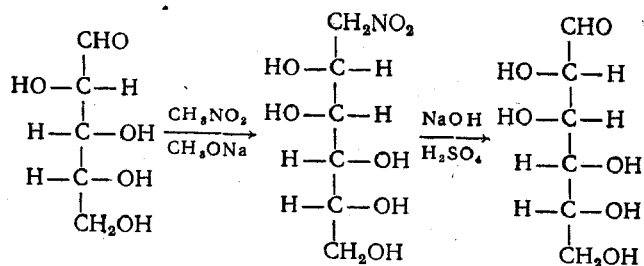
1. Абсолютный метиловый спирт насыщают сухим хлористым водородом до привеса 3,5 г.

2. Из маточника можно выделить дополнительно около 2 г метилманнозида.

3. Получаемый метилманнозид без дополнительной очистки пригоден для следующей стадии работы. Чтобы получить более чистый продукт, метилманнозид перекристаллизовывают из четырех частей 80%-ного этилового спирта. Т. пл. 188—189°;  $[\alpha]_D^{20} +80,8^\circ$ .

4. Кристаллизация обычно длится несколько суток, ее можно вызвать трением стеклянной палочки о стенки сосуда.

#### *D*-Манноза из *D*-арабинозы



Среди известных методов синтеза сахаров широко применяются реакции удлинения цепи простейших моносахаридов. Для удлинения углеродной цепи арабинозы использован нитрометановый метод Соудена и Фишера.

#### Реактивы

<i>D</i> -Арабиноза, г	22
Метанол абсолютный, мл	500
Фенилгидразин, мл	3
Нитрометан, г	9
Ацетон, мл	100
Натрий металлический, г	4,4
Спирт абсолютный, петролейный эфир, эфир	

**Получение нитродезоксиманнита.** Суспензию из 22 г *D*-арабинозы в 25 мл абсолютного метанола помещают в трехгорлую колбу с мешалкой и добавляют к ней при перемешивании 9 г нитрометана. Затем постепенно приливают из капельной воронки заранее приготовленный раствор, содержащий 4,4 г натрия в 175 мл метанола. Смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Выпавшие натриевые производные энантиоморфных нитросоединений (примечание 1) отфильтровывают и быстро промывают на фильтре хорошо охлажденным метанолом, затем эфиром и петролейным эфиром. Влажный порошок растворяют в 175 мл холодной воды, пропускают через ионообменную колонку, заполненную 500 г амберлита (JR—100—AG) в Н-форме (примечание 2) и промывают водой. Элюат упаривают при пониженном давлении и к оставшемуся сиропу добавляют 3 мл абсолютного спирта. Смесь кристаллических продуктов и непрореагировавшей *D*-арабинозы отфильтровывают, промывают небольшим количеством охлажденного спирта и высушивают на воздухе. Выход 14 г.

Кристаллы, представляющие собой смесь нитродезоксид-*D*-маннита, нитродезоксид-*D*-сорбита и непрореагировавшей арабинозы, помещают в бумажный патрон и экстрагируют в аппарате Сокслета высушенным ацетоном в течение 2 ч. При этом экстрагируются нитродезоксисоединения, а основная масса арабинозы остается в патроне. После упаривания экстракта и дробной кристаллизации его из метанола получают почти чистый нитродезоксид-*D*-маннит с температурой плавления 130—133°. Выход около 5 г.

Дробную кристаллизацию проводят с таким количеством растворителя и так регулируют охлаждение, чтобы можно было отделить первую порцию кристаллов в количестве примерно 10% от общей массы. Это преимущественно арабиноза с температурой плавления 150—160°. Затем кристаллизацию повторяют и выделяют большую часть кристаллов. В этих условиях в маточном растворе

остается главная масса нитродезоксид-*D*-сорбита (примечание 3). Повторной кристаллизацией удается довести нитродезоксид-*D*-маннит до требуемой температуры плавления.

**Получение *D*-маннозы.** В 15 мл 2 н. NaOH растворяют 5 г нитродезоксиманнита и при комнатной температуре приливают к раствору по каплям при перемешивании 7,5 мл серной кислоты в 9 мл воды. Смесь разбавляют водой до 100 мл, нейтрализуют содой и обрабатывают раствором 3 мл фенилгидразина в 7 мл уксусной кислоты. Смесь выдерживают в течение ночи в холодильнике и выпавший фенилгидразон *D*-маннозы отделяют, промывают водой, спиртом и эфиром. Выход около 5 г. Т. пл. 190—191°.

Смесь 4 г полученного гидразона, 50 мл воды, 10 мл спирта, 5 мл бензальдегида и 0,5 г бензойной кислоты кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч; раствор охлаждают, отделяют и отбрасывают выделившийся фенилгидразон бензальдегида. Раствор трижды встряхивают в делительной воронке с небольшими порциями хлороформа для удаления примесей и упаривают при пониженном давлении. Сироп растирают с небольшим количеством абсолютного спирта и образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход около 2 г. Т. пл. 127—130°.

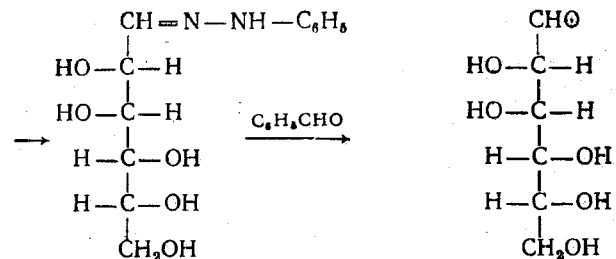
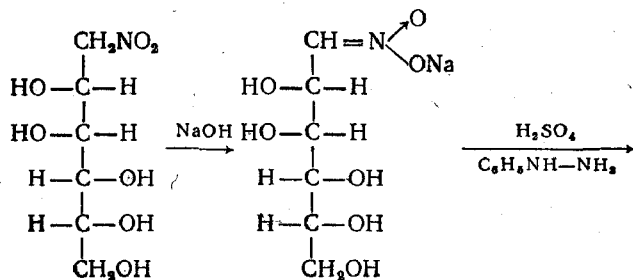
#### Примечания.

1. При этой реакции образуются два изомерных соединения: 1-нитро-1-дезоксид-*D*-маннит и 1-нитро-1-дезоксид-*D*-сорбит, различающиеся конфигурацией по второму углеродному атому.

2. Вместо амберлита может быть использован отечественный ионит. На колонке задерживаются ионы натрия и гидроксильные ионы. Методика работы на ионообменных колонках описана на стр. 32.

3. Остающийся в маточных растворах энантиоморфный нитродезоксид-*D*-сорбит в этой работе не используется. При необходимости он может быть получен в чистом состоянии и переработан на *D*-глюкозу.

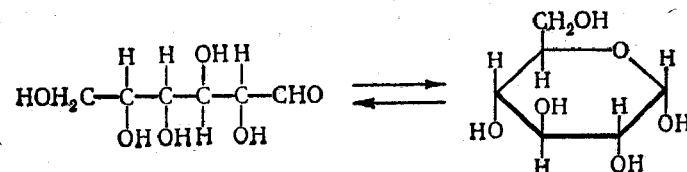
4. Механизм этой стадии синтеза следующий:



#### *D*-Глюкоза из целлюлозы

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$

Мол. в. 180,16



Глюкоза играет исключительно важную роль в обмене веществ. Это наиболее распространенный в природе сахар. Ее можно выделить из продуктов, в которых она находится в свободном состоянии, или получить гидролизом крахмала, целлюлозы, гликогена и ряда олигосахаридов. Глюкоза входит в состав многих природных глюкозидов.

#### Сырье и реактивы

Гигроскопическая вата, г . . . . .	10
Спирт, мл . . . . .	30
Соляная кислота, серная кислота, поваренная соль	

В толстостенную бутылку, помещенную в охлаждающую смесь льда и соли, наливают 100 мл концентрированной соляной кислоты и насыщают ее газообразным хлористым водородом (примечание). Затем в бутылку проталкивают небольшими порциями вату. После того как вата полностью смочится, бутылку плотно закрывают резиновой пробкой (привязывают пробку шнуром или проволокой) и оставляют стоять при комнатной температуре до

полного растворения. На это требуется около суток. Из предосторожности открывать пробку следует лишь после охлаждения бутылки льдом. Содержимое разбавляют трехкратным количеством воды, переносят в колбу ротторного или другого испарителя и упаривают на водяной бане под вакуумом водоструйного насоса.

Остаток после отгонки разбавляют небольшим количеством воды и снова упаривают. Повторив этот прием еще 1—2 раза, достигают полной отгонки соляной кислоты. Полученный сироп растворяют в минимальном количестве спирта. Раствор переносят в коническую колбочку и ставят в холодильник; выпавшие кристаллы глюкозы отфильтровывают. Выход 4—5 г. Глюкозу кристаллизуют повторно из спирта; т. пл. 146°.

Рекомендуется проследить за мутаротацией. Для этого свежеприготовленный раствор глюкозы быстро помещают в кювету поляриметра и периодически делают отсчеты угла вращения до постоянного значения. Затем вычисляют удельное вращение. Для *D*-глюкозы  $[\alpha]_D^{20} +52,3^\circ$ .

#### Примечание.

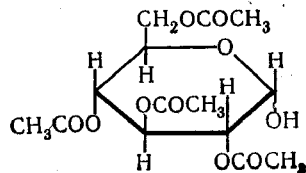
Хлористый водород получают в колбе Вюрца емкостью 500 мл. Заполняют ее на одну четверть тонким порошком поваренной соли, которую увлажняют концентрированной соляной кислотой. Добавляя к соли из капельной воронки по каплям концентрированную серную кислоту, получают хлористый водород. Для высушивания его пропускают через промывную склянку с серной кислотой.

Более удобно получать хлористый водород из соляной кислоты. Колбу Вюрца снабжают капельной воронкой с удлиненным капиллярным концом, достигающим почти дна колбы. В воронку наливают концентрированную серную кислоту. Колбу наполовину заполняют концентрированной соляной кислотой. Осторожно открывая кран, обеспечивают равномерное поступление серной кислоты и постоянный ток хлористого водорода.

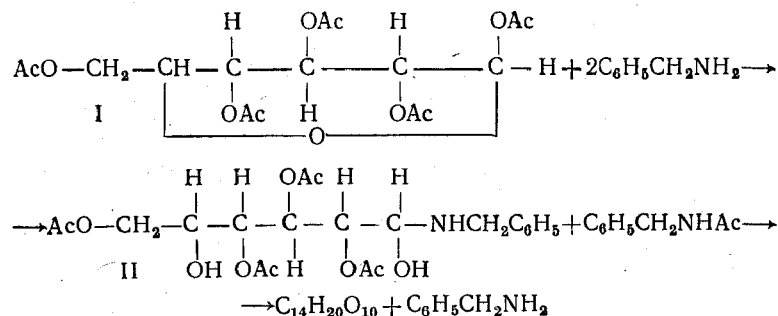
#### 2,3,4,6-Тетраацетил-*D*-глюкоза

$C_{14}H_{20}O_{10}$

Мол. в. 348,31



Тетраацетил-*D*-глюкозу получают частичным аминолизом  $\alpha$ - или  $\beta$ -пентаацетил-*D*-глюкозы (I) при помощи бензиламина и последующего гидролиза азотсодержащего аддукта (II) соляной кислотой:



где  $Ac = COCH_3$ .

Тетраацетил-*D*-глюкоза применяется при синтезе производных моносахаридов и при изучении их строения. Ее удобно использовать для разделения на оптические антиподы рацемических аминов, например *DL*- $\alpha$ -фенилэтиламина..

#### Реактивы

<i>D</i> -Глюкоза, г . . . . .	25
Уксуснокислый натрий (плавленый), г . . .	12
Уксусный ангидрид, г . . . . .	125
Бензиламин, г . . . . .	32,1
Этиловый спирт, мл . . . . .	125
Эфир абсолютный, мл . . . . .	400
<i>DL</i> - $\alpha$ -фенилэтиламин, г . . . . .	4,5
Хлороформ, мл . . . . .	600
Бензол, мл . . . . .	50

**$\beta$ -Пентаацетил-*D*-глюкоза.** В ступке растирают 25 г безводной *D*-глюкозы с 12 г свежесплавленного ацетата

натрия и помещают в круглодонную колбу на 0,5 л; приливают к смеси 125 г уксусного ангидрида и нагревают при сильном встряхивании на водяной бане. Через 30 мин раствор становится прозрачным. Нагревание продолжают еще 2 ч, после чего жидкость выливают тонкой струей при размешивании в 1 л воды со льдом.

Выпавшую кристаллическую массу тщательно измельчают и через несколько часов отсасывают. За это время избыточный уксусный ангидрид успевает разложиться. Отфильтрованные кристаллы оставляют еще на несколько часов под водой, затем снова отсасывают, хорошо отжимают и перекристаллизовывают из 100—120 мл спирта.

Чистота полученного пентаацетата глюкозы достаточна для следующей стадии работы. Выход 35—40 г.

**Получение аддукта (II) из бензиламина и пентаацетил-*D*-глюкозы.** В колбу, оборудованную мешалкой, помещают 31 г β-пентаацетил-*D*-глюкозы, 32,1 г бензиламина и при хорошем охлаждении колбы водой энергично перемешивают 10 мин. Вскоре смесь становится однородной и начинает выпадать кристаллический осадок аддукта (II), образовавшегося из бензиламина и пентаацетил-*D*-глюкозы.

Ко всей массе аддукта приливают 75 мл абсолютного эфира, кристаллы отсасывают и промывают два раза по 50 мл абсолютного эфира (примечание 1). Степень чистоты аддукта достаточна, чтобы использовать его в следующей стадии (примечание 2).

**Получение 2,3,4,6-тетраацетил-*D*-глюкозы.** Полученный аддукт растворяют в 500 мл хлороформа, раствор фильтруют и дважды взбалтывают со 100 мл 5 н. HCl. Затем хлороформный слой промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат хлористым кальцием и растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса досуха. Оставшийся сироп выдерживают сутки в вакуум-эксикаторе над фосфорным ангидридом. Затем массу растирают со 100 мл эфира и получают первую фракцию кристаллического продукта. Маточник упаривают досуха, остаток растирают с новой порцией эфира и получают еще некоторое количество тетраацетилглюкозы. После многократного повторения этих операций суммарный выход тетраацетил-*D*-глюкозы составляет 17—18 г (85%). Т. пл. 132° (из смеси ацетона с эфиром).

**Разделение *DL*-α-фенилэтиламина на оптические антиподы.** В 40 мл эфира растирают 15 г тетраацетил-*D*-глюкозы (β-форма или сироп, содержащий смесь α- и β-форм) и перемешивают шпателем с раствором 4,5 г *DL*-α-фенилэтиламина в 10 мл эфира (примечание 3). Скоро начинается кристаллизация аддукта, состоящего из *D*(+)-α-фенилэтиламина и тетраацетил-*D*-глюкозы. Для полноты осаждения смесь охлаждают 3 ч сухим льдом с ацетоном или спиртом. Затем осадок быстро отсасывают на стеклянном пористом фильтре и промывают холодным эфиром (2 раза по 10 мл). Выход почти количественный. Чтобы получить свободное *D*(+)-основание, аддукт растворяют в 40 мл хлороформа и раствор дважды встряхивают с 4 н. HCl (2 раза по 40 мл) (примечание 4). Для отделения остатков тетраацетил-*D*-глюкозы солянокислый раствор промывают хлороформом (2 раза по 10 мл) и подщелачивают при хорошем охлаждении 40%-ным раствором едкого натра. Свободный *D*(+)-α-фенилэтиламин извлекают бензолом, сушат над твердым едким кали, растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме.

Т. кип. 70° (10 мм рт. ст.);  $[\alpha]_D^{19} +35,9^\circ$  (в бензоле), *L*(—)-α-Фенилэтиламин получают из оставшегося после отделения *D*(+)-аддукта эфирного маточника, экстрагируя его соляной кислотой, промывая хлороформом и подщелачивая. Эти операции аналогичны методу выделения *D*(+)-основания.

Т. кип. 70° (10 мм рт. ст.);  $[\alpha]_D^{19} -34,6^\circ$  (в бензоле) (примечание 5).

#### Примечания.

1. В эфирном фильтрате содержится *N*-ацетилбензиламин и некоторый избыток бензиламина.

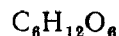
2. С небольшими потерями аддукт можно очистить растворением его в 100 мл сухого хлороформа, фильтрованием и высаживанием из фильтрата, добавляя 250 мл абсолютного эфира. Т. пл. 140°.

3. Рацемический α-фенилэтиламин имеется в продаже.

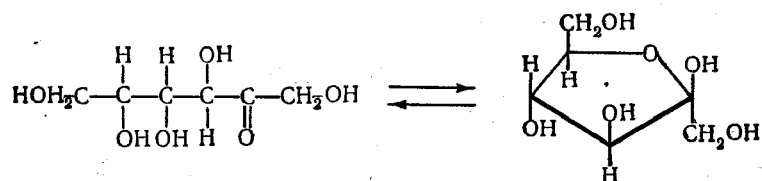
4. Хлороформный раствор тетраацетил-*D*-глюкозы промывают водой, сушат хлористым кальцием и отгоняют растворитель. Оставшийся сироп, содержащий тетраацетилглюкозу, используют для расщепления новой порции рацемата *DL*-α-фениламина.

5. Получаемые антиподы не совсем чистые, поэтому они показывают различные величины угла вращения.

## D-Фруктоза из клубней георгина



Мол. в. 180,16.



D-Фруктоза (левулеза) часто встречается в растениях в свободном и связанном состоянии. Она придает особенно сладкий вкус многим фруктам и меду. Фруктоза — составная часть молекул сахарозы и инулина. В виде порошка или 80%-ного сиропа фруктоза используется как лечебное питательное средство.

### Сырье и реактивы

Клубни георгина, г . . . . .	500
Серная кислота (0,2%-ный раствор), мл .	40
Карбонат бария, г . . . . .	1
Абсолютный спирт, мл . . . . .	60

**Получение инулина.** Клубни георгина (см. примечание) измельчают на терке, загружают в коническую колбу, заливают 400 мл кипящей воды и, перемешивая, нагревают 10 мин. Содержимое колбы быстро отфильтровывают через складчатый фильтр, осадок промывают небольшой порцией горячей воды. При охлаждении из фильтрата выпадает инулин в виде порошка. Его отсасывают на фильтре и взвешивают. Выход около 20—30 г.

**Гидролиз инулина.** С 40 мл 0,2%-ной серной кислоты смешивают 10 г инулина и нагревают 1 ч на кипящей водяной бане, периодически помешивая. К гидролизату порциями добавляют 1 г карбоната бария. Получившийся осадок отфильтровывают. Раствор упаривают до сиропа в выпарительной чашке на водяной бане. Остаток воды удаляют высушиванием в вакуум-эксикаторе в течение суток. К сиропу добавляют в три приема по 20 мл подогретого абсолютного спирта, размешивают, каждый раз

быстро сливая спиртовой раствор в коническую колбочку. Из этого раствора отгоняют спирт до половины объема. Концентрированный раствор ставят на кристаллизацию в холодильник. Для затравки добавляют несколько кристалликов фруктозы. Выход фруктозы 2—3 г; температура плавления после повторной кристаллизации из абсолютного спирта 100°.

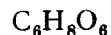
**Озозон фруктозы.** К 5 мл 10%-ного раствора фруктозы прибавляют раствор, содержащий 1 г фенилгидразина в 6 мл разбавленной уксусной кислоты (1 : 5). Смесь нагревают 30 мин на водяной бане. При охлаждении выпадает озозон; т. пл. 208°.

Озозон фруктозы и озозон глюкозы идентичны.

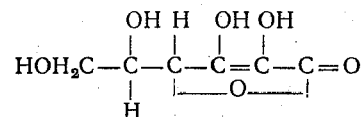
### Примечание.

Инулин и фруктозу можно получить и из клубней топинамбура.

## L-Аскорбиновая кислота (витамин С)



Мол. в. 176,13

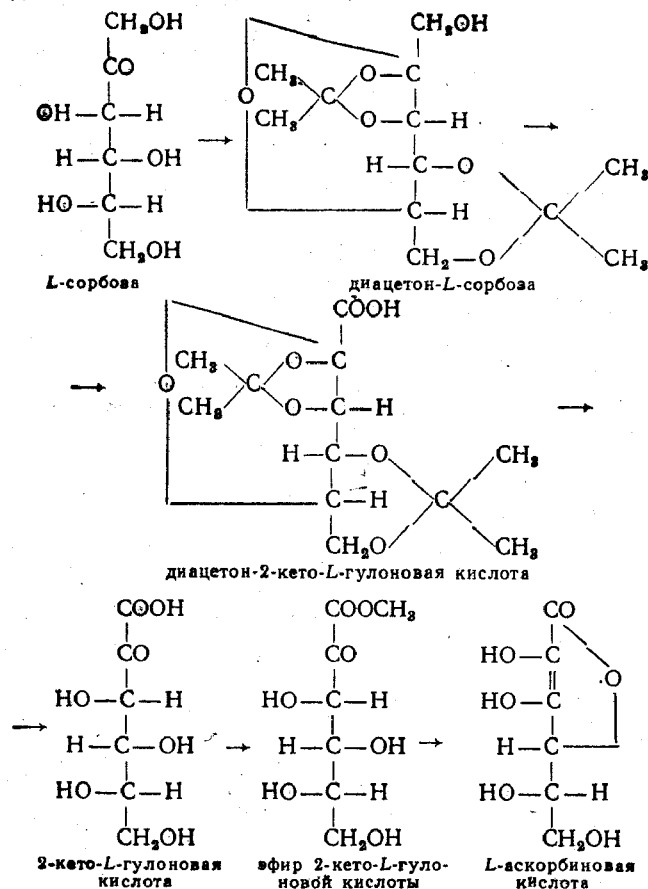


**L-Аскорбиновая кислота, γ-лактон 2-кето-L (+)-гулоновой кислоты,** — витамин для человека, обезьян и морских свинок. Многие животные способны к биосинтезу витамина С и не нуждаются в его дополнительных количествах. Аскорбиновая кислота катализирует окислительно-восстановительные реакции, протекающие в живой клетке. В организме она способствует образованию соединительных тканей. Недостаток витамина С в организме приводит к заболеванию цингой.

Аскорбиновая кислота содержится во многих свежих плодах, ягодах, овощах, но особенно богаты ею шиповник, черная смородина, незрелый грецкий орех.

Впервые аскорбиновая кислота в чистом виде была выделена Сцент-Георги из коры надпочечников. В настоящее время известно много вариантов синтеза витамина С. В промышленности обычно исходят из D-глюкозы, которую гидрируют до сорбита, а последний ферментативно окисляют до L-сорбозы. Дальнейшие превращения

представлены в схеме:



#### Реактивы

<i>L</i> -Сорбоза, г . . . . .	100
Ацетон, л . . . . .	2
Метиловый спирт, мл . . . . .	300
Метиловый спирт (абс.), мл . . . . .	200
Серная кислота (концентрированная), мл . . . . .	80
Поташ, г . . . . .	300
Едкий натр, г . . . . .	36
Перманганат калия, г . . . . .	65
Натрий металлический, г . . . . .	1,7
Эфир, этилацетат, спирт (абс.), соляная кислота, нитрозометилмочевина или нитрозометилуретан	

**Диацетон-*L*-сорбоза.** Перемешивают 100 г мелкоизмельченной *L*-сорбозы с 2 л ацетона и 80 мл концентрированной серной кислоты. Сахар растворяется уже через 3 ч, однако перемешивание необходимо продолжать в течение 20 ч, чтобы полное завершилось образование диацетон-*L*-сорбозы. Затем смесь при энергичном перемешивании и внешнем охлаждении льдом нейтрализуют 300 г порошкообразного поташа, который вносят небольшими порциями в течение 5 ч. Раствор фильтруют от осадка солей, ацетон отгоняют, а остаток экстрагируют эфиром.

Не растворяется моноацетонсорбоза, которая остается в виде вязкой массы. Эфирный экстракт промывают 20%-ным водным раствором поташа, сушат прокаленным сульфатом, эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию 135° при 0,5 мм рт. ст. В остатке моноацетон-*L*-сорбоза (45 г), которую объединяют с первой порцией и повторно ацетонируют (примечание 1). Фракция 135°/0,5 мм рт. ст.— диацетон-*L*-сорбоза при стоянии кристаллизуется. Выход 75 г. Т. пл. 77—78° из бензина.

**Диацетон-2-кето-*L*-гулоновая кислота.** Добавляют 75 г диацетон-*L*-сорбозы к раствору, содержащему 36 г едкого натра в 750 мл воды, энергично перемешивают и, продолжая перемешивание и охлаждая, приливают небольшими порциями в течение часа раствор 65 г марганцевокислого калия в 1,5 л воды, при этом температура не должна подниматься выше 20°. После того как весь окислитель прилит, смесь перемешивают 3—4 ч до полного обесцвечивания, к концу подогревая до 50°. Перекись марганца отфильтровывают и промывают горячей водой. Прозрачный фильтрат обрабатывают эфиром, чтобы извлечь неокисленный продукт (около 13 г), который затем повторно окисляют. Щелочной раствор подкисляют соляной кислотой до pH 2 и экстрагируют этилацетатом. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток (70 г), диацетон-2-*L*-кетогулоновую кислоту, без дополнительной очистки подвергают гидролизу.

**2-Кето-*L*-гулоновая кислота.** Растворяют 70 г кислоты в десятикратном (по массе) количестве кипящей воды и нагревают на водяной бане в течение 40 мин. Затем раствор концентрируют в вакууме до сиропа. При охлаждении он быстро кристаллизуется. После окончания кристаллизации вещество растирают с ацетоном, отсасывают и промывают ацетоном. Получают 30 г (82% от теоретического).



Перекристаллизованная из половинного количества кипящей воды и промытая ацетоном кислота имеет температуру плавления 170—171° (с разложением);  $[\alpha]_D^{18} = -48^\circ$  (в воде).

**Метиловый эфир 2-кето-L-гулоновой кислоты.** Растворяют 30 г 2-кето-L-гулоновой кислоты в десятикратном количестве метанола, раствор охлаждают до  $-15^\circ$  и метилируют большим избытком диазометана (пропускают газообразный диазометан или приливают насыщенный раствор. Примечание 2). Если не наступает кристаллизация, то раствор упаривают в вакууме, сироп быстро кристаллизуется. Продукт растворяют в четырехкратном количестве метанола, раствор фильтруют и концентрируют до половины объема. Выпавшие белые кристаллы отсасывают, промывают ацетоном и сушат в вакууме. Температура плавления 155—157°;  $[\alpha]_D^{18} = -25^\circ$  (в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**L-Аскорбиновая кислота.** В трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и трубкой для ввода азота, растворяют 15,3 г метилового эфира 2-кето-L-гулоновой кислоты в 150 мл абсолютного метилового спирта. При перемешивании в атмосфере азота приливают постепенно раствор, содержащий 1,7 г металлического натрия в 20 мл абсолютного метилового спирта. Смесь кипятят 1 мин, охлаждают и обрабатывают 2,85 г хлористого водорода (стехиометрическое количество по отношению к натрию) в метиловом спирте. Реакционную массу упаривают в вакууме досуха, экстрагируют абсолютным теплым спиртом, фильтруют и осадок NaCl несколько раз промывают абсолютным спиртом. Фильтрат, объединенный с промывным спиртом, упаривают в вакууме и полученный остаток промывают абсолютным спиртом и ацетоном.

Получают 9,3 г вещества.

Упариванием маточников до сиропа увеличивают выход кислоты до 10,8 г (84%). Аскорбиновую кислоту перекристаллизуют из половинного количества кипящей воды. Кислота выкристалливается при быстром охлаждении кипящего раствора. Т. пл. 189—190°;  $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$  (в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

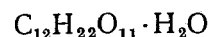
#### Примечания.

1. Водные растворы поташа упаривают в вакууме досуха. Остаток экстрагируют ацетоном или этилацетатом и растворитель отгоняют. Объединив все порции моноацетонсорбозы получают

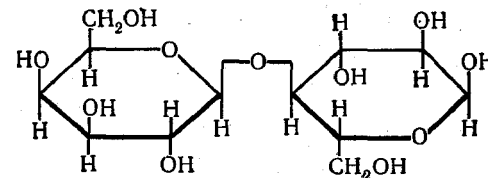
около 45 г. Растворяют продукт в 900 мл ацетона и перемешивают несколько суток с 100 г  $\text{CuSO}_4$  (безводная). Соли отфильтровывают, ацетон отгоняют и остаток обрабатывают.

2. Получение диазометана см. «Синтезы органических препаратов», сб. 2, ИЛ, М., 1949, стр. 174.

#### D-Лактоза из молока



Мол. в. 360,32



Лактоза, или молочный сахар 4-(β-D-галактозидо)-β-D-глюкоза, содержится в молоке (4—5%) и может быть получена из молочной сыворотки. Она относится к дисахаридам, восстанавливающим фелингову жидкость; при ее гидролизе образуется глюкоза и галактоза. Лактоза является одним из полноценных сахаров и применяется в пищевой промышленности. Кроме того, она используется в фармацевтической промышленности, в частности, много лактозы расходуется в производстве антибиотиков: из нее готовят питательные среды для выращивания микроорганизмов.

#### Сырье и реактивы

Молочная сыворотка, л . . . . .	3
Метиловый спирт, мл . . . . .	100
Хлористоводородный фенилгидразин, ацетат натрия	

Сыворотку, оставшуюся после удаления казеина (см. стр. 234), кипятят в фарфоровой чашке до коагулирования сывороточного альбумина. Его отфильтровывают через полотно. Раствор снова выпаривают до тех пор, пока из него не начнет выделяться лактоза. Выпавший после охлаждения сырой кристаллический продукт отсасывают на воронке Бюхнера и сушат. Упаривая дальше маточный раствор на водяной бане, получают вторую порцию лактозы.

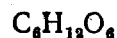
Выход сырого продукта 20—23 г.

Чтобы получить чистую лактозу, сырой продукт растворяют в возможно малом количестве горячей воды (8—10 мл) и приливают 100 мл метилового спирта до появления муты. Через несколько часов начинают выпадать кристаллы. Кристаллизацию можно ускорить трением стеклянной палочки о стенки стакана. Выпавший в течение ночи продукт отсасывают и промывают спиртом.

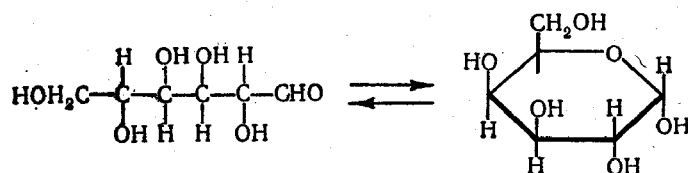
Выход чистой лактозы 17—19 г; температура плавления моногидрата 201,6°; температура плавления безводной лактозы 223°;  $[\alpha]_D^{20} + 55^\circ$  (для равновесной смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм).

**Л а к т о з а з о н.** Раствор, содержащий 0,5 г кристаллического ацетата натрия в 2—3 мл воды, приливают к 0,5 г хлористоводородного фенилгидразина. Смесь нагревают до полного растворения веществ, охлаждают и фильтруют. Фильтрат смешивают с раствором, содержащим 0,2 г лактозы в 1 мл воды. После нагревания в течение 30 мин на водяной бане и охлаждения лактозазон (плотные пучки из тонких желтых игл) отфильтровывают на «гвоздик», промывают холодной водой и перекристаллизовывают из воды и спирта. Температура плавления лактозазона 200°.

#### D-Галактоза из лактозы



Мол. в. 180,16



D-Галактозу получают гидролитическим расщеплением молочного сахара. Галактоза как структурная часть входит также в состав трисахарида рафинозы, выделяемой из свекловичной патоки и из таких сложных продуктов, как пектин, слизи, камеди, галактаны и некоторые сапонины. Галактоза, восстанавливаясь амальгамой натрия, образует спирт дульцит, а окисляясь, дает одноосновную галактоновую кислоту и затем двухосновную — слизевую.

#### Сырье и реактивы

Лактоза, г . . . . .	20
Едкий барий, г . . . . .	8
Ледяная уксусная кислота, мл . . . . .	21
Метиловый спирт, активированный уголь, азотная, серная и соляная кислоты, 10%-ный раствор едкого натра, флороглюцин	

Лактозу (см. стр. 73) растворяют в 50 мл воды, приливают 1 мл концентрированной серной кислоты и кипятят 2 ч в круглодонной колбе емкостью 100 мл, снабженной обратным холодильником. К горячему (но не кипящему) раствору осторожно добавляют около 1 г активированного угля, перемешивают и нейтрализуют горячим насыщенным раствором едкого бария. Нейтрализацию контролируют бумажкой конго.

Осадок отфильтровывают, к фильтрату добавляют около 1 мл ледяной уксусной кислоты и упаривают под вакуумом на водяной бане при температуре не выше 45°. К теплomu сиропу приливают 20 мл ледяной уксусной кислоты, раствор охлаждают льдом и вносят в него в качестве затравки кристаллик галактозы. Вместо затравки кристаллизацию можно вызвать трением стеклянной палочки о стенки сосуда. Через сутки выделившиеся кристаллы галактозы отфильтровывают, промывают несколькими миллилитрами холодного метилового спирта и потом небольшим количеством эфира.

Выход 4—5 г; температура плавления безводной галактозы 164—166°, моногидрата 112—118°; степень чистоты D-галактозы определяют по ее удельному вращению;  $[\alpha]_D^{20} + 81,7$ . Температура плавления фенилозазона 196°.

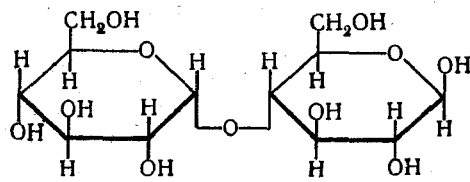
**Качественные реакции.** 1. С 1%-ным раствором флороглюцина в соляной кислоте галактоза дает красное окрашивание. 2. Азотная кислота окисляет галактозу, превращая ее в не растворимую в воде слизевую кислоту.

В фарфоровой чашечке смешивают 2 г галактозы с 8—10 мл азотной кислоты (плотность 1,15) и выпаривают на водяной бане до сиропа. Нагревают до полного удаления окислов азота, добавляют 5—10 мл воды и оставляют стоять. Осадок отделяют, промывают теплой водой, растворяют в 10%-ном растворе едкого натра, фильтруют и осаждают слизевую кислоту небольшим избытком разбавленной соляной кислоты. Мелкокристаллический осадок отфильтровывают, промывают и сушат. Т. пл. 213—214°.

## Мальтоза из крахмала



Мол. в. 360,32



Дисахарид мальтозу, или солодовый сахар [4-( $\alpha$ -D-глюкозидо)- $\alpha$ -D-глюкоза], получают в промышленности ферментативным расщеплением крахмала при помощи фермента ростков ячменя диастазы. Это пищевой, хорошо усвояемый сахар. Мальтазой дрожжей или кислотами мальтоза гидролизруется до глюкозы.

### Сырье и реактивы

Картофель, г . . . . .	500
Солод, г . . . . .	10
Спирт, активированный уголь, раствор иода	

**Выделение крахмала.** Картофель очищают от кожуры и измельчают на овощной терке. Мезгу завертывают в двойной слой марли, опускают в большой стакан или чашку с водопроводной водой, интенсивно прополаскивают, отжимают и снова размачивают. В результате крахмал собирается на дне стакана, а клеточные стенки остаются в марле. Для более полной очистки крахмал промывают несколькими порциями холодной воды декантацией. Крахмал переносят на фильтр и высушивают на воздухе. Выход около 10%.

**Гидролиз крахмала.** Суспензию 50 г крахмала в 50 мл холодной воды вливают тонкой струей (перемешивая) в 1-литровую колбу с 350 мл кипящей воды. Колбу ставят на горячую водяную баню и нагревают 1 ч, чтобы получить хорошо проваренный крахмальный клейстер. Затем его охлаждают до 55°, прибавляют водную вытяжку из солода и перемешивают (см. примечание).

Клейстер осахаривают 3—4 ч на водяной бане при 50—60°. Реакция считается оконченной, когда проба с раствором иода не дает окраски. Раствор фильтруют и упаривают на водяной бане до 75 мл. К остатку приливают 125 мл 95%-ного спирта, хорошо взбалтывают и оставляют на ночь в делительной воронке. На дне воронки отделяются

декстрины в виде вязкой жидкости, которую сливают. Спиртовой раствор упаривают в вакууме до сиропа, который вновь кипятят со 100 мл спирта. Спиртовую смесь выливают в делительную воронку, отделяют нерастворившийся слой, сливая его через кран, и оставляют на ночь. Раствор декантируют от дополнительно выделившегося осадка, кипятят с активированным углем, фильтруют, уголь промывают небольшим количеством спирта. Осветленный раствор оставляют на кристаллизацию, добавив несколько кристалликов мальтозы в качестве затравки.

Выпавшие кристаллы мальтозы очищают повторной перекристаллизацией из 85%-ного спирта. Таким образом получают чистую мальтозу в виде порошка или бесцветных кристалликов, собранных в бородавчатые друзы.

Выход 12—15 г; температура плавления моногидрата 102—103°, безводной мальтозы 160—165°;  $[\alpha]_D^{20} + 138,3^\circ$ .

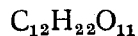
Мальтоза восстанавливает раствор Фелинга, для нее характерно явление мутаротации.

**Фенилмальтозозон.** В сухую пробирку помещают 0,1 г мальтозы, 0,2 г хлористоводородного фенилгидразина, 0,3 г кристаллического ацетата натрия и 2 мл воды. Смесь нагревают 10 мин на кипящей водяной бане. По охлаждении выделяется желтый кристаллический осадок. Его отсасывают, промывают водой, перекристаллизовывают из воды с некоторым количеством спирта. Фенилмальтозозон — длинные пластинки или листочки лимонно-желтого цвета, образующие звездчатые скопления. Т. пл. 206°.

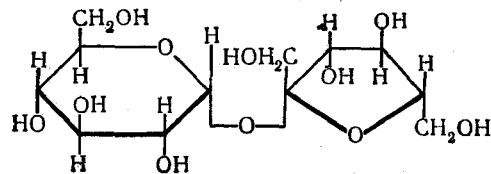
### Примечание.

Солод готовят проращиванием ячменя. Для этого 50 г ячменя слегка смачивают водой и раскладывают на чашке Петри, время от времени увлажняя. Образовавшиеся через 3—4 суток ростки отделяют вручную от семян, отвешивают 10 г, растирают и добавляют 50 мл воды. После настаивания в течение часа при 30—40° полученную вытяжку фильтруют и используют для осахаривания крахмала.

## Сахароза из сахарной свеклы



Мол. в. 342,31



сахароза, или  $\alpha$ -D-глюкопиранозидо- $\beta$ -D-фруктофуранозид, — важнейший пищевой и промышленный продукт. Сырьевые источники — сахарная свекла и сахарный тростник.

#### Сырье и реактивы

Сахарная свекла, г . . . . . 400  
Окись кальция, активированный уголь

Вымытую свеклу измельчают на терке в стружку и растирают в фарфоровой ступке пестиком в пасту. В 1-литровую колбу вливают 500 мл взмученного известкового молока, полученного из 15 г негашеной извести, вносят туда шпателем пасту и ополаскивают ступку небольшим количеством воды (примечание 1). Закрыв колбу пробкой, оставляют ее на 2—3 ч, время от времени встряхивая. Затем содержимое колбы переносят в тканевый мешочек (из муслина или двух-, трехслойной марли), дают жидкости стечь в стакан и, наконец, сильно отжимают остаток. Выжимки из мешочка переносят в ту же колбу, добавляют 300 мл холодной воды и через некоторое время, после энергичного встряхивания, вновь отжимают. Таким же образом делают третью обработку 200 мл холодной воды (примечание 2).

Все три порции раствора объединяют и пропускают через них углекислый газ в течение 30 мин. Выпавший карбонат кальция отсасывают на воронке Бюхнера. Сатурацию с последующим фильтрованием повторяют 2—3 раза. Прозрачный, но чуть желтоватый раствор обесцвечивают фильтрованием через слой активированного угля на стеклянной воронке. Осветленный раствор сахарозы упаривают в вакууме и охлаждают. Начало кристаллизации ускоряют, прибавляя к сиропу несколько крупинок сахарного песка. При медленном охлаждении выпадают крупные моноклинные кристаллы сахарозы. Маточник осторожно сливают, кристаллы просушивают между листами фильтровальной бумаги. Для полноты очистки сахарозу перекристаллизовывают из небольшого объема воды, при необходимости упаривая раствор.

Выход около 30 г (примечание 3); т. пл.  $186^{\circ}$  (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} + 66,5^{\circ}$ .

Глюкозидную связь в молекуле сахарозы подтверждают следующим опытом. В две пробирки наливают 10%-ный раствор сахарозы, причем в одну из них добавляют

несколько капель разбавленной серной кислоты. Обе пробирки нагревают до кипения. Затем в каждую из них доливают по равному объему фелинговой жидкости (см. стр. 319) и снова нагревают до кипения. В одной пробирке раствор остается неизменным, в другой, где прошла инверсия, выпадает красный осадок закиси меди.

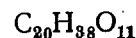
#### Примечания.

1. На этой стадии извлекается сахароза и идет дефекация сахарного раствора.

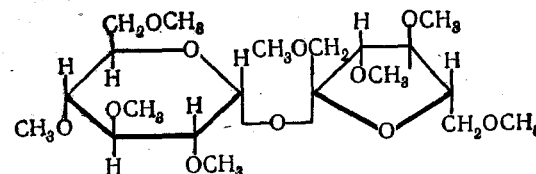
2. Содержание сахарозы в свекле 15—20%. После третьей обработки водой в выжимках ее остается не более 0,5%.

3. Добиваться полного выделения кристаллической сахарозы нецелесообразно; значительная часть ее остается в маточнике и кристаллизуется трудно.

#### Октаметилсахароза



Мол. в. 454,43



Октаметилсахароза не имеет практического значения, но ее получение и гидролиз позволяют установить структуру сахара. Способ исчерпывающего метилирования олиго- и полисахаридов с последующим гидролитическим расщеплением полученных соединений до метилированных моноз известен давно и считается классическим методом доказательства строения сложных углеводов. Об их структурной формуле судят по характеру продуктов гидролиза.

#### Реактивы

Глюкоза, г . . . . .	1
Фруктоза, г . . . . .	1
Сахароза, г . . . . .	1
Диметилсульфат, мл . . . . .	30
Гидрат окиси бария, г . . . . .	5
Окись бария, г . . . . .	1,5
Иодистый метил, г . . . . .	15
Силикагель, диметилформамид, азотнокислое серебро	

В три колбочки с нормальными шлифами и присоединенными к ним вертикальными холодильниками помещают по 1 г глюкозы, фруктозы и сахарозы (примечание 1), добавляют в каждую 3 г гидрата окиси бария, 0,5 г окиси бария и 10 мл диметилсульфата.

В стеклянный кристаллизатор, служащий водяной баней, помещают колбочки и устанавливают его на столик магнитной мешалки. Включают мешалку и обогрев (до 80° в бане); реакцию ведут в течение суток с перерывами. Одновременно приготавливают стеклянные пластинки для хроматографии с закрепленным тонким слоем силикагеля (см. стр. 37).

Для этого берут три стеклянные пластинки размером 9×12 см и покрывают их тонким слоем суспензии силикагеля КСК, к которому добавлено 5% гипса. Суспензию готовят энергичным встряхиванием сорбента с дистиллированной водой, добавленной в соотношении 1 : 2, в колбочке с притертой пробкой. Все это должно быть сделано в течение 1 мин. После равномерного растекания суспензии по пластинке ее высушивают в горизонтальном положении сначала на воздухе, а затем в сушильном шкафу в течение 4 ч при 100°. Высушенные пластинки хранят в эксикаторе. Слой силикагеля прочно удерживается затвердевшим гипсом.

По окончании метилирования смесь в каждой колбочке разбавляют 15 мл воды, подогревают на водяной бане, отфильтровывают от нерастворимого осадка и промывают на фильтре водой. Фильтрат и промывные воды упаривают до сиропа, затем извлекают продукт реакции хлороформом и отбирают из каждой колбочки пробу для хроматографирования. На расстоянии 2 см от края узкой части пластинки на линию старта и на таком же расстоянии друг от друга наносят по капле раствор метилированных сахаров в определенной последовательности. После испарения хлороформа пластинку помещают в наклонном положении в сосуд со смесью бензола с метанолом (10 : 1). Смесь растворителей наливают на дно сосуда в таком количестве, чтобы пластинка, поставленная наклонно, своим нижним краем (вблизи линии старта) была слегка погружена в жидкость. Сосуд закрывают крышкой и наблюдают за движением фронта растворителя по слою силикагеля. Когда растворитель впитается почти по всей поверхности пластинки, ее вынимают, подсушивают у инфракрасной

лампы и опрыскивают концентрированной серной кислотой из стеклянного пульверизатора. Эту операцию следует проводить осторожно, следя за тем, чтобы мелкие капли кислоты не попали на руки, на одежду или металлические предметы. Лучше это делать на листе развернутой газетной бумаги, которую затем выбрасывают. Для более четкого проявления пластинки помещают на некоторое время в сушильный шкаф.

Появление на слое силикагеля нескольких пятен свидетельствует о том, что метилирование еще не прошло до конца. В этом случае реакцию продолжают, но в иных условиях.

Хлороформные экстракты переливают в те же самые колбочки, в которых проводилась реакция первоначально, и упаривают растворитель досуха. В каждую колбочку добавляют 0,5 г окиси серебра, полученной предварительно из нитрата серебра (примечание 2), 5 мл иодистого метила и 10 мл диметилформамида. Колбочки присоединяют к холодильникам, устанавливают на столик магнитной мешалки и проводят реакцию в течение 10 ч при слабом кипячении реакционной смеси. После этого растворитель упаривают досуха, добавляют в каждую колбочку 15 мл воды, размешивают содержимое шпателем и отфильтровывают. Осадок промывают водой и промывные воды присоединяют к фильтрату. Затем все упаривают досуха в роторном испарителе, извлекают метилированные сахара хлороформом и, как описано выше, еще раз убеждаются в полноте метилирования хроматографией на пластинке.

Для каждого сахара должно быть зафиксировано одно пятно с определенным значением  $R_f$ . Если это еще не достигнуто, метилирование иодистым метилом повторяют еще один раз.

*Метанолиз и гидролиз метилированных сахаров.* Продукты метилирования: пентаметилглюкозу, пентаметилфруктозу и октаметилсахарозу — подвергают метанолизу (примечание 3). Для этого из каждой колбочки упаривают досуха хлороформ, к остатку добавляют 15 мл метанола и 1 мл концентрированной соляной кислоты. Метанолиз ведут при слабом кипении растворителя в колбе с обратным холодильником в течение 10 ч. Затем упаривают раствор на половину объема, приливают в каждую колбочку 20 мл воды и нагревают до кипения.

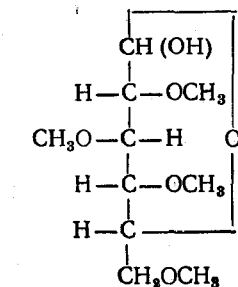
Из раствора отбирают пробы на хроматографирование. На пластинке, проявленной серной кислотой, определяют положение пятен. Совпадение  $R_f$  пятен 2, 3, 4, 6-тетраметилглюкозы (соответственно 1, 3, 4, 6-тетраметилфруктозы) с веществами, полученными из сахарозы, доказывает ее строение.

#### Примечания.

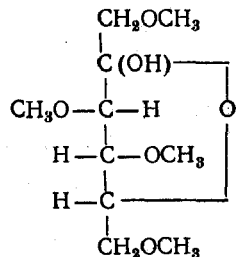
1. Глюкоза и фруктоза используется здесь в качестве модельных веществ (свидетелей).

2. В 20 мл горячей воды растворяют 6 г нитрата серебра, добавляют разбавленную щелочь до слабощелочной реакции (индикаторная бумажка) и выпавший осадок промывают горячей водой декантацией, а затем переносят на воронку со стеклянным фильтром. Здесь его снова промывают водой, затем спиртом и эфиром; окись серебра просушивают в сушильном шкафу при 80°, разделяют на три равные части и используют для реакции.

3. При метилировании образуются метилгликозиды по первому углеродному атому глюкозы и по второму—у фруктозы. В подкисленном растворе гликозиды при нагревании омыляются; метиловые эфиры по другим гидроксильным группам остаются при этом неизменными. Гидролиз октаметилсахарозы расщепляет окисную связь и образуются однозначные метилированные производные глюкозы и фруктозы:



2,3,4,6-тетраметил-  
глюкоза

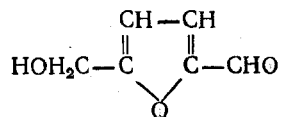


1,3,4,6-тетраметил-  
фруктоза

#### 5-Оксиметилфурфурол из сахарозы



Мол. в. 126,07



5-Оксиметилфурфурол образуется при дегидратации гексоз, особенно легко при дегидратации фруктозы. Он

является побочным продуктом гидролиза пентозансодержащего сырья, однако в отличие от фурфурола не отгоняется с водяным паром; а остается балластной примесью гидролизатов. 5-Оксиметилфурфурол применяется в органическом синтезе.

#### Сырье и реактивы

Сахароза (примечание 1), г . . . . .	100
Диметилформамид, мл . . . . .	100
Иод кристаллический, г . . . . .	5
Серный эфир, мл . . . . .	100
Фосфорный ангидрид, г . . . . .	30
Солянокислый семикарбазид, г . . . . .	1
Ацетат натрия, г . . . . .	1,2

Сахарозу, растертую в порошок и высушенную в эксикаторе над фосфорным ангидридом, смешивают с сухим диметилформамидом (примечание 2) и нагревают в трехгорлой колбе, снабженной капельной воронкой, мешалкой и обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой

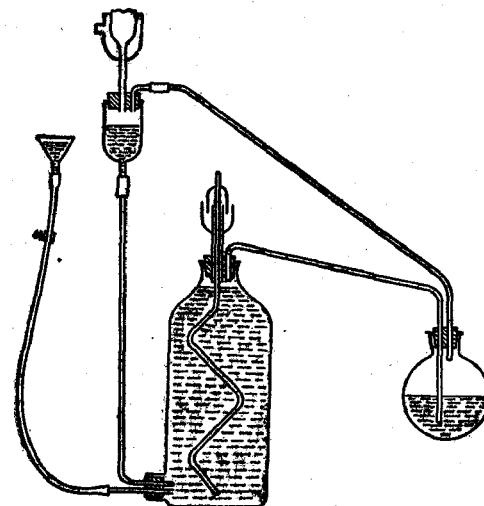


Рис. 33. Экстрактор непрерывного действия

трубкой, на кипящей водяной бане. Смесь интенсивно перемешивают и периодически добавляют к ней раствор иода в диметилформамиде так, чтобы постоянно поддерживалась светло-желтая окраска смеси.

После того как иод уже больше не обесцвечивается, нагревание продолжают 30 мин, а после охлаждения к смеси добавляют равный объем воды и 5-оксиметилфурфурол извлекают эфиром в экстракторе непрерывного действия (рис. 33). Затем из экстракта отгоняют растворитель и производят разгонку в вакууме.

Температура кипения 5-оксиметилфурфуrolа 72° при 0,002 мм рт.ст.; 118° при 1 мм рт.ст.; 138° при 5 мм рт.ст.;  $n_D^{20}$  1,5560; т. пл. 32—33° (примечание 3). Выход 5—6 г (15—18% из расчета на фруктозную часть).

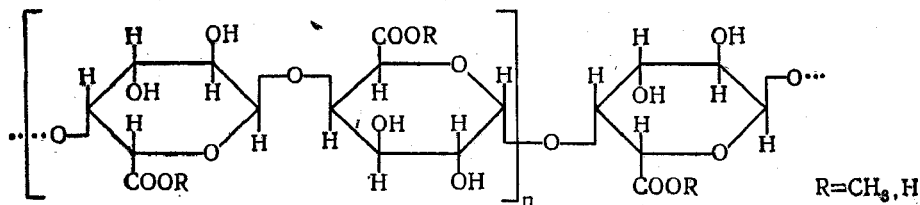
5-Оксиметилфурфурол — гигроскопическое кристаллическое вещество желтоватого цвета. Хранится в запаянных ампулах в темноте.

**Семикарбазон 5-оксиметилфурфуrolа.** В фарфоровой ступке растирают 1 г солянокислого семикарбазида и 1,2 г кристаллического ацетата натрия. Полученную суспензию фильтруют, промывают на фильтре 5 мл спирта. Фильтрат и промывную жидкость помещают в колбочку с 0,6 г 5-оксиметилфурфуrolа; смесь разбавляют спиртом до 10 мл и нагревают на водяной бане в течение часа при 60°. После стояния в течение суток при 4° выпавшие кристаллы отфильтровывают и дважды перекристаллизовывают из абсолютного спирта. Т. пл. 191—192°.

#### Примечания.

1. Вместо реактивной сахарозы можно использовать обычный сахар.
2. Диметилформамид, играющий роль растворителя, предварительно высушивают над прокаленным сульфатом натрия.
3. При перегонке в вакууме вещество застывает на внутренних стенках холодильника, но легко разжижается уже при слабом обогреве.

#### Пектин из плодов цитрусовых



Пектин содержится во всех растениях, так как входит в состав клеточных стенок. Особенно богаты им фрукты и ягоды. При нагревании с кислотой и сахаром пектин обра-

зует студнеобразную массу. Из-за желеобразующей способности он используется в пищевой промышленности для изготовления мармелада, джемов и других продуктов. Сырьем для получения пектина служат яблоки, корочки цитрусовых плодов, шляпки подсолнечника, свекловичный жом и др.

Пектин — высокомолекулярное вещество (молекулярная масса до 200 000). Его структурная основа — частично этерифицированная метиловым спиртом полигалактуроновая кислота.

Обычно пектин содержится в растениях с полисахаридами — арабаном и галактаном — и частично связан с фосфорной кислотой. Многократным переосаждением сырого пектина спиртом можно удалить из него почти все примеси. Очищенный продукт образует при гидролизе галактуроновую кислоту и метиловый спирт.

#### Сырье и реактивы

Корочки плодов цитрусовых, г	50
Соляная кислота (0,03 н. раствор), мл	200
Спирт, мл	500
Основной ацетат свинца, аммиак, сахар, лимонная кислота	

Корочки апельсина, лимона или мандарина (примечание 1) измельчают в мясорубке, помещают в мешочек из ткани и заливают в стакане спиртом для удаления эфирного масла, пигментов и других примесей. Стакан накрывают часовым стеклом и ставят не менее чем на 1 ч на водяную баню, нагретую до 60—70°. После этого материал отжимают на воронке Бюхнера и снова заливают спиртом (примечание 2). Операцию повторяют до тех пор, пока спиртовой экстракт будет лишь слабо окрашен в желтый цвет.

Отмытую массу помещают в колбу на 500 мл, заливают 200 мл 0,03 н. HCl и нагревают 1 ч на кипящей водяной бане. Горячую вытяжку фильтруют через вату, остаток дважды промывают на фильтре небольшими порциями горячей воды. По охлаждении фильтрат частично нейтрализуют аммиаком до слабокислой реакции (индикатор лакмус) и упаривают на водяной бане (желательно в вакууме) до 60—80 мл. К оставшемуся сиропу добавляют два объема спирта. Выпавший сырой пектин отделяют центрифугированием.

Когда нужен более чистый препарат, пектин растворяют в небольшом количестве воды при нагревании и повторно осаждают спиртом. Рыхлый осадок переносят на часовое стекло и подсушивают на воздухе либо в термостате (но не выше 45°). Остаток после удаления спирта взвешивают и определяют выход в зависимости от сорта и зрелости плодов.

**Качественные реакции.** Проба на галактуроновую кислоту (по Эрлиху). Небольшое количество пектина (на кончике шпателя) растворяют в 3—4 мл воды, добавляют несколько капель 10%-ного основного ацетата свинца и нагревают на кипящей водяной бане. Если образовавшийся вначале белый осадок постепенно окрашивается в оранжевый цвет с красноватым оттенком, то кислота присутствует.

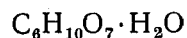
**Испытание желирующей способности пектина.** Полученный пектин заливают 50 мл воды в фарфоровой чашке, дают постоять некоторое время для набухания, затем добавляют 25 г сахарного песка и энергично кипятят на песчаной бане 10—15 мин. В упаренную смесь приливают 1 мл 40%-ного раствора лимонной кислоты, хорошо перемешивают и разливают в плоские пластмассовые или фарфоровые формочки. Через 2—3 ч желе застывает и может быть предложено для дегустации.

#### Примечания.

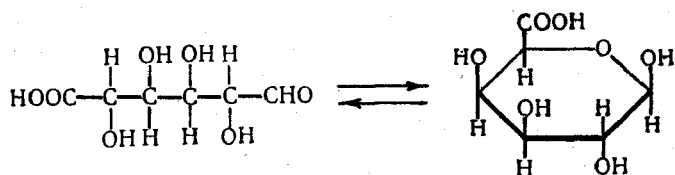
1. Вместо корочек citrusовых можно взять навеску яблок (преимущественно сердцевину) и в 1,5 раза больше разбавленной соляной кислоты.

2. Спирт отгоняют из раствора на водяной бане, высушивают прокаленным сульфатом меди и используют в дальнейшей работе.

#### D-Галактуроновая кислота из пектина



Мол. в. 212,16



Галактуроновая кислота в виде полимерных производных (пектиновые вещества, гемицеллюлозы и др.) широко распространена в растениях и образуется при гидролизе

этих производных. Она служит исходным материалом для синтеза аскорбиновой кислоты и ряда других соединений, а также используется как модельное вещество (свидетель) при изучении биосинтеза различных полисахаридов.

#### Сырье и реактивы

Свежий свекольный жом (примечание 1), г	150
Фермент пектиназа, г	1
Спирт, мл	160
Эфир, мл	40
Анилин, фталевая кислота, 2 н. $H_2SO_4$ , 2 н. NaOH	

**Получение пектина.** В колбу помещают 150 г сырого жома, который получают после выщелачивания сахара из свеклы, заливают 300 мл 0,03 н. HCl и нагревают 1 ч на кипящей водяной бане. В результате деметилирования и частичного гидролиза пектин переходит в раствор.

Горячую вытяжку фильтруют через вату, остаток промывают на фильтре двумя порциями горячей воды. После охлаждения фильтрат частично нейтрализуют аммиаком до слабокислой реакции и упаривают в вакууме до 50—60 мл. К сиропу добавляют два объема спирта и выпавший хлопьевидный осадок отделяют центрифугированием и высушивают в эксикаторе.

**Гидролиз пектина.** К 10 г пектина при энергичном перемешивании приливают 250 г дистиллированной воды и смесь подогревают до 40°. Добавлением по каплям 2 н. NaOH доводят pH до 3,5 (по универсальному индикатору).

В клейкую массу пектина добавляют 1 г ферментного препарата (примечание 2) и 1 мл толуола, закрывают колбу ватой и выдерживают в термостате при 39° несколько суток.

За процессом гидролиза наблюдают при помощи восходящей бумажной хроматографии. Ежедневно отбирают пробу гидролизата, наносят ее на линию старта на полоску бумаги длиной 30 и шириной 4 см и помещают в герметический сосуд. Растворитель — уксусная кислота — *n*-бутиловый спирт — вода в соотношении 1 : 4 : 5. Через 12—15 ч полоску вынимают, подсушивают и проявляют анилинфталатом (примечание 3). После опрыскивания хроматограмму помещают в сушильный шкаф и выдерживают несколько минут при 100°. Галактуроновая кислота дает темно-розовое пятно, полигалактурониды — пятна иного оттенка, с меньшим значением  $R_f$ .



При ферментативном гидролизе сначала образуется смесь полиуронидов различного молекулярного веса. На хроматограммах это обнаруживают по ряду размытых пятен. Гидролиз считается законченным, когда четко проявляется только одно пятно, соответствующее моногалактуроновой кислоте. Весь процесс продолжается 6—8 суток.

После завершения гидролиза в колбу приливают 2 н.  $H_2SO_4$  до нейтрализации добавленной ранее щелочи, отфильтровывают от хлопьевидного осадка неуроновой комплекса пектина и осветляют фильтрат активированным углем. Далее гидролизат упаривают до густого сиропа в возможно высоком вакууме при температуре не выше  $40^\circ$  (лучше в роторном испарителе). Сироп обрабатывают смесью эфира и спирта (3 : 5). При этом галактуроновая кислота переходит в раствор, а примеси, включая сульфат натрия, выпадают при стоянии. Раствор осторожно сливают, концентрируют под вакуумом до 5—7 мл и ставят на кристаллизацию в холодильник. Для ускорения кристаллизации добавляют кристаллик галактуроновой кислоты и несколько миллилитров спирта.

Выпадают белые мелкие кристаллы, которые отделяют, промывают на фильтре спиртом, затем эфиром и высушивают в вакуум-эксихаторе. Т. пл.  $156—158^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} +55,3^\circ$  (при стоянии водного раствора).

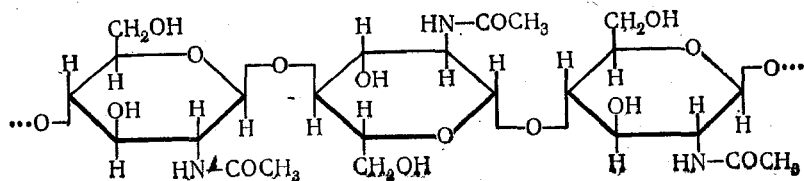
#### Примечания.

1. Для этой работы может быть использован препарат пектина из цитрусовых (см. стр. 84) или высушенный свежесловичный жом. В этом случае количество исходного сырья уменьшается в десять раз.

2. Ферментный препарат, обогащенный пектиназой, расщепляет  $\beta$ -гликозидные связи полиуронидов. Он продуцируется грибом *Aspergillus niger*.

3. Проявитель готовят следующим образом. В 100 мл насыщенного водой *n*-бутилового спирта растворяют 1,6 г фталевой кислоты и 0,7 мл свежеперегнанного анилина.

#### Хитин и D-глюкозамин из панцирей раков



Хитин — азотсодержащий полисахарид, из которого построены твердые оболочки ракообразных и насекомых, например крылья жуков. При кислотном гидролизе хитина образуется глюкозамин (2-аминопроизводное глюкозы), а при гидролизе под воздействием энзима, находящегося в кишечнике улиток, N-ацетилглюкозамин.

#### Сырье и реактивы

Панцири раков или крабов, г . . . . .	250
Концентрированная соляная кислота, мл. .	50
Диэтиламин, г . . . . .	6
Абсолютный спирт, мл . . . . .	150
Соляная кислота (5%-ный раствор), едкий натр (5%-ный раствор), хлороформ, метиловый спирт	

**Получение хитина.** Размолотые сухие панцирные оболочки вареных раков или крабов, по возможности очищенные от остатков мяса, кипятят 2 ч в колбе с водой; водный раствор сливают, а остаток обрабатывают при комнатной температуре 5%-ным раствором соляной кислоты (примечание 1). Затем кислоту отсасывают, панцири промывают несколько раз водой, возвращают в колбу, прибавляют туда 5%-ный раствор едкого натра и снова кипятят 2 ч.

Окрашенный в темный цвет щелочной раствор, в который переходят белковые вещества панцирей, фильтруют или центрифугируют, остаток промывают водой и еще два раза попеременно обрабатывают кислотой и щелочью.

Полученный таким образом хитин представляет собой легкую массу, слабо окрашенную в розоватый цвет красящими веществами панцирных оболочек; содержание золы в хитине менее 1%. Для удаления красящих веществ хитин экстрагируют эфиром в аппарате Сокслета или отбеливают разбавленным раствором марганцевокислого калия, а потом промывают раствором бисульфита натрия.

Выход 50—60 г.

Очищенный препарат — совершенно белая масса, не растворимая в органических растворителях, воде и щелочах. Хитин растворяется в концентрированных минеральных кислотах, образуя вязкий прозрачный сироп (примечание 2).

**D-Солянокислый глюкозамин.** В фарфоровой чашке на песочной бане 25 г хитина с избытком дымящей соляной кислоты нагревают до умеренного кипения под тягой

(примечание 3). Хитин быстро растворяется, и раствор окрашивается в желтый цвет. Его выпаривают до тех пор, пока не начнется обильная кристаллизация солянокислой соли глюкозамина.

После охлаждения кристаллическую массу отсасывают на стеклянном фильтре или на воронке Бюхнера через ткань и промывают небольшим количеством холодной соляной кислоты. Полученные кристаллы слегка окрашены в темноватый цвет.

Выход около 12 г (примечание 4).

Чтобы очистить продукт, его растворяют в теплой воде и раствор выпаривают. Выпаривание прекращают, как только начнется кристаллизация. По охлаждении кристаллы отсасывают. Перекристаллизацией из 80%-ного спирта получают белоснежные кристаллы, представляющие собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм солянокислого глюкозамина;  $[\alpha]_D^{20} + 72,5^\circ$ .

**D-Глюкозамин (основание).** Разлагая диэтиламиноом тонко измельченную солянокислую соль глюкозамина, выделяют основание. К 5 г соли добавляют 60 мл абсолютного спирта, 4 г диэтиламина и смесь взбалтывают 24 ч в закрытой склянке на качалке. После этого осадок отсасывают, прибавляют еще 30 мл спирта, 2 мл диэтиламина и 5 мл хлороформа, снова несколько часов взбалтывают и полученный глюкозамин отсасывают. Осадок промывают спиртом, хлороформом и смесью спирта и эфира. Выход около 90% от теоретического.

Дальнейшую очистку препарата можно обеспечить перекристаллизацией из метилового спирта, из которого он выпадает в виде длинных игл. Т. пл.  $110^\circ$  (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} + 44^\circ$  (в воде).

D-Глюкозамин хорошо растворим в воде, трудно — в холодном спирте и не растворим в эфире. Стоек только хорошо высушенный препарат, хранящийся в эксикаторе над серной кислотой; иначе в закрытом сосуде он быстро темнеет и превращается в темно-коричневую массу.

D-Глюкозамин — сильное основание, восстанавливающее ферингову жидкость.

#### Примечания.

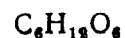
1. Кислоту следует добавлять осторожно, чтобы избежать сильного вспучивания массы от выделяющегося углекислого газа.

2. Вязкость раствора постепенно падает из-за гидролиза хитина.

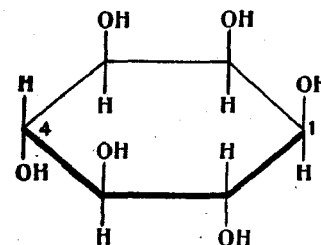
3. Солянокислый глюкозамин можно получить и непосредственно кипячением измельченных панцирных оболочек крабов или раков с концентрированной соляной кислотой. Однако продукт получается сильно загрязненным и в небольшом количестве.

4. Из маточного раствора после упаривания выпадает еще 2—3 г более загрязненного продукта.

#### Мезоинозит из фитина

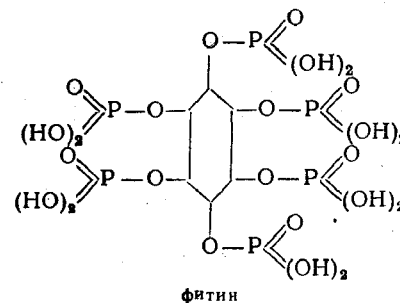


Мол. в. 180,16



Мезоинозит — шестиатомный циклический спирт — относится к одному из *цис-транс*-изомеров циклогексангексола. У данных изомеров асимметрия атомов углерода обусловлена не химическим различием всех связанных с ним атомов и групп, а особенностями их пространственной *цис-транс*-конфигурации относительно плоскости кольца. Поэтому мезоинозит также является оптически не деятельным, а внутренне компенсированной мезоформой\*.

Мезоинозит был выделен из тканей животных и растений. В последних он содержится в виде Са-, Mg-солей гексафосфорного эфира — фитина.



фитин

\* Разбор этих интересных примеров см. в книге Беэра А. А., Рубцова И. А. «Синтез витаминов». Пищепромиздат, 1956, стр. 123.

Мезоинозит относят к ростовым факторам дрожжей (биос I); он входит в комплекс витаминов группы В. В медицине применяют при лечении некоторых заболеваний печени и при атеросклерозе. В промышленности его получают энзиматическим (при участии фитазы) или кислотным гидролизом фитина из жмыха масличных семян, рисовых или пшеничных отрубей, водных экстрактов кукурузы и т. п. В предлагаемой работе мезоинозит выделяют бескислотным гидролизом фитина \*. В этом процессе значение рН, по мере отщепления остатков фосфорной кислоты, падает, однако скорость гидролиза поддерживается до конца.

#### Сырье и реактивы

Фитин технический, г . . . . . 750  
Известь, уксусная кислота, спирт

В стальной автоклав емкостью 850 мл загружают 750 г технического фитина влажностью около 65% и нагревают при 160—165° в течение 8 ч (примечание 1). После охлаждения продукт гидролиза фильтруют через воронку Бюхнера и осадок промывают водой. Фильтрат вместе с промывными водами помещают в коническую колбу, нагревают до кипения и прибавляют известковое молоко до рН 10 (примечание 2). Кипячение продолжают до исчезновения запаха аммиака, поддерживая рН около 10 добавлением времени от времени небольших порций известкового молока и пополняя испарившуюся воду. Горячий раствор фильтруют и осадок промывают водой. Затем фильтрат вместе с промывной водой (около 600 мл) выпаривают до небольшого объема (60—70 мл), обесцвечивают активированным углем и для осаждения мезоинозита добавляют 1,5 объема ледяной уксусной кислоты. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают спиртом и получают 30—33 г мезоинозита. После перекристаллизации из воды продукт имеет температуру плавления 222—225°.

#### Примечания.

1. Можно уменьшить количество фитина, например в 10 раз, если гидролиз проводить в запаянной трубке из тугоплавкого стекла; если используют фармакопейный фитин, то добавлением воды влажность его доводят до 65%.

2. Известковое молоко добавляют для осаждения из фильтрата хлоридов, сульфатов, фосфатов Са, Mg, NH<sub>4</sub> и других солей — примесей из сырья и образовавшихся в результате гидролиза солей.

\* Ф. Куйбан, С. Теодореску. Медицинская промышленность СССР, 1958, № 12, 23.

## 2. ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

### Муравьиная и уксусная кислоты из солода

Летучие кислоты — составная часть комплексов веществ, придающих вкус и аромат многим пищевым продуктам (хлеб, солод, сыр, плоды, вина и др.). Из-за малого содержания обнаружить летучие кислоты часто бывает очень трудно. Приходится прибегать к высокочувствительным методам. К таким методам относятся различные варианты распределительной хроматографии на силикагеле.

#### Сырье и реактивы

Ржаной солод, г . . . . . 50  
или ржаной хлеб, г . . . . . 100  
н-Бутиловый спирт, мл . . . . . 30  
Хлороформ, мл . . . . . 250  
Силикагель, г . . . . . 2  
0,1 н. и 0,05 н. растворы NaOH, серная  
кислота, прокаленный сульфат натрия,  
бромкрезоловый зеленый

**Выделение летучих кислот.** Красный ржаной солод (или кислый ржаной хлеб) измельчают, замачивают шестикратным количеством воды в конической колбе и оставляют на ночь в холодильнике при 2°. После этого взвесь подкисляют серной кислотой до кислой реакции по конго. Подкисленную массу переносят в колбу для перегонки с водяным паром и отгоняют 200 мл дистиллята. Отгон, содержащий кислоты, нейтрализуют 0,1 н. раствором щелочи (индикатор фенолфталеиновая бумажка) и упаривают в выпарительной чашке на водяной бане примерно до 5 мл. Остаток подкисляют каплями разбавленной серной кислоты (1 : 1). После того как соли летучих кислот растворятся, добавляют 0,1 г безводного сульфата натрия. Смесь извлекают в делительной воронке 5 раз 1%-ным раствором бутилового спирта в хлороформе, сливая раствор в маленькую колбу. Общий объем растворителя должен составить приблизительно 6 мл.

**Разделение кислот методом распределительной хроматографии.** Силикагель растирают в ступке с 0,5 мл водного раствора бромкреолового зеленого (0,25 г индикатора в 100 мл воды) и добавляют 1,5 мл 0,1 н. NaOH. Если масса окрасится в желтый цвет, вводят одну каплю

20%-ного раствора аммиака и вновь растирают; при этом окраска силикагеля изменяется на темно-голубую.

К полученной однородной массе приливают 10—15 мл 1%-ного раствора бутилового спирта в хлороформе, приготовленного из свежеперегнанных реактивов. Через воронку с коротким кончиком силикагель переносят в колонку (диаметром 0,8, высотой 25 см), снабженную краном.

Остаток силикагеля смывают в колонку таким количеством раствора, чтобы общий объем его был равен 25 мл. Смеси дают стекать 20—30 мин., после чего кран закрывают. Для уплотнения силикагеля в колонке создают давление при помощи резиновой груши. Чтобы в слой силикагеля не попал воздух, его поверхность должна быть покрыта жидкостью.

Раствор кислот, полученных из солода, сливают по стенке колонки на силикагель и ополаскивают колбочку небольшим количеством бутанольно-хлороформной смеси. Затем вновь создают небольшое давление, способствующее передвижению раствора по колонке. При этом кислоты начинают разделяться, а отдельные зоны носителя окрашиваются в желтые цвета разных оттенков.

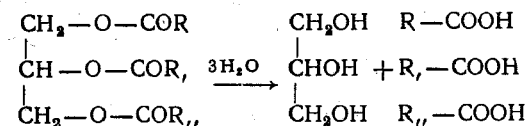
Элюирование начинают после того, как уровень раствора кислот над силикагелем будет 1—2 мм. В качестве растворителя применяют 5%-ный раствор бутилового спирта в хлороформе. Растворитель заливают до верхней части колонки и по мере вытекания его непрерывно добавляют из капельной воронки. Скорость истечения одна капля в 2 сек.

Первую фракцию собирают до тех пор, пока окрашенный слой не достигнет нижней части колонки. С этого момента отбирают вторую фракцию до полного вымывания окрашенной зоны, содержащей основную часть уксусной кислоты. Затем отбирают еще одну фракцию в количестве 50 мл. Так как муравьиная кислота прочно удерживается (светло-желтое кольцо), то содержащий ее слой силикагеля механически отделяют и переносят в колбу с 30 мл воды. Смесь нейтрализуют по фенолфталейну 0,1 н. NaOH и фильтруют. Остаток промывают несколько раз водой; промывные воды сливают вместе с первым фильтратом и подкисляют каплей серной кислоты (1 : 1).

Свободную муравьиную кислоту отгоняют с паром, собирая приблизительно 50 мл дистиллята. Каждую фрак-

цию и дистиллят потенциометрически титруют 0,05 н. NaOH. По данным титрования рассчитывают содержание муравьиной и уксусной кислот в исходном сырье. Среднее содержание муравьиной кислоты в ржаном солоде 0,10—0,15%, уксусной кислоты 0,30—0,35%.

#### Масло из семян подсолнечника. Жирные кислоты



R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> — радикалы пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и других кислот.

Растительные масла — важнейшие пищевые продукты и, как показали исследования, незаменимы в нормальном рационе питания. Они широко используются в качестве технического сырья для получения мыла и пленкообразующих материалов. При омылении масла образуется глицерин и смесь жирных кислот, очень трудно разделяемая на индивидуальные соединения обычными методами.

#### Сырье и реактивы

Обрушенные семена подсолнечника, г . . .	100
Диэтиловый эфир, мл . . . . .	300
Этиловый спирт (96%-ный), мл . . . . .	300
Метиловый спирт, мл . . . . .	200
Мочевина, г . . . . .	10
Едкое кали, г . . . . .	7
Иод, г . . . . .	5
Парафин, бензол, чистые пальмитиновая, стеариновая, олеиновая кислоты (свидетели), хлорид кальция, сульфат натрия, 1%-ные растворы нитрата серебра и сульфида аммония, 0,1 н. Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	

**Выделение масла.** Обрушенные и измельченные семена подсолнечника помещают в бумажный патрон (примечание 1), покрывают тонким слоем ваты и вставляют в экстрактор аппарата Сокслета. В собранный аппарат через холодильник заливают эфир, включают воду и нагревающее устройство. Нагревать удобно электрической лампой, расположенной на таком расстоянии от нижней части колбы, чтобы эфир кипел равномерно. Для полного извлечения масла достаточно 3 ч непрерывной работы аппарата.

Раствор масла высушивают прокаленным сульфатом натрия и фильтруют через складчатый фильтр во взвешенную колбу. Фильтр промывают эфиром. Колбу закрывают пробкой, в которую вставлены две трубки. Через одну из них вводят сухой углекислый газ из аппарата Киппа или газометра, через другую колбу соединяют с холодильником (рис. 34). Приемником эфира может служить колба Бунзена, снабженная шлангом для отвода паров растворителя.

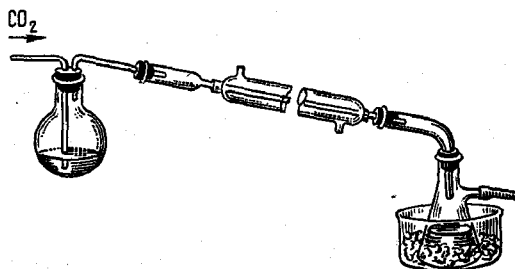


Рис. 34. Прибор для отгонки эфира

Отрегулировав подачу углекислого газа, колбу нагревают на горячей бане и полностью отгоняют эфир. После отгонки эфира прибор охлаждают в токе углекислого газа. Колбу вновь взвешивают и определяют выход масла. Масло фильтруют, отсасывая через маленький стеклянный фильтр, и сохраняют для дальнейшей работы. Для характеристики масла определяют его плотность, показатель преломления, число омыления, кислотное и иодное числа и сопоставляют полученные константы с литературными.

При экстракции в аппарате Сокслета вследствие длительного нагревания может частично изменяться состав масла. Поэтому при строгих научных исследованиях выделяют масло методом настаивания эфиром при комнатной температуре.

**Омыление.** Нагревают 20 г масла со спиртовым раствором едкого кали (7 г в 100 мл) в колбе, снабженной обратным холодильником, до тех пор, пока проба, взятая пипеткой, не растворится в воде. После этого отгоняют около 50 мл спирта. К остатку добавляют равный объем воды. Смесь подогревают в бане и переносят в делительную воронку. Колбу ополаскивают сначала водой, затем спиртом, все сливая в эту же воронку.

К смеси добавляют эфир, перемешивают и после отстаивания нижний слой сливают в колбу, в которой проводилось омыление. Эфир собирают отдельно; неомыляемые вещества извлекают еще два раза (примечание 2). Водный раствор мыла подкисляют разбавленной серной кислотой, выделившиеся жирные кислоты переводят в эфир. Эфирный слой несколько раз промывают водой в делительной воронке, сливают в коническую колбочку и сушат прокаленным сульфатом натрия. Затем раствор фильтруют во взвешенную колбочку, полностью отгоняют эфир и определяют выход жирных кислот.

**Идентификация жирных кислот хроматографией на бумаге.** Полосу хроматографической бумаги (35 × 10 см) пропитывают 10%-ным раствором парафина в бензоле и высушивают в горизонтальном положении между листами фильтровальной бумаги. Затем на расстоянии 3 см от узкого края бумаги наносят по капле 5%-ные эфирные растворы испытуемой смеси жирных кислот и образцов свидетелей (стеариновой, пальмитиновой, олеиновой и других кислот — см. стр. 36). В качестве растворителя в сосуд для хроматографии заранее заливают 90%-ный метиловый спирт, насыщенный парафином. Подготовленную бумагу укрепляют в сосуде и хроматографируют по восходящему способу 16—20 ч.

После этого бумагу высушивают на воздухе, опрыскивают 1%-ным раствором нитрата серебра, тщательно отмывают в ванночке дистиллированной водой и обрабатывают раствором сульфида аммония. На полученной хроматограмме определяют значения  $R_f$  для каждого проявившегося пятна. В таких условиях коэффициент подвижности стеариновой кислоты приблизительно равен 0,90, пальмитиновой — 0,84, олеиновой — 0,80, линолевой — 0,75.

**Разделение жирных кислот при помощи мочевины.** Работу начинают с определения иодного числа. Для этого навеску жирных кислот от 0,15 до 0,25 г, взятую на аналитических весах, помещают в склянку с притертой пробкой и растворяют в 15 мл спирта при слабом нагревании на водяной бане. Из пипетки прибавляют 20 мл 0,2 н. спиртового раствора иода и 200 мл теплой воды. Склянку закрывают пробкой и после энергичного встряхивания оставляют в покое на 3 мин. Затем избыток иода оттитровывают 0,1 н.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  в присутствии крахмала (индикатор). Параллельно проводят контрольный опыт, т. е. тит-

руют смесь тех же растворов, но без анализируемого вещества.

Иодное число (и. ч.) вычисляют по формуле

$$\text{и. ч.} = \frac{(a-b) 0,01269 \cdot 100}{\text{навеска}},$$

где  $a$  — количество 0,1 н. тиосульфата натрия, израсходованное на контрольный опыт, мл;  $b$  — количество 0,1 н. тиосульфата натрия, израсходованное на титрование пробы с веществом, мл;  $0,01269 \cdot 100$  — количество иода в 100 мл 0,1 н. раствора, мг.

Далее проводят реакцию с мочевиной (см. стр. 43). Для этого 2 г смеси кислот и 10 г мочевины помещают в коническую колбочку и растворяют в таком количестве метилового спирта, чтобы получился раствор, насыщенный при 50°. На это требуется 20—25 мл спирта. После интенсивного перемешивания раствор оставляют на кристаллизацию. Выпавшие при охлаждении кристаллы отсасывают на стеклянном фильтре и промывают их небольшим количеством холодного метилового спирта. Спирт из фильтра отгоняют и к остатку добавляют 20 мл эфира. Все переносят в делительную воронку, промывают водой. Эфирный раствор отделяют и сушат безводным сульфатом натрия. Ненасыщенные кислоты, полученные после отгонки эфира, взвешивают и рассчитывают их содержание в масле. В отдельной навеске ненасыщенных кислот определяют иодное число.

Кристаллический осадок, оставшийся на фильтре (мочевинный комплекс), обрабатывают 100 мл горячей воды для разложения аддукта. Охлажденный раствор встряхивают с эфиром для извлечения насыщенных жирных кислот. Их выделяют из эфирного раствора так же, как ненасыщенные кислоты. Затем рассчитывают их содержание в масле и определяют иодное число.

Сравнивая иодные числа, оценивают степень разделения жирных кислот на насыщенные и ненасыщенные (примечание 3).

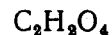
#### Примечания.

1. Патрон изготовляют из полосы фильтровальной бумаги, дважды обернув ее вокруг широкой пробирки. Нижний конец патрона скручивают и затягивают ниткой.

2. Эфир отгоняют и используют в дальнейшей работе. Неомыляемый остаток взвешивают и определяют выход.

3. Методика может быть использована для выделения и разделения жирных кислот из любого растительного масла.

## Щавелевая кислота из древесины



Мол. в. 90,04



Щавелевая кислота и ее соли широко распространены в растениях. Кислота является также нормальным продуктом обмена веществ в организме животных. Помимо синтетических методов получения щавелевой кислоты, иногда применяют способ щелочной деструкции древесины.

Щавелевая кислота и ее производные широко применяются во многих отраслях народного хозяйства, в аналитической химии.

#### Сырье и реактивы

Древесные опилки, г . . . . .	50
Едкий натр, г . . . . .	150
Гашеная известь, серная кислота	

Древесные опилки (см. примечание) помещают в стакан, замачивают раствором 150 г едкого натра в 300 мл воды и перемешивают фарфоровым шпателем. Смесь переносят на чугунную сковороду и сплавляют 3 ч на газовой горелке при 200—220°. Термометр закладывают в металлическую гильзу, которую используют как мешалку. Полученный зеленоватый расплав охлаждают, переносят в стакан, выщелачивают водой и отфильтровывают от темно-бурого шлама. Раствор упаривают на водяной бане до кристаллизации щавелевокислого натрия. После охлаждения кристаллический оксалат отсасывают, растворяют в кипящей воде и обрабатывают 5%-ным известковым молоком. Полученный осадок оксалата кальция отфильтровывают, промывают на фильтре водой и разлагают в стакане 20%-ной серной кислотой. Водный раствор, содержащий щавелевую кислоту, отфильтровывают от гипса, упаривают на водяной бане до начала кристаллизации и оставляют на холоду.

Щавелевая кислота кристаллизуется из воды в виде моноклинных призм, содержащих две молекулы кристаллизационной воды.

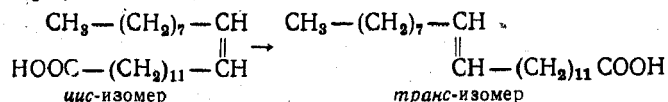
Выход, в зависимости от породы дерева, 28—40%; т. пл. 98°.

Чтобы получить безводную щавелевую кислоту, некоторую часть кристаллов возгоняют при 160—170° в вакууме. Температура плавления безводной щавелевой кислоты 189°.

**Примечание.** Лучше брать более богатые целлюлозой сосновые или еловые опилки.

### Эруковая и брассидиновая кислоты из рапсового масла

$C_{22}H_{42}O_2$  Мол. в. 338,58



Эруковая кислота (*цис*-изомер) находится в виде глицерида в сурепном и горчичном маслах, в маслах желтофиоли и настурции, в рыбьем жире. Выделение чистого препарата сопряжено с некоторыми трудностями, особенно если кислота не преобладает в составе жира.

Брассидиновая кислота (*транс*-изомер) встречается в природе редко, однако легко может быть получена из эруковой. При окислении обеих кислот образуются пеларгоновая  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  и брассиловая  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{COOH}$  кислоты.

#### Сырье и реактивы

Рапсовое масло, г . . . . .	50
Едкий натр (15%-ный раствор), мл . . . . .	50
Ацетат свинца, г . . . . .	20
Этиловый спирт, мл . . . . .	150
Соляная кислота, азотная кислота, нитрит натрия	

**Получение эруковой кислоты.** Рапсовое масло (примечание 1) помещают в жаростойкий стакан и омыляют 50 мл 15%-ного раствора едкого натра, слабо нагревая и постоянно помешивая. Щелочь прибавляют небольшими порциями через каждые 5—10 мин, по мере выкипания доливают воду. Охлажденное мыло промывают декантацией небольшим количеством холодной воды и разлагают разбавленной соляной кислотой (1 : 5), добавляя ее порциями до кислой реакции по конго и помешивая. Всплывшие жирные кислоты отмывают от минеральной кислоты теплой водой до нейтральной реакции.

Промывную жидкость сливают сифоном. После отстаивания в течение 12 ч нижний слой тщательно удаляют, а кислоты осторожным нагреванием расплавляют и переливают в круглодонную колбу. Остатки смывают спиртом (50 мл). К колбе присоединяют обратный холодильник и нагревают смесь на водяной бане до растворения. Выключив источник нагревания, добавляют горячую суспензию, содержащую 20 г ацетата свинца и 25 мл спирта. После непродолжительного кипячения раствор переносят в нагретую делительную воронку и через 1—1,5 мин сливают нижний слой отделившихся свинцовых солей насыщенных кислот. Верхний слой, содержащий свинцовые соли непредельных кислот, переливают в коническую колбу. Для отделения соосажденного эруката свинца соли предельных кислот повторно обрабатывают 15 мл нагретого до кипения спирта.

Объединенные спиртовые растворы оставляют на 7—8 ч в холодильнике при 2°. Прозрачный маточник осторожно декантируют (примечание 2), а суспензию эруката свинца переносят в охлажденные пробирки центрифуги и быстро центрифугируют. Затем раствор сливают, а осадок разлагают соляной кислотой (1 : 5) до кислой реакции на конго. Всплывшую при нагревании сырую эруковую кислоту промывают теплой водой, сифонируя промывные воды. Застывшую при охлаждении массу перекристаллизовывают из четырехкратного объема спирта.

Выход чистой эруковой кислоты около 10 г; т. пл. 34°;  $n_D^{55}$  1,4473.

**Получение брассидиновой кислоты.** В стакане нагревают 5 г эруковой кислоты и 125 мл 30%-ной азотной кислоты до 55°, поддерживая эту температуру во время всего опыта. В течение 10—15 мин при помешивании вносят порциями на кончике шпателя сухой нитрит натрия до тех пор, пока жирный слой не затвердеет. Нитрит натрия служит источником окислов азота, которые ускоряют изомеризацию. Нижний водный раствор сифонируют. Брассидиновую кислоту промывают горячей водой и перекристаллизовывают из 75 мл спирта. При охлаждении выпадают кристаллы брассидиновой кислоты в виде белых пластинок.

Выход 4 г; т. пл. 61°;  $n_D^{58}$  1,4460.

#### Примечания.

1. Рапсовое масло вырабатывают предприятия маслобойной промышленности РСФСР и УССР. Среднее содержание в нем жирных

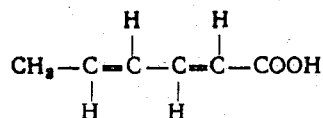
кислот (%): эруковой 49, олеиновой 82, линолевой 15, линоленовой 1, насыщенных 3.

2. Спирт из маточных растворов отгоняют и используют для перекристаллизации.

### Сорбиновая кислота

$C_6H_8O_4$

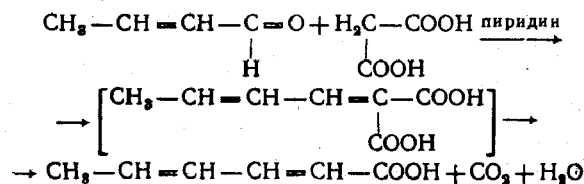
Мол. в. 112,13



Сорбиновая, или гексадиен-2,4-овая, кислота впервые была выделена из сока рябины (*Sorbus*). Известны четыре геометрические формы сорбиновой кислоты с различными температурами плавления; обычная является *транс-транс*-формой с температурой плавления 135,5°.

Сорбиновая кислота обладает фунгицидными свойствами и низкой токсичностью. Применяется в свободном состоянии или в виде легко растворимой калиевой соли для консервирования вина, виноградного сока и других пищевых продуктов в дозах 150—250 мг/л. В организме она окисляется до углекислого газа и воды. Как диеновая кислота, может использоваться для получения полимерных материалов и в различных синтезах.

Известны промышленные и многие лабораторные способы ее получения. Синтез сорбиновой кислоты по Кнове-нагелю из кротонового альдегида и малоновой кислоты (примечание 1):



#### Реактивы

Кротоновый альдегид, г	40
Малоновая кислота, г	60
Пиридин, г	60
Эфир, серная кислота	

В 0,5-л колбу вносят 40 г свежеперегнанного кротонового альдегида (т. кип. 102—103°), 60 г малоновой кислоты

и 60 г пиридина. Раствор кипятят 2 ч в колбе с обратным холодильником на масляной бане, пока не прекратится выделение углекислого газа (проба с баритовой водой). Затем колбу с реакционной смесью охлаждают на льду и при постоянном перемешивании прибавляют для нейтрализации пиридина холодный раствор, содержащий 22 мл концентрированной серной кислоты в таком же количестве воды (конго). Через некоторое время выделившуюся кристаллическую массу сорбиновой кислоты отфильтровывают и промывают небольшой порцией ледяной воды. Из фильтра экстракцией эфиром получают еще небольшое количество продукта.

Общий выход 20 г.

Сорбиновая кислота кристаллизуется из горячей воды в виде длинных игл (примечание 2); т. пл. 134—135°.

#### Примечания.

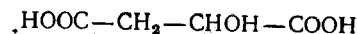
1. Реакция между альдегидами и малоновой кислотой протекает значительно легче, чем конденсация альдегидов с одноосновными кислотами. Образующиеся алкилиденные кислоты легко отщепляют молекулу углекислого газа и превращаются в ненасыщенные одноосновные кислоты.

2. Растворимость сорбиновой кислоты в воде составляет 1,6 г/л при 20° и 35 г/л—при 100°; растворимость калиевой соли (безводной) 1933 г/л при 20°.

### DL-Яблочная кислота

$C_4H_6O_5$

Мол. в. 134,09



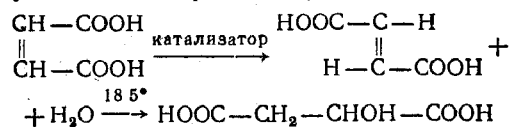
Яблочная кислота (монооксиянтарная) имеет один асимметрический атом углерода и поэтому известна в двух оптически деятельных и одной рацемической формах. В природе распространена L(—)-яблочная кислота; плоды рябины и барбариса используются для ее получения. Синтетически получают рацемическую яблочную кислоту, но она легко может быть расщеплена на оптические изомеры обычными методами.

Яблочная кислота применяется в пищевой и фармацевтической промышленности, а также в синтезах кумаринов, оксалилуксусной кислоты, производных янтарной кислоты и т. п.

В предлагаемом синтезе DL-яблочной кислоты сначала малеиновую кислоту каталитически изомеризуют



в фумаровую, а затем проводят реакцию гидратации:



#### Реактивы

Малеиновый ангидрид, г	25
2-Меркапто-4-метилтиазол, г	0,5

**Изомеризация maleиновой кислоты в фумаровую.**  
В длиннгорлую колбу (или колбу Кьельдаля) на 200 мл помещают раствор, содержащий 0,5 г катализатора 2-меркапто-4-метилтиазола в 20 мл воды (примечание 1), 25 г maleинового ангидрида (примечание 2), вносят несколько кусочков неглазурованного фарфора и энергично кипятят на сетке в течение 2 ч, пополняя время от времени испаряющуюся воду. Затем горячий раствор фильтруют, охлаждают его на льду или в холодильнике и отделяют фильтрованием 20—22 г фумаровой кислоты.

Чистая фумаровая кислота представляет собой моноклинные кристаллы с температурой плавления 287° (из кипящей воды). Для использования в следующей стадии синтеза полученный продукт не требует перекристаллизации.

**Гидратация фумаровой кислоты в DL-яблочную.**  
В лабораторный автоклав из кислотоупорной стали (примечание 3) помещают 18%-ный водный раствор фумаровой кислоты, осторожно повышают температуру до 185° и выдерживают ее при этой температуре 20 ч.

Реакционную смесь охлаждают до 25° и основную массу не вступившей в реакцию фумаровой кислоты отфильтровывают (примечание 4). DL-Яблочную кислоту выделяют выпариванием фильтрата и очисткой фракционной кристаллизацией. Выход около 70%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 127—128,5°. Легко растворяется в воде, спирте и ацетоне, плохо в эфире.

#### Примечания.

1. 2-Меркапто-4-метилтиазол применяется как ускоритель вулканизации каучуков. Вместо него в качестве катализатора этой перегруппировки можно взять тиомочевину из расчета 1,86% к maleиновой кислоте.

2. Maleиновая кислота образуется из ангидрида уже при растворении в теплой воде.

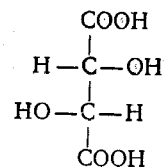
3. Для получения небольших количеств DL-яблочной кислоты раствор указанной концентрации можно запаять в тугоплавкие трубки (ампулы) и нагревать их в металлических патронах, закрывающихся навинчивающимся колпачком.

4. Фумаровая кислота трудно растворима в холодной воде (0,7 г в 100 мл при 25°) и хорошо в горячей (9,8 г в 100 мл при 100°).

#### D-Винная кислота из винограда

$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

Мол. в. 150,05



D-Винная кислота встречается в растениях в свободном состоянии и в виде солей, а в ягодах винограда она накапливается в значительных количествах (до 1%). Вырабатывается эта кислота из отходов виноделия; используется в пищевой и химико-фармацевтической промышленности. Сегнетова соль кислоты (виннокислый калий-натрий) применяется в производстве пьезоэлементов.

#### Сырье и реактивы

Виноград, кг	1
Раствор соды и едкого натра, соляная кислота, анионит АН-2Ф	

Ягоды винограда раздавливают в ступке, стараясь не дробить семян. Мезгу переносят в полотняный мешочек и отжимают сок. Выжимки помещают в химический стакан, заливают 300 мл воды, содержащей 1 г соды (примечание 1), и нагревают 10 мин на кипящей водяной бане при постоянном перемешивании стеклянной палочкой. Теплый раствор фильтруют через полотняный фильтр на воронке Бюхнера или центрифугируют. Остаток еще раз обрабатывают содовым раствором той же концентрации. Вытяжки присоединяют к соку и проверяют pH среды. Для этого отливают в пробирку 1 мл жидкости и добавляют каплю 2%-ного раствора бромкрезолового синего или бромкрезолового зеленого. Переход желтой окраски индикатора в синюю (зеленую) указывает на полноту нейтрализации винной кислоты. Если этого не произошло, то ко всей жидкости добавляют, тщательно перемешивая, небольшими

порциями 5%-ный раствор соды и снова проверяют реакцию среды. Нейтрализованный раствор охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через складчатый фильтр (или центрифугируют) и пропускают через подготовленную заранее ионообменную колонку (см. стр. 32) диаметром 1,6 и высотой 70 см. В расширенную нижнюю часть колонки помещают тампончик стеклянной ваты.

На технических весах отвешивают 15—18 г анионита марки АН-2Ф, всыпают его в стакан с 50 мл дистиллированной воды и оставляют до следующего дня. Набухшую смолу переносят в колонку вместе с водой; остатки, приставшие к стенкам, смывают несколькими порциями воды из промывалки.

Напорный сосуд с дистиллированной водой присоединяют к нижнему концу колонки, снимают зажим с боковой отводной трубки и, осторожно приоткрывая зажим на нижнем шланге, пропускают воду для разрыхления анионита и удаления мелких частиц и воздуха. Когда через боковую трубку будет вытекать прозрачная вода, нижний зажим закрывают, смолу дают равномерно осесть и отсоединяют напорный сосуд. Уровень воды устанавливают на 5 см выше слоя смолы, а избыток сливают. Этот уровень сохраняют постоянным. Далее к верхней трубке присоединяют шланг от напорного сосуда с раствором едкого натра (0,25 н.) и регулируют подачу щелочи так, чтобы она вытекала из колонки со скоростью 2 капли в 1 сек. Обработку анионита продолжают до отрицательной реакции на ион хлора в пробе фильтрата.

Щелочь удаляют, пропуская через колонку около 1 л дистиллированной воды сначала снизу (противотоком), затем сверху (прямотоком) до нейтральной реакции по фенолфталеину. Скорость подачи воды прямотоком около 1 л/ч (4 капли в 1 сек).

Отмытую смолу заряжают ионами хлора. Для этого через колонку сверху пропускают 400 мл 0,1 н. HCl со скоростью 0,5 л/ч, снова разрыхляют слой смолы, пропуская струю воды противотоком (при сорбции аниона хлора объем значительно увеличивается). Избыток соляной кислоты удаляют.

Виноградный сок, подготовленный для ионного обмена, наливают в напорный сосуд и через верхнюю трубку подают со скоростью 0,5 л/ч в колонку. Когда весь сок из сосуда вытечет, в него наливают 300 мл дистиллированной воды и

промывают смолу. Подключают шланг от сосуда с водой к нижнему отверстию и производят рыхление и промывку противотоком, на что требуется еще 300—400 мл воды. Смолу дают осесть, доводят жидкость в колонке почти до уровня смолы и приступают к десорбции (примечание 2).

Десорбируют винную кислоту с анионита раствором 3 н. HCl. В колонку наливают сверху 55 мл кислоты и пропускают ее через слой анионита в течение часа (со скоростью 1 капля в 5 сек). Первые 15 мл фильтрата отбрасывают, так как в них содержатся примеси других оксикислот, последующие 40 мл собирают. В это же время в колонку наливают 20 мл воды и продолжают сливать жидкость. Всего получается 55—60 мл концентрированного раствора винной кислоты с примесью соляной. Его упаривают в вакууме почти до сиропа и оставляют на кристаллизацию. Чтобы ускорить кристаллизацию, к охлажденному раствору добавляют измельченную винную кислоту, взятую на кончике ножа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывая на фильтре минимальным количеством охлажденной воды.

Выход около 2 г; температура плавления чистой винной кислоты 170°;  $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$  (для 20%-ного водного раствора).

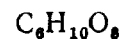
Из маточного раствора, после отделения кристаллов винной кислоты получают сегнетову соль. Для этого маточник помещают в фарфоровую чашечку и удаляют из него соляную кислоту выпариванием досуха. Остаток растворяют в 5 мл горячей воды и нейтрализуют, осторожно добавляя эквивалентную смесь поташа и соды (индикатор лакмус). Раствор фильтруют и охлаждают. По мере охлаждения выпадают кристаллы сегнетовой соли.

#### Примечания.

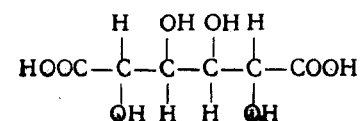
1. В зрелом винограде большая часть винной кислоты находится в виде труднорастворимых в воде солей — битартрата калия и тартрата кальция. Сода переводит их в сегнетову соль и тартрат натрия.

2. Все примеси нейтрального характера (сахара и др.), не адсорбирующиеся на смолу, удаляют промыванием.

#### Слизевая кислота из свекловичного жома



Мол. в. 210,15



Сырье и реактивы	
Высушенный свекловичный жом, г . . . .	50
Азотная кислота (плотность 1,36), мл . . . .	280
Перекись марганца, г . . . . .	0,1
Активированный уголь, г . . . . .	2
Соляная кислота, раствор едкого натра	

Высушенный свекловичный жом, г . . . . .	50
Азотная кислота (плотность 1,36), мл . . . .	280
Перекись марганца, г . . . . .	0,1
Активированный уголь, г . . . . .	2
Соляная кислота, раствор едкого натра	

Рис. 35. Прибор для получения слизевой кислоты

**Примечания.**

108.

$$\begin{array}{ccccccc} \text{CH}_2 & & \text{H} & & \text{OCOCH}_3 & & \text{OCOCH}_3 & & \text{H} \\ | & & | & & | & & | & & | \\ \text{CH}_2 & \rangle & \text{N}-\text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{N} < & \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \\ || & & || & & | & & | & & | & & || & & || & & \\ \text{O} & & \text{O} & & \text{H} & & \text{H} & & \text{OCOCH}_3 & & \text{O} & & \text{O} & & \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccccc} \text{COOH} & & \text{COOH} & & \text{COCl} & & \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO}-\text{N} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \\ | & & | & & | & & | \\ (\text{CHOH})_4 & \rightarrow & (\text{CHOCOCH}_3)_4 & \rightarrow & (\text{CHOCOCH}_3)_4 & \rightarrow & (\text{CHOCOCH}_3)_4 \\ | & & | & & | & & | \\ \text{COOH} & & \text{COOH} & & \text{COCl} & & \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO}-\text{N} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \end{array}$$

Слизевая кислота, г	30
Уксусный ангидрид, г	126
Монорная кислота (57%-ная), мл	0,6
Моноэтаноламин, мл	40
Триэтиламин, мл	10
Тетрагидрофуран, мл	30
Хлороформ (сухой), мл	150
Пятихлористый фосфор, г	46
Бензол (абсолютный), мл	70
Серная кислота (плотность 1,84), мл	33
Едкий натр (40%-ный раствор), мл	150
Едкое кали, г	90

109

воды и оставляют стоять на несколько часов для разложения избытка уксусного ангидрида. Бесцветный осадок тетраацетилслизевой кислоты промывают на фильтре холодной водой для удаления уксусной кислоты и высушивают. Выход 48 г (85% от теоретического). После перекристаллизации из метанола температура плавления 243°.

*Хлорангидрид тетраацетилслизевой кислоты.* В двухгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещают тетраацетилслизевую кислоту, хлороформ и пятихлористый фосфор (примечание). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при слабом кипении растворителя. За это время выделение хлористого водорода практически заканчивается. Затем смесь охлаждают до 0° и выпавший хлорангидрид отсасывают на воронке Бюхнера. Его промывают охлажденным хлороформом и петролейным эфиром и высушивают в вакуум-эксихаторе. Выход 39 г. Температура плавления в запаянном вакуумированном капилляре 178—179°.

*β-Аминоэтилсерная кислота.* В трехгорлую колбу, снабженную мощной мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 40 мл моноэтаноламина и охлаждают его в охладительной смеси до 0°. Затем при интенсивном перемешивании добавляют медленно по каплям рассчитанное количество концентрированной серной кислоты (33 мл). Смесь перемешивают 2 ч, постепенно повышая температуру охлаждающей смеси до комнатной.

Образовавшуюся вязкую массу растворяют в небольшом количестве теплой воды (не выше 60°) и раствор оставляют на кристаллизацию. Выпадают бесцветные кристаллы с температурой плавления 263°. Выход 80 г.

*Этиленимин.* В 0,5-л колбе, снабженной дефлегматором длиной 40 см и змеевиковым холодильником, смешивают 70 г (0,5 моль) β-аминоэтил серной кислоты и 150 мл 40%-ного раствора едкого натра. Смесь осторожно нагревают на газовой горелке до начала кипения. При этом начинается реакция и жидкость продолжает кипеть несколько минут без нагревания. Затем нагревание возобновляется и быстро отгоняют 80 мл дистиллята. К охлажденному дистилляту добавляют 65 г гранулированного едкого кали, в результате чего происходит расслаивание. Верхний слой отделяют, добавляют 25 г твердой щелочи и оставляют для высушивания. Затем этиленимин перегоняют над щелочью с дефлегматором. Т. кип. 56°. Выход

10 г (37% от теоретического). Хранится этиленимин в запаянных ампулах над твердым едким кали.

*Диэтилимид тетраацетилслизевой кислоты.* В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают смесь 5 г этиленимины, 10 мл триэтиламина и 20 мл абсолютного бензола. К смеси по каплям, при перемешивании, добавляют раствор 10 г хлорангидрида тетраацетилслизевой кислоты в 50 мл абсолютного бензола.

При прибавлении хлорангидрида смесь слегка разогревается и выпадает белый кристаллический осадок. Его отсасывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из тетрагидрофурана. Выход около 6 г; т. пл. 175—176° (разложение).

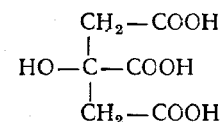
#### Примечание.

Работу следует проводить в вытяжном шкафу или снабдить прибор дополнительным устройством для поглощения выделяющегося хлористого водорода.

### Лимонная кислота из листьев хлопчатника

$C_6H_8O_7$

Мол. в. 192,13



Лимонная кислота широко распространена в природе, но лишь некоторые растения накапливают ее в значительных количествах. В соке лимонов ее около 6%, в соке граната до 9%, в сухих листьях махорки и хлопчатника 5—12%. Она играет важную роль в обмене веществ животных и растительных организмов. Применяется лимонная кислота в пищевой и фармацевтической промышленности, для консервирования крови, в фотографии, в крашении. Получают ее непосредственно из растительного сырья или сбраживанием сахаристых веществ. Существует синтетический метод получения лимонной кислоты.

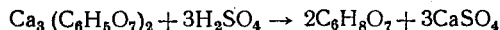
#### Сырье и реактивы

Сухие листья хлопчатника, г . . . . . 200  
Серная кислота, хлористый кальций (кристаллический), чистый мел, желтая кровяная соль, активированный уголь, хлористый барий, сернистый барий

Грубоизмельченные сухие листья хлопчатника (примечание 1) насыпают равными порциями в три химических стакана и экстрагируют по принципу противотока 2%-ным раствором серной кислоты при комнатной температуре. В первый стакан наливают 250 мл раствора кислоты, хорошо перемешивают и выдерживают не менее 2 ч. Экстракт переливают во второй стакан, придерживая, а затем отжимая листья фарфоровым шпателем. В первый стакан наливают чистый 2%-ный раствор серной кислоты и оставляют стоять еще 2 ч. Из второго стакана настоявшийся раствор переливают в третий.

После того как завершится третий цикл извлечений (из последнего стакана раствор сольют три раза), объединенный экстракт переносят в выпарительную чашку, которую устанавливают на водяной бане, нагретой до 30—40°. Интенсивно перемешивая жидкость, приливают к ней 15 мл насыщенного раствора хлористого кальция. Воду в бане нагревают до кипения. В чашку осторожно вносят тонкоизмельченный мел, пока не прекратится вспенивание. Это служит признаком того, что нейтрализация окончена. Нагревание на кипящей бане продолжают еще около часа. Суспензию трехкальцевой соли лимонной кислоты (цитрата кальция) с примесью гипса переносят на воронку Бюхнера и отсасывают. Осадок на фильтре тщательно промывают горячей водой до отрицательной реакции на ионы хлора (реактив нитрат серебра) и отжимают стеклянной пробкой.

Влажный осадок взвешивают на технических весах и переносят в стакан из жаростойкого стекла или фарфора. К осадку приливают серную кислоту, которая разлагает цитрат кальция \*. Количество серной кислоты вычисляют по уравнению



В стакан приливают воду так, чтобы образовалась легко перемешиваемая масса, затем добавляют порциями серную кислоту, вдвое разбавленную водой, 1 г активированного угля, стакан погружают в баню и нагревают до 75°. После хорошего перемешивания раствор лимонной кислоты фильтруют, отсасывая от гипса и угля через полотняный фильтр. Осадок на фильтре промывают небольшим количеством воды; промывные воды присоединяют к фильтрату

\* Во влажном осадке содержится примерно 25% соли.

и упаривают в два приема на водяной бане. Упаренный наполовину раствор сливают из чашки в колбу для осаждения гипса, осветляют активированным углем, вносят на шпатель небольшое количество сульфида бария и еще раз фильтруют.

Вторичным упариванием раствор доводят до сиропообразного состояния, еще горячим сливают в колбочку или кристаллизатор, охлаждают до 6—8° и вносят кристаллик лимонной кислоты для затравки. Выпавшие кристаллы отделяют от маточника и высушивают на фильтровальной бумаге.

Выход лимонной кислоты после первой кристаллизации около 30—40% от содержания ее в листьях хлопчатника (примечание 2).

Лимонная кислота, содержащая воду, плавится при 70—75°. При нагревании выше температуры плавления выделяется вода; температура плавления безводной кислоты 153—154°.

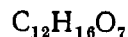
Для идентификации пробу лимонной кислоты (около 0,1 г) растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3 мл известкового молока, непродолжительно взбалтывают и фильтруют; 2 мл фильтрата разбавляют 2 мл воды и кипятят 1 мин. Выпадает объемистый хлопьевидный осадок цитрата кальция. Эта реакция позволяет обнаружить лимонную кислоту в присутствии щавелевой и винной кислот.

#### Примечания.

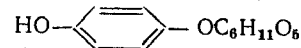
1. Вместо листьев хлопчатника можно взять табак или махорку.
2. В маточном растворе, кроме лимонной кислоты, находится яблочная. Разделить их в небольшом количестве маточного раствора и очистить трудно.

### 3. ГЛИКОЗИДЫ И АГЛИКОНЫ

#### Арбутин из листьев бадана



Мол. в. 272,25



Арбутин — гликозид фенольного типа. В качестве аглюкона в него входит гидрохинон. Содержится арбутин в толокнянке и во многих родах семейства вересковых. Кроме того, хорошим источником для его получения служат листья бадана (*Bergenia crassifolia*). Арбутин

применяется иногда как диуретик; он обладает некоторой бактерицидностью, так как отщепляет свободный гидрохинон при гидролизе.

#### Сырье и реактивы

Свежие листья бадана, кг . . . . .	0,5
Спирт, мл . . . . .	40
Эфир, мл . . . . .	10

Свежие листья бадана (примечание 1) медленно вносят в 1 л кипящей воды. Смесь кипятят 30 мин и в горячем состоянии фильтруют через марлю в большую колбу. Такое извлечение повторяют еще один раз. Объединенный экстракт (около 1,8 л) представляет собой светло-бурый раствор с небольшим количеством мелкого аморфного осадка. Раствор фильтруют на воронке Бюхнера через бумажный фильтр.

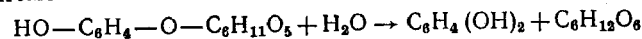
Прозрачный раствор упаривают в вакууме до 50—60 мл; сироп переливают в фарфоровую чашку и помещают в холодильник.

После трехсуточного стояния застывшую массу арбутина растирают пестиком и отсасывают, промывают на фильтре сначала 50 мл смеси спирта с эфиром (4 : 1), затем охлажденной водой (дважды по 25 мл). Осадок (после высушивания в течение 48 ч в вакуум-эксикаторе над серной кислотой) представляет собой светло-серый кристаллический порошок.

Выход около 12 г. После перекристаллизации из небольшого количества воды получают 10 г чистого (без примеси метиларбутина) продукта с температурой плавления 195° (примечание 2).

**Качественные реакции.** 1. Водный раствор арбутина смешивают с раствором хлорного железа. Наблюдают сильнее окрашивание.

2. Небольшое количество арбутина кипятят с 1 %-ной серной кислотой 15 мин. Из холодного гидролизата кристаллизуется гидрохинон; т. пл. 170°. Реакция протекает по схеме



#### Примечания.

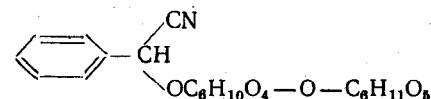
1. Листья бадана можно получить в любом ботаническом саду. Дикорастущий бадан распространен в горных районах Сибири.

2. Для перекристаллизации можно использовать также уксусноэтиловый эфир.

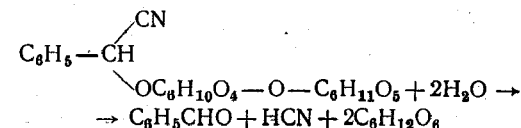
#### Амигдалин из плодов миндаля

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_{11}\text{N}$

Мол. в. 457,44



Амигдалин относится к цианогенным гликозидам, содержащим связанную синильную кислоту. Агликоном амигдалина является  $\alpha$ -нитрил миндальной кислоты, сахарным же остатком — дисахарид генциобиоза, в которой две молекулы глюкозы связаны между собой в виде 6-глюкозид- $\beta$ -глюкозида. Под воздействием специфичных энзимов (эмульсина) амигдалин гидролизуеться до бензальдегида, синильной кислоты и глюкозы:



Амигдалин встречается во многих растениях. Обычно его получают из косточек плодов горького миндаля, персика, абрикоса, вишни, сливы, а также из коры дикой вишни. Известен синтез амигдалина.

#### Сырье и реактивы

Плоды горького миндаля или персика, г . . . . .	200—300
Спирт (90 %-ный), мл . . . . .	100
Эфир, мл . . . . .	100

Освобожденные от скорлупы ядра косточковых плодов горького миндаля или персика засыпают на 1—2 мин в кипящую воду, чтобы легко удалить с них оболочку. В ступке измельчают 100 г ядер и обезжиривают обычным способом в аппарате Сокслета (примечание). Обезжиренный материал кипятят в 100 мл 90 %-ного этилового спирта в колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин. Экстракт сливают, а затем повторяют ту же обработку еще раз. Объединенную вытяжку отфильтровывают и упаривают в вакууме до небольшого объема. Добавляют к концентрату равный объем эфира. Почти сразу высаживается кристаллический амигдалин. Осадок промывают эфиром, растворяют в небольшом количестве горячей воды, раствор ставят в эксикатор над серной

кислотой на кристаллизацию. Кристаллы отфильтровывают и высушивают.

Амигдалин — бесцветные кристаллы горького вкуса. Выход, в зависимости от содержания в исходном материале, 2—4 г; т. пл. 200°.

**Примечание.**

Исходное сырье (шрот, жмых) при незначительном количестве в нем жира можно не обезжиривать.

**Аллилгорчичное масло**

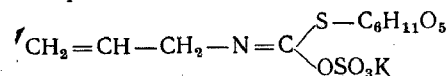
$C_4H_5NS$

Мол. в. 99,15

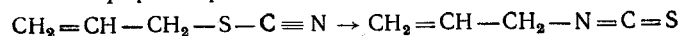


Эфиры изотиоциановой кислоты встречаются в растениях в свободном состоянии, а также в виде гликозидов горчичного масла. Они обуславливают острый вкус и запах горчицы, хрена, лука и других подобных растений и относятся к классу фитонцидов, т. е. обладают антимикробным действием.

Аллилгорчичное масло образуется, в частности, при гидролизе гликозида синрингина, который содержится в семенах черной горчицы и корнях хрена. Синрингин расщепляется ферментом мирозиназой на аллилгорчичное масло, D-глюкозу и бисульфат калия. На основании этих данных предполагают строение гликозида:



Синтез аллилгорчичного масла осуществляется при действии иодистого аллила на роданистый аммоний. В первой стадии образуется аллиловый эфир роданводородной кислоты, который при повышенной температуре изомеризуется в эфир изородановой кислоты:



**Реактивы**

Аллиловый спирт, г . . . . .	10
Иодистоводородная кислота (57%-ная), г . . . . .	65
Роданистый аммоний, г . . . . .	8
Эфир, мл . . . . .	100
Этиловый спирт, мл . . . . .	50
Едкий натр (2 н. раствор), сульфат натрия	

**Получение иодистого аллила.** Смешивают 10 г аллилового спирта и 65 г иодистоводородной кислоты и смесь пере-

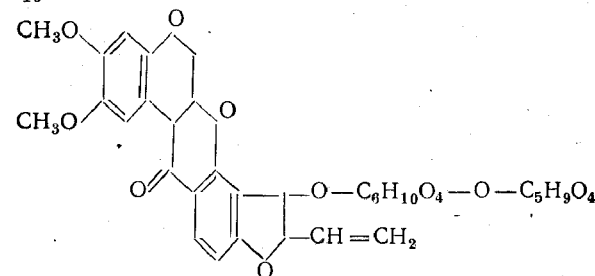
гоняют из колбы Вюрца на масляной бане. Дистиллят состоит из двух слоев. Нижний слой отделяют, промывают дважды 30 мл 2 н. раствора NaOH для удаления растворенного иода и сушат над прокаленным хлористым кальцием. Иодистый аллил — желтоватое масло с характерным запахом. Т. кип. 101—102°. Выход около 25 г.

**Аллиловый эфир изотиоциановой кислоты.** В круглодонной колбе на 250 мл, снабженной обратным холодильником, нагревают на водяной бане смесь 16 г иодистого аллила, 8 г роданистого аммония и 50 мл этанола. По истечении часа реакцию смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют два раза по 25 мл эфира. Эфирный раствор промывают в делительной воронке 40 мл воды и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме водоструйного насоса. Аллилгорчичное масло кипит при 42—43° при 13 мм рт. ст. и 150° при нормальном давлении. Выход 6 г. Бесцветное масло с резким характерным запахом, плохо растворимо в воде, хорошо — в органических растворителях.

**Аморфин из плодов аморфы\***

$C_{33}H_{38}O_{16}$

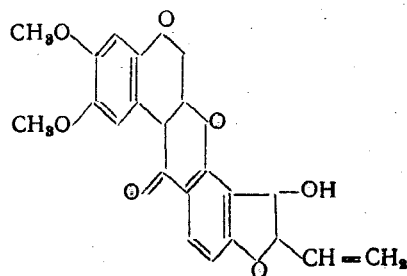
Мол. в. 690,67



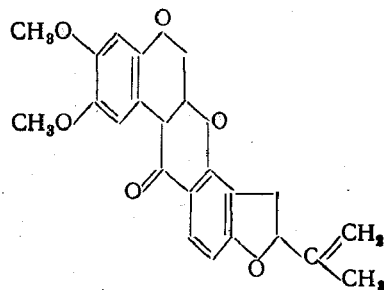
Аморфин — ротеноидный дигликозид из плодов аморфы кустарниковой (*Amorpha fruticosa*). Содержится также в плодах и других видах аморфы. При гидролитическом расщеплении дает D-глюкозу, L-арабинозу и агликон аморфигенин. Аморфигенин представляет собой 24-нор-21-оксиротенон. Таким образом, аморфин — это аморфигенин-21-D-глюкозид-L-арабинозид.

\* Е. И. Кондратенко, Н. К. Абубакиров. «Узб. хим. журн.», 1961, № 5, 65; ДАН СССР, 1962, 146, 1340.

По химической природе аморфигенин (I) близок к роненону (II) — известному растительному инсектициду из корней дерриса. Поэтому аморфин и аморфигенин представляют интерес, как возможные препараты для борьбы с сельскохозяйственными и домашними вредителями.



I



II

#### Сырье и реактивы

Плоды аморфы (примечание 1), г . . . . . 250  
Дихлорэтан, хлороформ, метанол, бензол,  
соляная кислота

**Выделение аморфина.** Тонко размолотые плоды аморфы помещают в делительную воронку и экстрагируют дихлорэтаном до полного обезжиривания (примечание 2).

Порошок, высушенный от остатка растворителя, в той же воронке экстрагируют смесью хлороформа с метанолом (9 : 1) при комнатной температуре. Делают четыре-шесть сливов, выдерживая плоды с растворителем каждый раз не менее 2 ч. Объединенный экстракт упаривают на водяной бане до сиропа (примечание 3), переносят в фарфоровую чашку, удаляют остаток растворителя и высушивают в вакуум-эксикаторе. Сухой остаток измельчают,

переносят в колбу с обратным холодильником, добавляют небольшое количество бензола и кипятят 10 мин. Горячий бензол осторожно сливают и повторяют операцию со свежей порцией того же растворителя.

Остаток, не растворившийся в бензоле, растирают в ступке, переносят в колбу, добавляют 100 мл метанола и снова кипятят на водяной бане в течение 30 мин.

Горячий метанольный раствор фильтруют и выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Аморфин выпадает на дне и стенках колбы в виде рыхлого объемистого осадка, состоящего из длинных и тонких игольчатых кристаллов. Осадок отделяют и сушат на воздухе.

Выход сырого аморфина 1,5—2 г.

Аморфин очищают перекристаллизацией из метанола, затем дважды из горячей воды и, наконец, еще раз из метанола. Полученный в количестве около 1 г чистый аморфин после сушки в вакууме при 100—105° имеет температуру плавления 151—152°;  $[\alpha]_D^{20}$  —67° (в пиридине) (примечание 4).

**Получение аморфигенина.** В 20 мл концентрированной соляной кислоты при нагревании растворяют 1 г аморфина. При этом он полностью растворяется, а затем, когда раствор доведен до кипения, начинает выпадать обильный осадок аморфигенина. После кипячения в течение 3 мин реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием и трижды перекристаллизуют из метанола (примечания 5 и 6).

Выход 0,4 г. Температура плавления высушенного в вакууме при 105° аморфигенина 191—192°;  $[\alpha]_D^{20}$  —200° (в бензоле).

**Цветные реакции на аморфин и аморфигенин.** Реакция Дюрема (примечание 7). В 1 мл ацетона растворяют 1—2 мг вещества и добавляют 1 мл разбавленной (1 : 3) азотной кислоты. Появляется красная окраска, затем прибавляют 8 мл воды и 1 мл концентрированного аммиака. При этом возникает быстро исчезающее зеленоватоголубое окрашивание.

Реакция Киллани (примечание 8). В 0,5 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 2—3 мг вещества и добавляют 1—2 капли раствора хлорного железа.



Затем осторожно приливают 0,5 мл концентрированной серной кислоты, к которой также добавлено 1—2 капли раствора хлорного железа. При смешении постепенно появляется вишнево-красное окрашивание.

#### Примечания.

1. Кустарниковое растение аморфа произрастает в южных районах СССР. Плоды ее созревают поздней осенью и легко могут быть собраны.

2. Растворитель регенерируется отгонкой и вновь используется для экстракции.

3. Иногда при упаривании кристаллизуется аморфин.

4. Вращение быстро меняется, так как пиридин не индифферент по отношению к аморфину.

5. Если кислый раствор после отделения аморфигенина нейтрализовать углекислым барием, отфильтровать выпавший сульфат бария и упарить фильтрат досуха в вакууме, то кристаллизацией остатка из кипящего спирта и продолжительного стояния раствора можно получить небольшое количество кристаллов *L*-арабинозы. После повторной перекристаллизации из спирта температура плавления 155°. Маточный раствор после отделения *L*-арабинозы с солянокислым фенолгидразином дает озазон *D*-глюкозы с температурой плавления 203—204°.

6. В нейтрализованном гидролизате можно качественно обнаружить оба моносахарида сравнительной хроматографией на бумаге в присутствии свидетелей (растворитель бутанол, насыщенный водой; время 4 ч; проявитель раствор, содержащий 0,4 г салициловой кислоты и 0,5 г *o*-толуидина в 10 мл спирта).

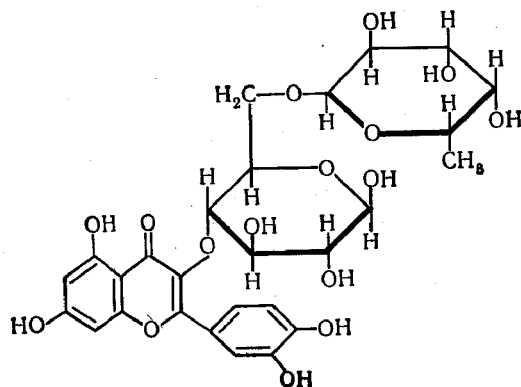
7. Специфичная реакция Дюрема характерна для ротенона и веществ подобной структуры (ротеноидов).

8. Реакция Килиани характерна для 2-дезоксисахаров; однако обнаружено, что ее дает и аглюкон аморфигенина.

#### Рутин и кверцетин из листьев гречихи

$C_{27}H_{30}O_{16}$

Мол. в. 610,54



Рутин содержится во многих растениях. Богаты рутин листья табака, гречихи и особенно цветочные почки софоры японской (до 10%). Это сырье и служит обычно источником промышленного получения рутина.

Рутин обладает активностью витамина Р (витамин проницаемости), недостаток которого в организме вызывает ломкость и повышенную проницаемость капилляров кровеносных сосудов. При гидролизе в мягких условиях, например рамнодиастазой или 10%-ной уксусной кислотой, рутин расщепляется на агликон—кверцетин и редкий дисахарид—рутинозу. При гидролитическом расщеплении рутина минеральными кислотами одновременно расщепляется и дисахарид на *D*-глюкозу и *L*-рамнозу. Свободный кверцетин найден в коре многих растений.

Синтезирован рутин впервые в 1957 г. Н. А. Преображенским с сотрудниками.

#### Сырье и реактивы

Сухие листья гречихи, г	20
Этиловый спирт (70%-ный), мл	150
Эфир, мл	20
Метиловый спирт	

Измельченные листья (примечание 1) 2 ч обрабатывают в аппарате Сокслета 70%-ным раствором этилового спирта. Растворитель отгоняют на водяной бане под вакуумом из небольшой колбы почти досуха. Остаток обрабатывают дважды эфиром по 10 мл, сливая раствор через воронку с тампончиком ваты. Остаток освобождается от смол и жироподобных веществ. После испарения эфира воздушным продуванием (тампончик также помещают в колбочку) рутин извлекают в два приема кипящей водой по 20—25 мл. Экстракт каждый раз фильтруют. Раствор ставят на кристаллизацию (охлаждение). Выпавшие кристаллы при необходимости можно еще раз перекристаллизовывать из метилового спирта.

Выход 0,3—0,4 г.

Из воды кристаллизуется тригидрат рутина состава  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ ; т. пл. 192°. Из абсолютного метилового спирта выпадает свободный рутин; т. пл. 198°.

Рутин (ярко-желтые иглы) плохо растворим в воде и ацетоне; не растворим в бензоле, бензине, эфире, хлороформе.

**Кверцетин**, или 3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавоон. В 2 мл спирта растворяют 0,4 г рутина, добавляют к раствору 20 мл 1%-ной соляной кислоты; реакционную смесь выдерживают при 35—40°. После длительного стояния из гидролизата выпадают кристаллы кверцетина (замечание 2). Из воды и разбавленного спирта он кристаллизуется в виде гидрата. Кверцетин легко растворяется в щелочах. Восстанавливает аммиачный раствор нитрата серебра на холоду и раствор Фелинга при нагревании.

**Цветные реакции.** 1. С раствором хлорного железа рутин и кверцетин дают интенсивное зеленое окрашивание.

2. С концентрированной серной кислотой получается желтое окрашивание с зеленоватой флуоресценцией.

#### Примечания.

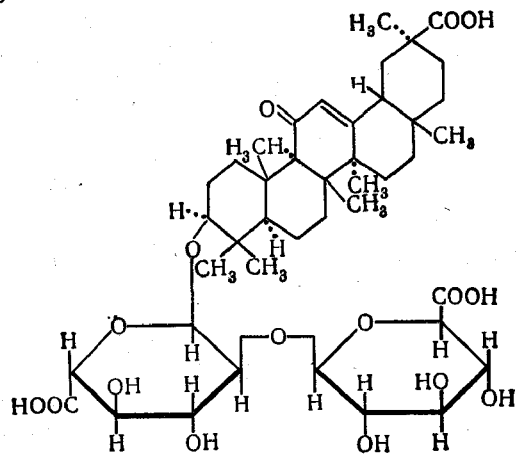
1. Вместо листьев и цветов гречихи можно использовать цветочные почки софоры японской. Экстракцию проводят кипящей водой. Рутин выпадает при 18° из профильтрованного раствора. Его отсасывают и перекристаллизовывают из спирта.

2. D-глюкозу и L-рамнозу в маточном растворе можно определить методом бумажной хроматографии. В качестве растворителя используют фенол, насыщенный водой и содержащий 1% аммиака. Для проявления хроматограмму опрыскивают смесью растворов 0,1 н. AgNO<sub>3</sub> и 5 н. NH<sub>4</sub>OH в равных объемах и высушивают 5—10 мин при 105°. Сахара обнаруживаются в виде коричневых пятен. R<sub>f</sub> D-глюкозы (в данном растворителе) 0,40; R<sub>f</sub> L-рамнозы 0,59.

#### Глицирризиновая кислота из солодки

C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>O<sub>16</sub>

Мол. в. 822,96



Тритерпеновый сапонин (глицирризиновая кислота) — составная часть и активное начало солодкового (лакричного) корня (*Glycyrrhiza glabra*). Солодка — одно из старейших и наиболее популярных лекарственных растений. Ее экстракты применяются в качестве успокоительных, слегка слабительных средств и средств, усиливающих отхаркивание.

Глицирризиновая кислота гидролизует в разбавленных кислотах на два остатка глюкуроновой и один остаток одноосновной глицирретиновой кислот.

#### Сырье и реактивы

Корни солодки, г . . . . .	250
Ацетон, мл . . . . .	300
Спирт, мл . . . . .	70
Уксусная кислота, мл . . . . .	100
Хлороформ, мл . . . . .	70
Едкое кали, серная кислота, окись алюминия	

**Получение глицирризиновой кислоты.** Разрубленные на мелкие кусочки корни солодки (замечание 1) заливают пятикратным количеством воды и, поддерживая легкое кипение воды, экстрагируют 6—7 ч. Экстракт сливают и водное извлечение повторяют. Соединенную водную вытяжку кипятят; скоагулировавшие белковые вещества отделяют после охлаждения, процеживая раствор через редкую ткань. Фильтрат упаривают на водяной бане до 350 мл. К охлажденному раствору небольшими порциями при сильном перемешивании добавляют 13 мл концентрированной серной кислоты. Выпадает вязкий коричневый осадок. Жидкость сливают, а осадок разминают, приливая большое количество воды. После двух-трехкратного промывания водой и декантации осадок превращается в порошок, который отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Выход 20 г.

Неочищенную глицирризиновую кислоту помещают в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником. Приливают 200 мл ацетона и нагревают 3 ч. Экстракт сливают, а остаток повторно экстрагируют 100 мл ацетона. Объединенный ацетоновый экстракт фильтруют. К фильтрату, сильно помешивая, добавляют небольшими порциями спиртовой раствор едкого кали (около 2 г в 16 мл)

до слабощелочной реакции на индикаторную бумагу (примечание 2). Выпавший в виде мелких хлопьев осадок трикалиевой соли отделяют, промывают на фильтре небольшим количеством ацетона и после высушивания растирают в порошок.

Выход около 10 г.

Измельченную соль дважды промывают на холоду ледяной уксусной кислотой, сильно взбалтывая. Промывную жидкость отделяют и осадок растворяют при нагревании в пятикратном количестве ледяной уксусной кислоты. Горячий уксуснокислый раствор отфильтровывают. Когда раствор остынет, выпадают кристаллы монокалиевой соли. На следующий день их отделяют и два раза промывают небольшими порциями спирта. Эти кристаллы сначала высушивают в термостате при 40°, потом в вакуум-эксикаторе.

Выход 6 г. Отгонкой и обработкой промывных растворов и маточников можно получить еще 2 г соли.

Монокалиевая соль глицирризиновой кислоты представляет собой легкий порошок кремового цвета, легко растворимый в разбавленных щелочах, трудно — в холодной воде (1 : 50), еще труднее в метиловом и этиловом спиртах, ацетоне и уксусной кислоте. Разбавленные водные растворы соли при взбалтывании сильно вспениваются;  $[\alpha]_D^{20} + 40^\circ$  (в 80%-ном этиловом спирте). Если соль растворить в 5%-ной серной кислоте, то через некоторое время выпадет свободная глицирризиновая кислота — мелкие сильно гигроскопичные бесформенные кристаллы; т. пл. 220—230°.

*Омыление глицирризиновой кислоты до глицирретиновой.* В 250 мл 5%-ной серной кислоты в течение 10 ч нагревают 5 г калиевой соли глицирризиновой кислоты. Белый осадок глицирретиновой кислоты отделяют и промывают водой до тех пор, пока промывная жидкость не станет нейтральной.

Выход после высушивания 3 г.

Неочищенную глицирретиновую кислоту растворяют при нагревании в 30 мл хлороформа. Охлажденный раствор фильтруют. Прозрачный фильтрат пропускают через колонку, в которую насыпано 10 г окиси алюминия. Для полноты извлечения колонку промывают 10 мл хлороформа. Объединенный хлороформный раствор отгоняют под вакуумом досуха. Остаток растворяют при нагревании в

25 мл спирта. К раствору, помешивая, приливают 12 мл горячей воды. Через сутки выпавшие из раствора белые кристаллы глицирретиновой кислоты отделяют и высушивают.

Выход 1,1 г.

Маточный раствор упаривают наполовину и снова оставляют на сутки. Выпадают кристаллы слегка желтоватого цвета (0,4 г). Общий выход кристаллической глицирретиновой кислоты 1,5 г.

Из смеси спирт — вода (2 : 1) глицирретиновая кислота кристаллизуется в виде тонких прозрачных пластинок, которые после высушивания в вакууме при 110° имеют температуру плавления 273—277°;  $[\alpha]_D^{20} + 152,1^\circ$  (в хлороформе).

Очищенная глицирретиновая кислота при комнатной температуре легко растворима в щелочах и хлороформе, трудно — в уксусной кислоте, метаноле и этаноле, мало — в эфире, почти не растворима в воде и в петролейном эфире.

Глицирретиновая кислота с уксусным ангидридом в пиридине образует по месту гидроксильной группы ацетильное производное; температура плавления его 303—305°;  $[\alpha]_D^{20} + 143,7^\circ$  (в хлороформе).

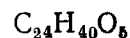
#### Примечания.

1. Солодка произрастает почти повсеместно в Средней Азии и южной части европейской территории Советского Союза. Для работы может быть использован продающийся в аптеках солодовый корень или сухой экстракт.

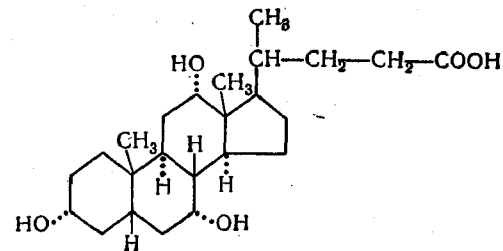
2. При быстром прибавлении или большом избытке щелочи образуется осадок в виде вязкой массы, что нежелательно.

## 4. СТЕРОИДЫ

### Холевая кислота из желчи



Мол.в. 408,58



Холевая кислота — важнейшая составная часть желчи. Как и другие желчные кислоты (например дезоксихолевая), она принадлежит к большой группе природных веществ с общим названием стероидов. К ним относятся стерины, витамины D, половые гормоны, гормоны надпочечников, сердечные гликозиды, сапонины и гликоалкалоиды. В молекулы всех этих физиологически активных веществ входит одна и та же четырехъядерная система циклопентанопергидрофенантрена. Желчные кислоты — это оксипроизводные не встречающейся в природе холановой кислоты: холевую кислоту можно считать 2, 7, 12-триоксихолановой, дезоксихолевую — 3, 12-диоксихолановой кислотой.

В организме желчные кислоты эмульгируют жиры, способствуя тем самым ферментативному расщеплению жиров липазой и всасыванию их в кишечнике. В желчи содержится 5—6% холевой кислоты.

Желчные кислоты используются в полусинтезе некоторых стероидных гормонов.

#### Сырье и реактивы

Бычья желчь, г . . . . .	500
Едкий натр, г . . . . .	37
Абсолютный спирт, 30%-ная соляная кислота	

Желчь смешивают с порошкообразным едким натром и кипятят 18—20 ч в круглодонной колбе из жаростойкого стекла. Колбу снабжают обратным холодильником. Горячий раствор переносят в стакан и, непрерывно помешивая, подкисляют 30%-ной соляной кислотой до кислой реакции по конго. Желчные кислоты выпадают в виде зеленой, медленно застывающей смолистой массы. Через сутки жидкость декантируют, а смесь кислот дважды промывают теплой водой (30—40°), стараясь тщательно размять все твердые частицы. Промывную воду сливают.

Промытый продукт переносят в фарфоровую чашку и для более полного удаления воды нагревают на водяной бане. Смесь кислот отпрессовывают шпателем, отделившуюся воду сливают. Массу в чашке распределяют ровным тонким слоем и ставят в вакуум-экзикатор над концентрированной серной кислотой и едким кали. За несколько суток смесь высушивается.

Высушенные желчные кислоты растирают в порошок, сыпают в коническую колбу и заливают 16—20 мл абсолютного спирта. Встряхиванием колбы добиваются полного смачивания всего порошка. Суспензию выдерживают двое суток. За это время образуется густая кристаллическая масса двойного соединения холевой кислоты со спиртом. Кристаллы отсасывают на стеклянном фильтре и промывают абсолютным спиртом до тех пор, пока вытекающий фильтрат не будет слабо окрашен в зеленый цвет.

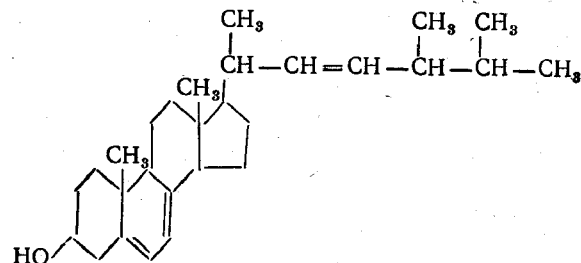
Вполне чистую холевую кислоту получают следующим способом. Кристаллы, собранные после первой спиртовой обработки, смешивают с равным объемом спирта и кипятят 15 мин в колбе, снабженной обратным холодильником. Смесь оставляют стоять до следующего дня. Образовавшийся осадок отсасывают, тщательно промывают, отжимают на фильтре и перекристаллизовывают из кипящего спирта (вместо спирта можно взять 70%-ный метиловый спирт или уксусноэтиловый эфир).

Холевая кислота — это прозрачные, бесцветные кристаллы. Выход 12—13 г; т. пл. 196—197°.

#### Эргостерин из дрожжей

$C_{28}H_{44}O$

Мол. в. 396,66



Эргостерин впервые был выделен из спорыньи. Содержится он в плеснях, грибах и дрожжах. В пекарских дрожжах его до 2% на сухую массу. Дрожжи — промышленный источник получения эргостерина. В последние годы его стали получать из отходов пенициллинового производства и из специально культивируемого вида плесени. Ультрафиолетовое облучение превращает эргостерин (через

ряд стадий) в витамин D<sub>2</sub> (кальциферол), к которому он структурно близок.

#### Сырье и реактивы

Сухие пекарские дрожжи, г . . . . .	150
Едкий натр, г . . . . .	125
Этиловый эфир, мл . . . . .	250
Спирт, мл . . . . .	175
Бензол, мл . . . . .	25
Активированный уголь	

Сухие дрожжи помещают в 1-л круглодонную колбу, снабженную воздушным холодильником, наливают туда раствор, содержащий 125 г едкого натра в 425 мл воды. Колбу погружают до шейки в кипящую баню и нагревают 35 ч. Для полноты гидролиза и ускорения реакции колбу часто встряхивают или же включают механическую мешалку. Густую массу гидролизата (главная составная его часть — мыло) охлаждают, переносят в 1-л делительную воронку и обрабатывают 250 мл эфира (примечание 1).

Эфирный слой переливают в перегонную колбу емкостью 500 мл и нагревают на водяной бане до полного удаления растворителя. Отогнанный эфир снова используют для извлечения эргостерина, которое воспроизводят 3—4 раза. Сырой эргостерин после тщательной отгонки эфира растворяют в 150 мл горячего спирта. Раствор охлаждают в холодильнике до —5°. Выпавшие кристаллы моногидрата эргостерина отсасывают на воронке с «гвоздиком». Для очистки продукт растворяют при нагревании в 50 мл смеси бензола и спирта (1 : 1) и кипятят несколько минут с активированным углем, например, с карболеном. Уголь отделяют фильтрованием, фильтрат охлаждают в холодильнике до —5°. Кристаллы (бесцветные иглы) отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Выход около 1 г (примечание 2); температура плавления моногидрата 157°, безводного эргостерина 183°,  $[\alpha]_D^{20}$  —135° (в хлороформе). Хорошо растворим в спирте, этиловом эфире, ацетоне, бензоле, петролейном эфире и в других органических растворителях, но не растворим в воде. С хлористой сурьмой в хлороформе дает фиолетовое окрашивание.

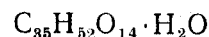
#### Примечания.

1. В результате предварительной щелочной обработки сырья омыляются жиры дрожжевых клеток. Мыло не переходит в эфир,

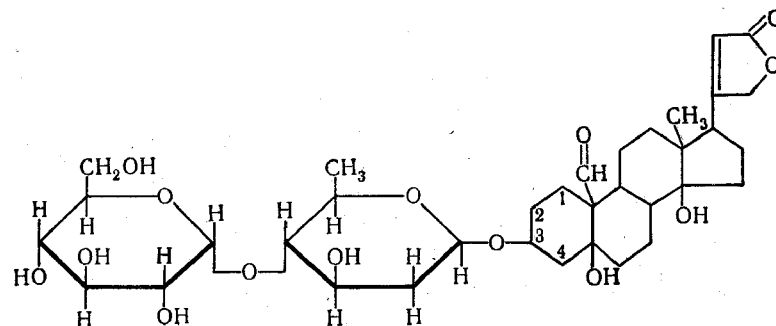
не образующаяся эмульсия затрудняет расслаивание жидкости. Частично это можно предотвратить длительным стоянием и периодическим покачиванием делительной воронки. Иногда расслаивание ускоряют добавлением в воронку 1 мл спирта.

2. Выход зависит от качества и сорта дрожжей, взятых для гидролиза.

#### Олиторизид из семян джута



Мол.в. 714,82



Олиторизид — горькое вещество семян джута (*Corchorus olitorius*) — относится к сердечным гликозидам группы дигиталиса — строфанта. При гидролитическом расщеплении образует строфантидин и два сахара: D-глюкозу и D-боивинозу. Таким образом, олиторизид — это строфантидин-3-β-D-боивинозид-4-β-D-глюкозид.

#### Сырье и реактивы

Семена джута, г . . . . .	500
Спирт, л . . . . .	1
Эфир, дихлорэтан, ацетат свинца, сульфат натрия, серная кислота	

**Выделение олиторизида.** Тонко размолотые семена джута (примечание 1) помещают в делительную воронку и экстрагируют дихлорэтаном (настаивают до полного обезжиривания) (примечание 2).

Высушенный от остатка растворителя порошок в той же воронке экстрагируют 80 %-ным спиртом при комнатной температуре. Сливают 5—7 раз, выдерживая семена с растворителем каждый раз не менее 2 ч. Объединенный экстракт упаривают под вакуумом на бае при 40—45° до образования густого сиропа — приблизительно до 50 мл

(примечание 3). Сироп переливают в стакан и разбавляют двукратным объемом ацетона.

После осаждения липкой массы светлый экстракт сливают. Густой остаток растирают с 50 мл спирта, отстаивают, после чего промывной спирт сливают и присоединяют к основному экстракту. Раствор упаривают в тех же условиях до 40—50 мл и разбавляют 80 мл воды. Для осаждения балластных веществ к экстракту небольшими порциями добавляют 40%-ный раствор ацетата свинца (проверка на полноту осаждения). Выпавший осадок отделяют и промывают спиртом. Для удаления возможного избытка ионов свинца к отфильтрованному раствору осторожно прибавляют 10%-ный раствор сульфата натрия. Через несколько часов раствор фильтруют и после проверки на полноту осаждения упаривают в вакууме до 50 мл. Густую светло-коричневую жидкость переливают в стакан и оставляют в термостате при 35—37° на несколько суток для кристаллизации. Олиторизид выпадает в виде мелких слипшихся кристаллов, которые отделяют и сушат в эксикаторе.

Выход сырого продукта 1,5 г.

Для очистки его растворяют в 4 мл спирта, к раствору добавляют 15 мл воды и оставляют на ночь. Выделившиеся кристаллы фильтруют и растворяют в 2 мл спирта. В раствор приливают 15—20 мл эфира и оставляют на 5—6 ч. Полученный после вторичной кристаллизации олиторизид (выход 0,5 г) после сушки в эксикаторе над хлористым кальцием имеет температуру плавления 202—204°;  $[\alpha]_D^{20} -4,5^\circ$  (в метиловом спирте).

**Цветные реакции.** 1. К раствору, содержащему 1—2 мг олиторизидов в 0,5 мл этилового спирта, приливают 0,5 мл 1%-ного раствора нитропруссид натрия и тут же добавляют 1—2 капли 10%-ного раствора едкого кали или едкого натра. Тотчас появляется быстро исчезающее красное окрашивание. Эта реакция, известная под названием пробы Легала, характерна для всех сердечных гликозидов и их агликонов с пятичленным лактонным кольцом.

2. К 1—2 мл олиторизидов на часовом стекле добавляют несколько капель концентрированной серной кислоты. Появляется интенсивное зеленое окрашивание. Эта реакция характерна только для олиторизидов, строфантинидин ее не дает.

**Гидролиз олиторизидов до строфантинидина.** В 2 мл спирта растворяют 0,5 г олиторизидов, к раствору добавля-

ют 25 мл 0,1 н.  $H_2SO_4$ , после чего реакционную смесь выдерживают при 35—40°. Через сутки в колбочке выпадает строфантинидин в виде длинных призм, собранных в пучки. Его отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной воды (до нейтральной реакции), сушат в эксикаторе над хлористым кальцием и перекристаллизовывают из спирта.

Выход 0,25 г. Температура плавления строфантинидина, высушенного в вакууме при 105°, 156—157°;  $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$  (в метиловом спирте). Многократной перекристаллизацией температура плавления строфантинидина может быть доведена до 176—178°.

#### Примечания.

1. Ядовитые для скота и птицы семена джута накапливаются на джутовых фабриках, в колхозах и совхозах, выращивающих это растение, и представляют собой доступное сырье для получения сердечных гликозидов.

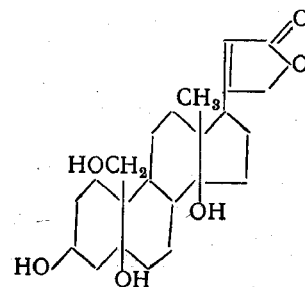
2. Растворитель после регенерации перегонкой используется для повторной экстракции.

3. Отогнанный спирт после доведения до требуемой концентрации (по спиртометру) используется для последующих экстракций.

#### Строфантидол

$C_{23}H_{33}O_6$

Мол. в. 405,50



Ангулярная карбонильная группа сердечных гликозидов весьма лабильна и в процессе метаболизма последних нередко подвергается реакциям окисления и восстановления. Поэтому гликозидам строфантинидина (см. стр. 129) в растениях нередко сопутствуют гликозиды строфантидола. Восстановление строфантинидина в строфантидол в лабораторных условиях легче всего осуществляется при помощи боргидрида натрия. Двойная связь лактонного кольца при этом не затрагивается.

# Реактивы

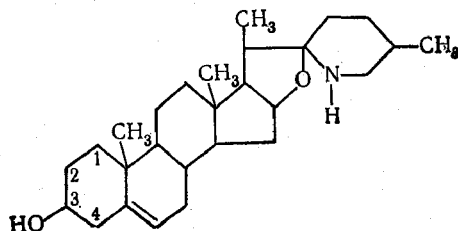
Строфантин, г . . . . .	1
Боргидрид натрия, г . . . . .	9,38
Маннит, г . . . . .	6
Метанол, этанол, хлороформ, изопропанол, серная кислота, бикарбонат натрия	

В двугорлой колбе на 100 мл, снабженной обратным холодильником и хлоркальцевой трубкой, растворяют 1 г строфантидина в 75 мл метанола и к раствору постепенно добавляют 380 мг боргидрида натрия. При этом выделяются пузырьки водорода. После того как добавлен весь боргидрид натрия, раствор оставляют при комнатной температуре на 5 ч. Затем зеленовато-желтый раствор подкисляют 1 н.  $H_2SO_4$  до pH 3 и метанол отгоняют в вакууме. Остаток встряхивают пять раз порциями по 10 мл смеси хлороформа с метанолом (2 : 1). Спиртово-хлороформный раствор промывают 5 мл 2 н.  $NaHCO_3$  водой, сушат над сульфатом натрия и отгоняют в вакууме досуха. Для разрушения образовавшегося комплекса боргидрида со строфантидолом остаток растворяют в 50 мл метанола, смешивают с 50 мл 0,1 н.  $H_2SO_4$  и 6 г маннита и нагревают 30 мин в колбе с обратным холодильником. Отгонкой в вакууме освобождаются от метанола, а водный раствор 5—6 раз экстрагируют смесью хлороформа с этанолом (2 : 1). Хлороформно-этанольный экстракт промывают 5 мл 0,05 н.  $NaHCO_3$  водой, высушивают над сульфатом натрия и отгоняют в вакууме. В колбе остается белый порошок строфантидола в количестве 0,7 г. Перекристаллизированный из изопропилового спирта строфантидол плавится при 153—154°. Выход 0,6 г.

## Соласодин из птичьего паслена

$C_{27}H_{43}O_2N \cdot H_2O$

Мол.в. 431,66



Соласодин — один из доступных в СССР стероидных алкалоидов. Он содержится в птичьем паслене (*Solanum aviculare*) как агликон гликоалкалоидов соласонина и соламаргина (0,8—1,0%, считая на высушенное растение). Соласодин служит исходным сырьем для получения гормонов стероидного ряда. С этой целью птичий паслен выращивают как лекарственную культуру.

## Сырье и реактивы

Воздушно-сухие листья птичьего паслена, г	250
Метиловый спирт, мл . . . . .	200
Изопропиловый спирт, мл . . . . .	150
Бензол, мл . . . . .	30
Этиловый спирт, мл . . . . .	30
Серная кислота (1%-ный раствор), раствор аммиака	

Высушенные и измельченные листья паслена (примечание 1) помещают в сосуд емкостью 5 л и заливают 4 л 1%-ного раствора серной кислоты, размешивают и оставляют настаиваться. На следующий день кислый экстракт сливают, а листья вновь заливают 3 л 1%-ного раствора серной кислоты. Через 2—4 ч сливают второй экстракт. Объединенный экстракт фильтруют через вату, к фильтрату прибавляют концентрированный раствор аммиака до щелочной реакции по фенолфталеину. Всю массу нагревают на водяной бане до 70—75° и оставляют стоять.

На следующий день жидкость декантируют от аморфного осадка. Осадок размешивают и отсасывают через воронку Бюхнера большого размера. Фильтрование протекает медленно. Остаток на фильтре отжимают и промывают один раз небольшим количеством воды, к которой добавлен аммиак. Осадок, содержащий гликоалкалоиды, высушивают в сушильном шкафу при 70—80°.

Выход 10—15 г.

Полученный продукт растирают в ступке и переносят в круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником. В колбу вливают 150 мл метилового спирта; смесь нагревают 1 ч на бане так, чтобы метанольный экстракт слегка кипел. Горячий экстракт отсасывают через воронку Бюхнера.

Извлечение метиловым спиртом повторяют еще три раза. Спирт из объединенного экстракта отгоняют во взвешенной круглодонной колбе на водяной бане (в конце под вакуумом). К остатку (около 5 г) приливают 35 мл

50%-ного изопропилового спирта. Раствор нагревают на бане, переносят в колбу емкостью 100 мл и добавляют смесь 7,5 мл концентрированной соляной кислоты и 7,5 мл изопропилового спирта. Смесь нагревают 2,5 ч в колбе с обратным холодильником на водяной бане и оставляют ее до следующего дня (примечание 2). Выпавший кристаллический хлоргидрат соласодина отсасывают, промывают и растворяют в 60—70-кратном количестве 50%-ного изопропилового спирта при нагревании на водяной бане. Зеленоватый раствор осветляют активированным углем (около 0,3 г) и фильтруют. К горячему фильтрату, помещивая, прибавляют концентрированный раствор аммиака до щелочной реакции по фенолфталеину. Немедленно начинают выпадать кристаллы основания соласодина. Через несколько часов осадок отделяют от маточника фильтрованием на небольшой воронке Бюхнера. Осадок промывают 2—3 раза 50%-ным раствором изопропилового спирта, к которому добавлено небольшое количество аммиака.

Полученное сырое основание соласодина весит 2 г. Оно содержит примеси хлорофилла и соласодиена. Последний образуется вследствие частичной дегидратации соласодина в процессе гидролиза (примечание 3).

Сырое основание соласодина перекристаллизовывают сначала из бензола (10—12 объемов на 1 часть продукта), затем из этилового спирта (те же соотношения).

Выход чистого соласодина 1,5 г; т. пл. 198—200°,  $[\alpha]_D^{20} -97,1^\circ$  (в хлороформе).

**Цветные реакции.** 1. Осторожно смешивают 1 мл нагретого спиртового раствора с 1 мл концентрированной серной кислоты. Появляется интенсивная желто-зеленая флуоресценция.

2. Раствор соласодина в 1 мл концентрированной соляной кислоты кипятят с несколькими миллиграммами (на кончике шпателя) *n*-оксибензальдегида до появления синезеленого окрашивания.

#### Примечания.

1. Листья паслена можно приобрести в совхозах лекарственных растений и конторах треста лекарственных растений.

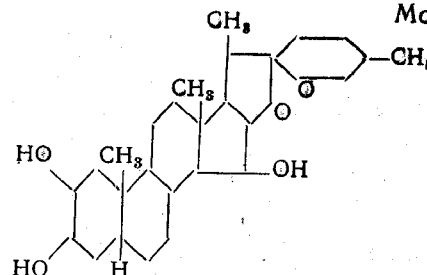
2. Под влиянием кислоты и нагревания гликоалкалоиды распадаются на соласодин (агликон) и сахара (глюкозу, галактозу, рамнозу).

3. При дегидратации соласодина элементы воды отщепляются от третьего и четвертого углеродных атомов.

#### Дигитонин из наперстянки

$C_{55}H_{90}O_{12}$

Мол. в. 1215,33



Дигитонин относится к группе стероидных сапонинов—соединений гликозидного характера. Распространен в растениях. В воде при взбалтывании сапонины подобно мылу дают пену, в связи с чем и получили название сапо (*sapo*—мыло). Дигитонин содержится вместе с сердечными гликозидами (дигитоксин и др.) в листьях различных видов дигиталиса (наперстянки), но не является сердечным ядом; его ядовитость обусловлена гемолитическим действием на кровь. В результате гидролиза дигитонина образуется сапогенин—дигитогенин (см. формулу), а также две молекулы галактозы и две молекулы глюкозы.

#### Сырье и реактивы

Листья наперстянки, г	300
Спирт, мл	800
Хлороформ, мл	250
Активированный уголь	

Воздушно-сухие листья наперстянки (примечание 1) помещают в большую широкогорлую колбу и заливают 2 л горячей воды. Колбу помещают на водяную баню. Смесь выдерживают 2 ч при 80°, взбалтывая ее время от времени. После этого листья отжимают на большой воронке Бюхнера (без фильтра), промывают водой, еще раз плотно отжимают, раскладывают тонким слоем на листе фильтровальной бумаги и высушивают на воздухе (примечание 2). Водный экстракт, содержащий сердечные гликозиды, в данном случае не используют.

Высушенные листья измельчают, переносят в 1,5-л колбу и заливают 500 мл спирта. Смесь нагревают в колбе, снабженной обратным холодильником, на водяной бане в течение 2 ч. Спиртовой экстракт отделяют от остатка фильтрованием и повторно обрабатывают 300 мл спирта.



К объединенному экстракту добавляют 150 мл хлороформа, 20 г активированного угля и продолжают нагревание 10 мин, затем охлаждают и фильтруют.

Осветленный фильтрат концентрируют в вакууме до 80—100 мл и ставят в холодильник на кристаллизацию. Выпавший осадок дигитонина отфильтровывают на стеклянном пористом фильтре, растворяют в минимальном количестве 85%-ного спирта и вновь ставят на холод для кристаллизации. Выпавшие бесцветные кристаллы дигитонина снова отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе.

Выход сырого продукта около 0,8 г, после перекристаллизации 0,3 г; т. пл. 235° (с разложением);  $[\alpha]_D^{20}$ —54,3° (в метиловом спирте).

Дигитонин образует нерастворимое соединение с холестерином. Применяется для открытия последнего в маслах (примечание 3).

#### Примечания.

1. Наперстянка (*Digitalis purpurea*) возделывается в южных районах Советского Союза и используется для производства сердечных препаратов. Листья наперстянки можно получить через учреждения треста «Лектехсырье». Для выделения дигитонина также используют и отходы химфармзаводов, остающиеся после выделения из наперстянки сердечноактивных компонентов.

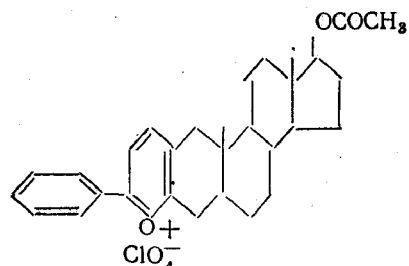
2. Для ускорения сушки рекомендуется пользоваться вентилятором или феном.

3. Эта реакция служит для определения природы жиров и масел: только жиры животного происхождения содержат в своем составе холестерин. В растительных маслах находятся фитостерины, не образующие соединения с дигитонином.

#### Перхлорат 17-β-ацетоксиандростано-(3,2-b)-6'-фенилпирилия

$C_{30}H_{37}ClO_7$

Мол. в. 545,08



В настоящее время синтезы на основе стероидных гормонов проводятся в широких масштабах и часто завер-

шаются получением веществ с модернизированными физиологическими свойствами. По аналогии с другими гетероциклическими производными стероидов (пиразолы, изоксазолы, пиримидины) 17-β-ацетоксиандростано-(3,2-b)-6'-фенилпирилий представляет интерес как новый гормональный препарат. Его следует рассматривать и как промежуточный продукт синтеза ряда азотсодержащих производных.

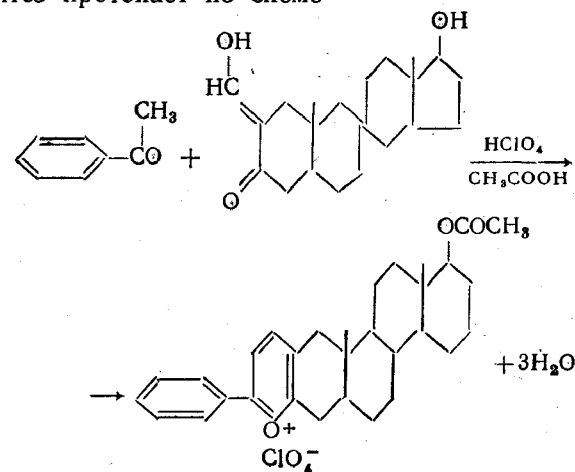
#### Реактивы

2-Оксиметилендигидротестостерон, г . . . . .	0,32
Ацетофенон, г . . . . .	0,24
Хлорная кислота (70%), мл . . . . .	0,1
Уксусная кислота (ледяная), мл . . . . .	5
Эфир	

Смесь 0,32 г 2-оксиметилендигидротестостерона, 0,24 г ацетофенона, 0,1 мл хлорной кислоты (70%) и 5 мл ледяной уксусной кислоты нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин, по охлаждении разбавляют 50 мл эфира и оставляют на 1 ч в холодильнике. Отфильтровывают выпавший осадок и тщательно промывают на фильтре эфиром. Для очистки растворяют осадок в минимальном количестве ацетона и до полного осаждения разбавляют при перемешивании малыми порциями эфира. Отфильтровывают, промывают на фильтре дважды эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе.

Выход 0,5 г. Т. пл. 187°.

Синтез протекает по схеме



Для доказательства индивидуальности полученного соединения, 10—20 мг его растворяют в 0,5 мл ацетона и при помощи капилляра наносят одну каплю раствора на пластинку с тонким слоем гипса и элюируют смесью бензол — хлороформ 7 : 8. Высушенную на воздухе пластинку облучают ультрафиолетовым светом. При этом проявляется одно фиолетовое пятно с  $R_f$  0,97. В инфракрасном спектре полученного соединения четко выделяются частоты 1734 и 1135  $\text{см}^{-1}$  (ацетоксигруппа), 1621 и 1562  $\text{см}^{-1}$  (пирилиевый катион) и 1090  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{ClO}_4^-$ -ион).

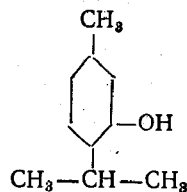
Качественная реакция на  $\text{ClO}_4^-$ -ион: кончик шпателя с крупинкой полученного вещества подносят осторожно к пламени горелки — наблюдается яркая вспышка.

## 5. ТЕРПЕНОИДЫ

### L-Ментол из перечной мяты

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$

Мол.в. 156,27



Ментол (1-метил-4-изопропилциклогексанол-3) — главная составная часть эфирного масла перечной мяты (*Mentha piperita*). Он давно известен как вещество с сильным мятным запахом и охлаждающим действием. Вырабатывается ментол на заводах эфирных масел; может быть получен синтетически. Применяется ментол как дезинфицирующее и местноанестезирующее средство; используется в пищевой и парфюмерной промышленности.

#### Сырье и реактивы

Сухие листья перечной мяты, г . . . . .	500
Едкое кали, г . . . . .	2
Борная кислота, г . . . . .	1
Фенилизоцианат или $\alpha$ -нафтилизотиоцианат, г . . . . .	0,1

Листья мяты (примечание 1) загружают в 5-л колбу, установленную на электрической плитке. Чтобы отогнать эфирное масло, через всю массу пропускают сильную струю

пара (см. стр. 11). Когда на дне колбы сконденсируется небольшое количество воды, включают плитку (колбу заворачивают в асбестовую ткань). Как только объем эфирного масла в приемнике перестанет увеличиваться, перегонку прекращают, масло отделяют и взвешивают.

Выход до 2%.

Масло растворяют в 50 мл спирта, добавив 2 г едкого кали, смесь кипятят 30 мин (примечание 2). Затем почти полностью отгоняют спирт, к остатку добавляют 25 мл воды и 25 мл эфира. Все это переносят в делительную воронку. Эфирный слой промывают небольшими порциями воды до нейтральной реакции в промывных водах, отделяют и сушат над сульфатом натрия.

После отгонки растворителя масло переносят в колбочку Кляйзена, соединенную с приемником через короткий воздушный холодильник; добавляют борную кислоту (1 г на 10 г масла) и включают вакуумный насос. Когда создается разрежение 10—15 мм рт. ст., нагревают колбочку на водяной бане; вода, образующая при этерификации ментола борной кислотой, отгоняется. Затем водяную баню заменяют масляной и медленно повышают температуру до 200°. Разрежение доводят до 3 мм рт. ст., при этом отгоняются все спутники ментола, а трудно летучий ментиловый эфир борной кислоты остается в перегонной колбе (примечание 3).

Остаток переносят в круглодонную колбу емкостью 100 мл вместе с небольшим количеством спирта, используемого для смывания со стенок; добавляют 2 мл насыщенного раствора соды и начинают отгонку с водяным паром. Борный эфир омыляется, и ментол переходит в дистиллят. При помощи делительной воронки еще не застывшее масло отделяют от воды, переносят в коническую колбочку и охлаждают. Затвердевший ментол перекристаллизовывают из петролейного эфира.

Выход 50—70% от эфирного масла; т. пл. 42—43°;  $[\alpha]_D^{20}$  —49° (в 20%-ном спирте).

Фенил- (или  $\alpha$ -нафтил) уретан. В сухой пробирке, подготовленной для запаивания, смешивают 2—3 капли ментола с десятикратным избытком фенил- (или  $\alpha$ -нафтил)изоцианата и разбавляют 1 мл сухого петролейного эфира. Пробирку запаивают и оставляют на несколько часов. Если кристаллы уретана не выделяются, то смесь подогревают на водяной бане. Вскрывают

пробирку и извлекают уретан петролейным эфиром. Растворитель отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из спирта.

Температура плавления фенилуретана *L*-ментола 112°, α-нафтилуретана 120°.

**Цветная реакция.** К 1 мл насыщенного водного раствора ментола приливают одну каплю 1%-ного раствора ванилина и 1 мл концентрированной серной кислоты. После смешения появляется устойчивая фиолетово-синяя окраска.

#### Примечания.

1. Листья перечной мяты продаются в аптеках и конторах треста лекарственных растений. Можно воспользоваться мятным маслом, также имеющимся в продаже.

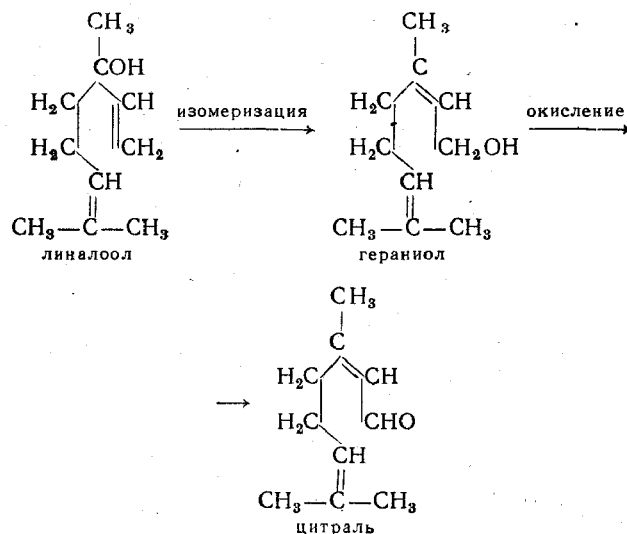
2. Ментол в мятном масле частично содержится в виде сложных эфиров. Щелочное омыление эфиров позволяет повысить выход ментола.

3. Летучая часть составляет около 30% от массы исходного масла. Она содержит лимонен, α-пинен, фелландрен, ментон и может быть использована как материал для разгонки на колонке (см. стр. 41), если только выделить эту фракцию из большого количества мятного масла.

#### Цитраль из кориандрового масла

$C_{10}H_{16}O$ —(цитраль)

Мол.в. 152,24



Цитраль (2,6-диметилоктадиен-2,6-аль-8) — составная часть многих эфирных масел. Богаты цитралем лемонграсовое (70—83%), вербенное (30—75%) и масло змееголовника (30—50%). В Советском Союзе этих масел вырабатывается мало, поэтому главную массу цитраля получают окислением кориандрового масла, содержащего линалоол.

Цитраль применяется как пахучее вещество. Из него же синтезируют ионы, обладающие запахом фиалки, и витамин А.

#### Сырье и реактивы

Кориандровое масло, г . . . . .	100
Бихромат натрия, г . . . . .	112,5
Серная кислота (46%-ный раствор), мл . .	300
Сульфит натрия, г . . . . .	160
Бикарбонат натрия, г . . . . .	55
Едкий натр (10%-ный раствор), толуол, солянокислый семикарбазид, спирт, ацетат натрия	

**Окисление кориандрового масла.** В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 100 г кориандрового масла и раствор, содержащий 112,5 г бихромата натрия в 750 мл воды. Всю массу нагревают до 80°, энергично перемешивая, и по каплям добавляют 46%-ную серную кислоту (примечание 1): 300 мл кислоты вводят за 45—50 мин, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 80—90° (охлаждение внешнее). Смесь переносят в делительную воронку и сливают водный слой. Окисленное масло промывают 3—4 раза теплой водой (порциями по 150 мл) до исчезновения кислой реакции (по индикатору).

Выход окисленного кориандрового масла 90—92 г.

**Выделение цитраля.** В колбу, снабженную механической мешалкой, наливают 500 мл воды, вносят 160 г сульфита натрия и 55 г бикарбоната натрия. Все это перемешивают до полного растворения. В раствор вводят 90 г окисленного кориандрового масла и перемешивают 7 ч.

Смесь сливают в делительную воронку и оставляют на ночь для отстаивания. Водный слой промывают несколько раз небольшими порциями толуола для удаления масла, не прореагировавшего с сульфитом натрия. Затем этот

слой переливают в колбу с мешалкой и, добавив 150 мл 10%-ного раствора едкого натра, перемешивают 30 мин. Сульфитное соединение разлагается, и цитраль отделяется в виде маслообразного слоя. За 2 ч раствор полностью отстаивается (примечание 2). Цитраль отделяют от водного слоя и перегоняют в вакууме. Собирают фракцию, выкипающую в пределах 110—112° при 12 мм рт. ст.

Выход 20—25 г.

Полученный цитраль — почти бесцветная жидкость с приятным лимонным запахом. Чтобы получить химически чистый препарат, сульфитную обработку повторяют.

Семикарбазон цитраля получают обычным способом (см. стр. 84). Он представляет собой белые кристаллы; кристаллизуется из спирта; т. пл. 164°.

#### Примечания.

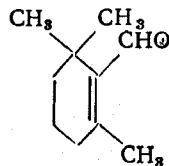
1. Для получения 300 мл кислоты необходимой концентрации (46%-ной) растворяют 78 мл концентрированной серной кислоты в 222 мл воды.

2. Если при щелочном разложении образовалась эмульсия, то разрушают ее насыщенным раствором поваренной соли, к которому добавлено 2—3 мл 10%-ного раствора уксусной кислоты.

#### β-Циклоцитраль\*

$C_{10}H_{16}O$

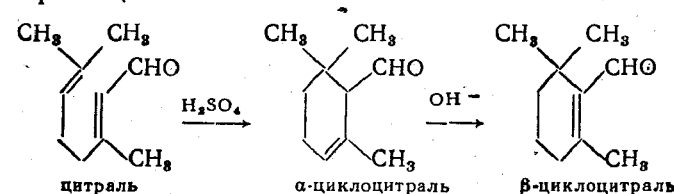
Мол. в. 152,24



β-Циклоцитраль получают из цитраля циклизацией под действием кислых реагентов. Такая реакция, очевидно, протекает в растительных клетках и является простейшей моделью при изучении механизма биосинтеза различных изопреноидных соединений. Анализ литературного материала по циклизации терпенов показывает, что первоначальным продуктом реакции является α-изомер, который далее изомеризуется в более устойчивый β-изомер. В данном случае в качестве циклизующего агента использована

\* Пропись составлена В. А. Смитом и А. В. Семеновским на основе литературных данных.

серная кислота, а изомеризация проводится спиртовым раствором щелочи.



#### Реактивы

Цитраль, г . . . . .	20
Анилин, г . . . . .	12,5
Эфир сухой, мл . . . . .	50
Серная кислота концентрированная, мл . . . . .	130
Спирт этиловый (80%-ный), мл . . . . .	37
Едкое кали, г : . . . . .	3,3

Раствор свежеперегнанного цитраля (т. кип. 93—95° при 6 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,4875) в 20 мл сухого эфира смешивают с анилином (см. примечание), растворенном в 14 мл эфира, и оставляют стоять при комнатной температуре. Постепенно начинает отделяться вода, которую на следующий день сливают. Эфирный раствор образовавшегося основания Шиффа постепенно прибавляют к смеси, состоящей из 130 мл концентрированной серной кислоты и 13 г толченого льда, охлажденной до —15° твердой углекислотой с ацетоном. Во время прибавления эфирного раствора и затем еще в течение 1 ч смесь интенсивно перемешивают и поддерживают температуру от —15 до —18°.

Образовавшуюся вязкую реакционную массу красного цвета выливают в стакан с 300 г толченого льда и затем все переносят в колбу для перегонки с водяным паром. Все летучие компоненты (эфир, циклоцитраль, побочные продукты) отгоняют, на что расходуется около 400 г пара.

Дистиллят экстрагируют эфиром, эфирный раствор сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Выход первой фракции с температурой кипения 62—80° при 14 мм рт. ст. 2,2 г (в основном *n*-цимол). Выход второй фракции с температурой кипения 82—90° при 8 мм рт. ст. 10 г;  $n_D^{20}$  1,4904.

Остаток составляет 1 г.

Вторую фракцию, представляющую собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -циклоцитрала, для окончательной изомеризации помещают в раствор щелочи в 80%-ном спирте (13 г едкого кали, 34 мл спирта-ректификата и 7 мл воды). Эту операцию нужно проводить медленно, при перемешивании в токе азота при  $-5^\circ$ . Затем колбу со смесью закрывают пробкой и оставляют в холодильнике на сутки, после чего смесь три раза экстрагируют эфиром. После сушки и отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход первой фракции с температурой кипения  $70-88^\circ$  при 10 мм рт. ст. 1 г;  $n_D^{20}$  1,4865 (смесь). Выход второй фракции с температурой кипения  $91-95^\circ$  при 10 мм рт. ст. 7,3 г;  $n_D^{20}$  1,4940.

Рефрактометрический анализ фракций:  $n_D^{25}$  чистого  $\alpha$ -циклоцитрала 1,4691,  $n_D^{25}$  чистого  $\beta$ -циклоцитрала 1,4945.

Температура плавления семикарбазона  $\beta$ -циклоцитрала  $159-160^\circ$ .

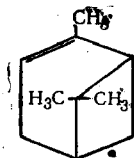
#### Примечание.

Цитраль с анилином образует основание Шиффа, которое под действием кислоты разлагается на исходные вещества. При этом циклизация проходит с меньшим количеством побочных продуктов.

### $\alpha$ -Пинен из скипидара

$C_{10}H_{16}$

Мол. в. 136,24



$\alpha$ -Пинен — составная часть многих эфирных масел и скипидара. Это один из наиболее распространенных в природе терпенов. Встречается он в левой и правой формах, а также в виде рацемата. Используется пинен в лакокрасочной промышленности. Служит исходным веществом для получения камфоры.

#### Сырье и реактивы

Скипидар, г	50
Анилин, г	10
Изоамиленитрит, г	5
Уксусная кислота, соляная кислота (33%-ная)	

Скипидар высушивают над сульфатом натрия и перегоняют при атмосферном давлении из колбы Вюрца. Фракцию, кипящую в пределах  $150-160^\circ$ , собирают и используют в дальнейшей работе (примечание 1).

**Очистка пинена.** В стакане, погруженном в охлаждающую смесь ( $-10^\circ$ ), смешивают 5 г пиненовой фракции, 5 г уксусной кислоты и 5 г изоамиленитрита. Прибавляют по каплям 1,5 мл 37%-ной соляной кислоты. Нитрозохлорид пинена при этом выпадает в осадок (примечание 2). Его отсасывают и перекристаллизовывают из спирта.

Температура плавления неактивного нитрозохлорида пинена  $113-114^\circ$ . Левовращающий нитрозохлорид плавится при  $81^\circ$ .

Кристаллы смешивают с двойным по массе количеством анилина, выдерживают 15—20 мин и нагревают на водяной бане (примечание 3). Затем смесь переносят в делительную воронку, добавляют 20 мл эфира и встряхивают. Нижний слой сливают, а эфирный промывают разбавленной серной кислотой и водой. Промытый раствор сушат сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток переносят в ворончатую колбочку и перегоняют в вакууме водоструйного насоса. Определяют показатель преломления и удельное вращение полученного пинена. Для чистого  $\alpha$ -пинена  $n_D^{20}$  1,4664;  $[\alpha]_D^{20} +53,7$ .

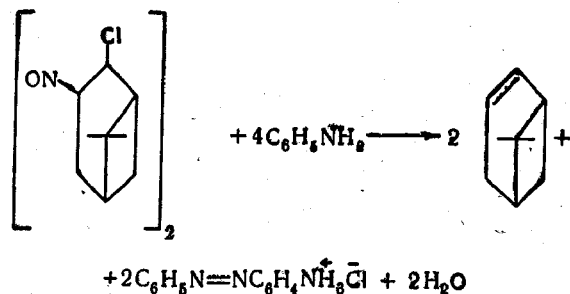
**Получение  $\alpha$ -пинена.** В колбочку ректификационной колонки помещают 20 г пиненовой фракции, устанавливают в приборе постоянное разрежение водоструйным насосом и включают обогрев. Перегонку ведут с такой интенсивностью, чтобы колонка захлебывалась (см. стр. 41) и отбирают фракции, меняя приемник каждый раз после повышения температуры на  $0,5^\circ$ . Определяют показатель преломления полученных фракций. Фракции с показателем преломления, близким к 1,4664, считают  $\alpha$ -пиненом; т. кип.  $154-156^\circ$ .

#### Примечания.

1. Выход пиненовой фракции колеблется в зависимости от сорта скипидара. Средний выход около 75%.

2. При взаимодействии изоамиленитрита с пиненом, представляющим обычно смесь рацемического и левого пинена, в первую очередь выпадает труднорастворимый неактивный нитрозохлорид; при более сильном охлаждении выделяется L-нитрозохлорид пинена.

3. Разложение нитрозохлорида анилином проходит по схеме:



Разделение компонентов скипидара методом газожидкостной хроматографии \*. Скипидары — сложные смеси, почти полностью состоящие из различных монотерпенов ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ ). Они перегоняются в узком температурном интервале и поэтому разделение их обычными методами оказывается весьма трудным. Метод газожидкостной хроматографии в данном случае позволяет быстро и точно выявить все компоненты смеси и оценить их количественное соотношение. Для анализа достаточно 0,1—0,2 г исследуемого образца.

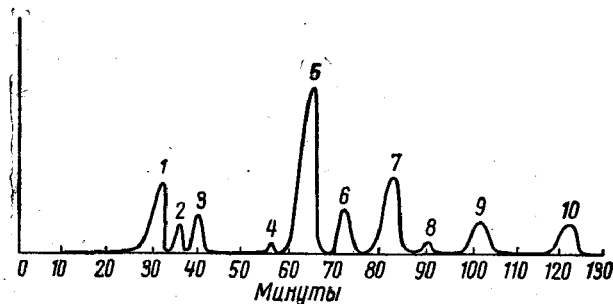


Рис. 36. Кривая разделения компонентов газожидкостной хроматографией

Анализ проводят на газожидкостном хроматографе (примечание 1) с колонкой длиной 3—5 м, заполненной трикрезилфосфатом (неподвижная фаза), адсорбированном на целите или стерхамоле (носитель) зернением 60—80 меш.

\* В этой работе сборка и наладка хроматографа не предусматриваются.

Соотношение трикрезилфосфата и носителя 1 : 5 (примечание 2). Скорость потока газовой смеси 100 мл/мин.

В зависимости от вида растений, места и времени сбора сырья, метода извлечения скипидара состав его изменяется. Ниже приводятся данные по разделению одного из образцов скипидара (таблица и рис. 36). Компоненты, входящие в его состав, перечисляются в порядке возрастания относительно удерживаемых объемов на трикрезилфосфате, в сравнении с циклогексанолом.

Номер пика на рис. 36	Монотерпены	Относительно удерживаемые объемы (циклогексанол)	Выход, %
1	α-Пинен . . . . .	0,29	13,2
2	Неидентифицированное вещество . . . . .	—	2,5
3	Камфен . . . . .	0,36	4,6
4	β-Пинен . . . . .	0,51	0,2
—	Мирицен . . . . .	0,52	—
5	Δ-3-Карен . . . . .	0,57	32,1
6	Неидентифицированное вещество . . . . .	—	5,7
7	Лимонен . . . . .	0,72	17,5
8	Оцимен . . . . .	0,84	0,3
—	Терпинен . . . . .	0,94	—
—	Фелландрен . . . . .	0,96	—
9	n-Цимол . . . . .	0,99	12,5
10	Терпинолен . . . . .	1,13	11,0

В прибор, подготовленный для хроматографирования, вносят 0,1—0,2 мг анализируемого скипидара и полученную кривую сопоставляют с кривой, приведенной на рис. 36.

#### Примечания.

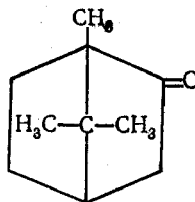
1. Анализ можно проводить на любом хроматографе при температуре термостата не ниже 100°. (Из отечественных приборов пригодны хроматографы марок ХЛ-3, УХ-1, «Цвет».) Особенно эффективным является капиллярный хроматограф.

2. Набивка для колонки готовится следующим образом. Расчитанное количество трикрезилфосфата растворяют в эфире, не содержащем перекисей (см. стр. 280), добавляют целит и растворитель постепенно упаривают досуха при хорошем перемешивании. После этого целит с нанесенной на него неподвижной фазой засыпают в колонку.

# Камфора

$C_{10}H_{16}O$

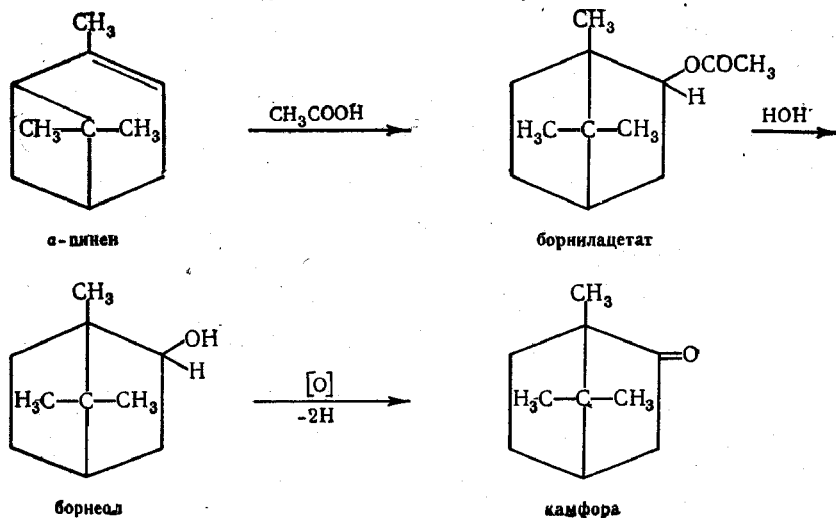
Мол. в. 152,24



Натуральная, или *D*-камфора, добывается перегонкой с водяным паром древесины камфорного лавра (*Laurus camphora*), растущего в Японии и Китае. Применяется как пластификатор в производстве целлулоида и медицине как сердечное средство.

Синтетическую (недействительную) камфору получают на основе пинена. По способу акад. В. Е. Тищенко каталитически изомеризуют пинен в камфан, присоединяют к нему уксусную кислоту и получают борнилацетат, который омыляют во вторичный спирт борнеол. Борнеол дегидратируют (или окисляют) в *DL*-камфору.

Некоторое количество *L*-камфоры в СССР получают омылением уксуснокислого эфира *L*-борнеола, выделяемого из сибирского пихтового масла. Лабораторный синтез *DL*-камфоры из  $\alpha$ -пинена осуществляют по схеме



## Реактивы

$\alpha$ -Пинен (фракция с температурой кипения 156—161°), г	100
Уксусная кислота (свежеперегнанная, концентрированная), г	45
Уксусный ангидрид, г	10
Борный ангидрид $B_2O_3$ , г	5
Хромат натрия, г	10
Серная кислота, бензол	

**Получение борнеола.** В 1-л трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружают 100 г  $\alpha$ -пинена (примечание 1), 45 г концентрированной уксусной кислоты, 10 г уксусного ангидрида, 5 г растертого борного ангидрида (примечание 2) и при энергичном перемешивании смесь нагревают на воронке Бабо до 100°. После этого нагревание прекращают, а температура за счет саморазогревания повышается до 120°. Вначале мутная, беловато-серая смесь примерно через 1 ч становится прозрачной желтой жидкостью, так как борный ангидрид постепенно переходит в раствор. Затем, регулируя пламя горелки, поддерживают реакционную смесь в состоянии слабого кипения около 130° еще в течение 6 ч. За это время реакцию ацетилирования можно считать законченной. Смесь охлаждают, переносят ее из колбы в делительную воронку и несколько раз промывают 2—3 объемами воды. Сушат над хлористым кальцием и отгоняют неизменный  $\alpha$ -пинен от борнилацетата в вакууме.

Для омыления ко всему остатку борнилацетата добавляют 100 мл 20%-ного раствора едкого натра и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 8—10 ч. Затем отгоняют образовавшийся борнеол с водяным паром. После кристаллизации из спирта получают кристаллы с температурой плавления 206—209°.

Выход около 25 г.

**Окисление борнеола в камфору.** В 10 мл воды растворяют 10 г хромата натрия, прибавляют 12,5 г концентрированной серной кислоты и разбавляют смесь 140 мл воды. Эту окислительную смесь вместе с 10 г растертого в порошок борнеола помещают в широкогорлую круглодонную колбу на 250 мл и при механическом перемешивании добавляют 0,5 мл бензола. Добавки бензола повторяют каждые 30 мин пока через 2,5 ч энергичного перемешивания его не будет внесено 3 мл. Через последующие 30 мин,

когда реакция окисления почти закончится, прибавляют сразу 10 мл бензола и размешивают еще 30 мин. Затем бензольный раствор камфоры отделяют. Его промывают последовательно водой и 5%-ным раствором едкого натра, после чего растворитель отгоняют (примечание 3). Полученную сырую камфору очищают перегонкой с водяным паром, используя холодильник с возможно широкой трубкой, чтобы избежать закупорки. Очищенный таким образом продукт сушат на пористой тарелке или пластинке.

Выход около 9 г.

Бесцветная кристаллическая масса с сильным своеобразным (камфарным) запахом и жгучим вкусом. Т. пл. 178°.

Вследствие большой летучести камфору хранят в склянке с шлифованной пробкой.

#### Примечания.

1.  $\alpha$ -Пинен должен быть тщательно отфракционирован, если его выделяют из скипидара, имеющегося в продаже.

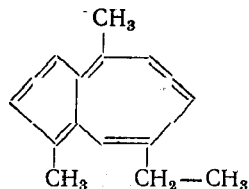
2. Борный ангидрид можно легко приготовить следующим образом. В кастрюльку, обернутую листовым асбестом, помещают кристаллическую борную кислоту и расплавляют ее на открытом пламени горелки. Получается почти коричневого цвета плав, который вспучивается выделяющимися парами воды. Когда выделение паров воды прекратится, плав охлаждают и растирают в ступке в порошок.

3. Бензол служит для поглощения теплоты реакции, что позволяет избежать местных перегревов в реакционной смеси. Не следует вводить в реакцию большего объема бензола, так как в этих условиях реакция идет с образованием других продуктов окисления (камфеновой кислоты и др.).

### Хамазулен из горькой полыни

$C_{14}H_{18}$

Мол. в. 184,28



Хамазулен (1,4-диметил-7-этилазулен) — представитель группы бициклических углеводородов азуленов, содержащихся в некоторых эфирных маслах (римской ромашки, эвкалипта, полыни и др.). Азулены — густо окрашенные в синий или фиолетовый цвет соединения, образующиеся при дегидрировании и дегидратации соответ-

ствующих сесквитерпеновых спиртов, кислот и лактонов. Многие из них, в том числе хамазулен, получены синтетически. Последний рекомендуется как антибиотический (бактерицидный) препарат для лечения обычных и лучевых ожогов.

#### Сырье и реактивы

Сухие листья горькой полыни, г . . . . .	200
Едкое кали (10%-ный спиртовой раствор), мл	50
Концентрированная соляная кислота, мл . .	30
Серная кислота, петролейный эфир, диэтиловый эфир	

Сухие измельченные листья полыни (*Artemisia absinthium*) экстрагируют спиртом в аппарате Сокслета (см. примечание). К экстракту, еще содержащему растворитель, приливают 50 мл 10%-ного спиртового раствора едкого кали, колбочку присоединяют к обратному холодильнику и нагревают 10 ч на водяной бане. Азуленоген превращается в азулен.

Охлажденный щелочной раствор осторожно обрабатывают разбавленной серной кислотой до кислой реакции по конго и перегоняют хамазулен с водяным паром. Перегонку ведут до появления бесцветных погоньев (хамазулен окрашен в синий цвет). Дистиллят переносят в делительную воронку, и продукт несколько раз извлекают петролейным эфиром. Объединенные вытяжки обрабатывают трижды концентрированной соляной кислотой порциями по 10 мл. Кислый экстракт разбавляют 300 мл воды. Хамазулен снова извлекают эфиром. Раствор сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют на водяной бане; в остатке будет сырой хамазулен. Для окончательной очистки его перегоняют в вакууме из маленькой колбы Кляйзена или ворончатковой колбочки, собирая фракцию 145—150° при 10 мм рт. ст.

Выход около 0,2 г.

Аддукт с тринитробензолом. Равные количества симметричного тринитробензола и хамазулена растворяют при нагревании в десятикратном количестве спирта. Аддукт выкристаллизовывается при охлаждении. Т. пл. 131—132°.

#### Примечание.

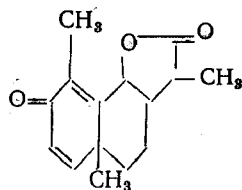
Горькая полынь растет на обочинах проселочных дорог, на пустующих землях. Можно пользоваться также имеющимся в аптеках готовым полынным экстрактом.



## Сантонин из цитварной полыни

$C_{15}H_{18}O_3$

Мол. в. 246,31



Сантонин — составная часть и активное начало соцветий цитварной полыни (*Artemisia cina*), которые неправильно называют цитварным семенем. Он относится к кислородным производным сесквитерпенов. Являясь лактоном сантониновой кислоты, растворяется в едких и углекислых щелочах; при подкислении этих растворов минеральными кислотами вновь выделяется сантонин. Применяется в медицине и ветеринарии (глистогонное средство). В СССР сантонин вырабатывается из дикорастущей полыни на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе. В настоящее время осуществлен синтез сантонина.

### Сырье и реактивы

Цитварное семя, г . . . . .	100
Гашеная известь, г . . . . .	20
Хлороформ, мл . . . . .	180
Активированный уголь, спирт (70%-ный), соляная кислота, раствор хлорного железа, спиртовой раствор едкого кали	

Цитварное семя (см. примечание) и гашеную известь тщательно растирают в ступке. Смесь переносят в широкогорлую коническую колбу емкостью 1 л, заливают 0,5 л горячей воды и кипятят 30 мин. Горячую массу фильтруют на воронке Бюхнера через фильтр из двойного слоя марли. Остаток три раза промывают горячей водой.

Фильтрат и промывные воды еще теплыми переносят в делительную воронку, нейтрализуют по лакмусу соляной кислотой (плотность 1,12) и обрабатывают последовательно 80, 60 и 40 мл хлороформа. Хлороформные вытяжки объединяют и промывают небольшим количеством холодной воды, а затем взбалтывают с активированным углем. Раствор фильтруют. Хлороформ полностью отгоняют на водяной бане. Остаток переносят в колбу,

снабженную обратным холодильником, и растворяют при кипячении в 30 мл 70%-ного спирта. Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр или тампончик ваты и ставят на кристаллизацию в холодильник.

Выпавшие кристаллы сантонина отсасывают, а маточник упаривают до половины объема. При охлаждении упаренного маточника получают дополнительное количество продукта.

Выход около 2 г. Сантонин кристаллизуется в виде бесцветных блестящих табличек; т. пл. 169—170°;  $[\alpha]_D^{20}$  —117,6° (в спирте). Плохо растворим в холодной воде, значительно лучше — в горячей. Растворим в спирте, хлороформе.

**Качественные реакции.** 1. Подщелачивание спиртового раствора сантонина спиртовым раствором едкого кали вызывает карминово-красное окрашивание.

2. Нагретый до 100° раствор сантонина в 50%-ной серной кислоте окрашивается каплей раствора хлорного железа в кроваво-красный цвет.

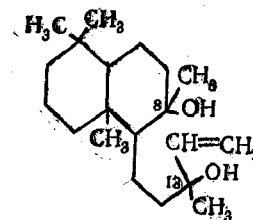
### Примечание.

Цитварное семя продается в аптеках.

## Склареол из шалфея

$C_{20}H_{36}O_2$

Мол. в. 308,51



Склареол (8,13-диокси-Δ¹⁴-лабдан) — главная составная часть эфирного масла мускатного шалфея (*Salvia sclarea*), получаемого методом экстракции. Однако большая часть мускатного шалфея перерабатывается перегонкой с водяным паром. В этом случае склареол остается в отходах, которые накапливаются на эфиромасличных заводах и являются доступным сырьем для его выделения.

Склареол может быть использован как исходный материал для получения фиксатора — заменителя серой амбры, а также для других синтезов.

## Сырье и реактивы

Мускатный шалфей, г . . . . .	200
Петролейный эфир, л . . . . .	1
Спирт, мл . . . . .	420
Ацетон, мл . . . . .	80

Сухой шалфей (примечание 1) грубо измельчают, помещают в коническую колбу, заливают петролейным эфиром и оставляют стоять 10—12 ч. Затем экстракт сливают через слой марли, а в колбу заливают новую порцию петролейного эфира. После трехкратного настаивания объединенный фильтрат отгоняют на водяной бане. Выход сухого остатка 7—10 г.

Для отделения воскообразных примесей экстракт растворяют при нагревании в 100 мл спирта, раствор охлаждают и выдерживают 5 ч в холодильнике при температуре не выше 0°. Выпавший осадок воска отфильтровывают или центрифугируют. Из фильтрата полностью отгоняют спирт и остаток перекристаллизовывают из ацетона до тех пор, пока не будет достигнута температура плавления 100° и не исчезнет запах вещества. При необходимости для осветления применяют активированный уголь.

Для этого требуется провести четыре-пять кристаллизаций, используя в каждом случае по 10—15 мл ацетона. Выход склареола 2—3 г (примечание 2). Для получения чистого препарата проводят возгонку в вакууме и еще раз одну кристаллизацию из ацетона.

Т. пл. 102—103°;  $[\alpha]_D^{20}$  —14° (в пиридине).

Склареол — белый кристаллический порошок без запаха и вкуса, не растворим в воде, растворим во многих органических растворителях. Представляет собой смесь эпимеров по тринадцатому углеродному атому, которая может быть разделена дробной кристаллизацией из метанола. Однако для получения многих производных в этом нет необходимости.

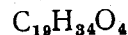
**Реакция на третичный гидроксил.** Для идентификации около 0,1 г склареола, предварительно тщательно просушенного в вакуум-эксикаторе, смешивают с равным количеством прокаленного сульфата меди и запаивают в маленькую стеклянную трубочку. После этого ампулу помещают в сушильный шкаф и выдерживают 1 ч при 100°. Посинение смеси указывает на наличие третичного гидроксила.

## Примечания.

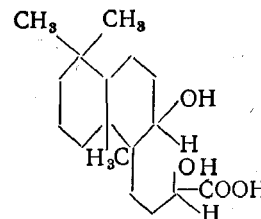
1. **Материал** для работы можно достать на любом из эфиромасличных заводов юга Украины и Молдавии. Лучше брать цветочные чашечки, содержащие особенно много склареола (до 3%). Можно использовать также готовый шалфейный экстракт (конкрет) парфюмерных фабрик.

2. Из маточных растворов удается получить еще некоторое количество склареола. Для этого нужно отогнать эфирное масло с водяным паром, а затвердевший остаток повторно перекристаллизовать из ацетона.

## Склареоловая кислота



Мол. в. 326,48



Склареоловая кислота легко получается при окислении дитерпенового спирта склареола, который выделяют из отходов производства шалфейного эфирного масла.

## Реактивы

Склареол, г . . . . .	10
Ацетон, мл . . . . .	280
Перманганат калия, г . . . . .	18
Эфир, мл . . . . .	60
Петролейный эфир, мл . . . . .	30

В колбе на 500 мл, снабженной мешалкой, растворяют 10 г склареола в 120 мл ацетона и 40 мл воды. К охлажденному раствору добавляют по каплям раствор, содержащий 18 г перманганата калия в 160 мл ацетона и 60 мл воды. Окислитель подают так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 12°. После добавления всего перманганата калия, на что требуется 3—4 ч, смесь перемешивают еще 30 мин при той же температуре. Затем отфильтровывают образовавшуюся двуокись марганца и осадок на фильтре промывают 10%-ным раствором соды. К ацетоновому раствору добавляют 15 мл такого же раствора соды и отгоняют ацетон на водяной бане.

Остаток объединяют с содовым раствором, которым промывали двуокись марганца, все переносят в делительную воронку и встряхивают с 20 мл эфира. После отделения верхнего слоя (см. примечание) добавляют новую порцию эфира и осторожно по каплям (вспенивание!) приливают 20%-ную серную кислоту до кислой реакции по конго. Выпадающая в осадок склареоловая кислота растворяется в эфире. После повторного извлечения эфирный раствор сушат над прокаленным сульфатом натрия и отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из петroleйного эфира. Выход 6—7 г. Т. пл. 153—154°.  $[\alpha]_D^{20}$ —1,3 (в смеси хлороформ : метанол — 5 : 2).

**Примечание.**

Из содового раствора эфиром извлекают побочные продукты реакции нейтрального характера. Натриевая соль склареоловой кислоты остается при этом в водном растворе.



Лактон, образующийся при окислении склареола хромовым ангидридом, является аналогом амбреинолида — компонента амбры.

Амбру обнаруживают в желудке кашалотов и используют в парфюмерии в качестве ценнейшего фиксатора запаха. Скларолактон имеет слабый запах амбры. С лучшим выходом лактон получается при двухстадийном окислении склареола перманганатом калия \*.

**Реактивы**

Склареол, г . . . . .	20
Метанол, мл . . . . .	150
Перманганат калия, г . . . . .	63
Гексан, мл . . . . .	200
Уксусная кислота, мл . . . . .	152
Едкое кали, г . . . . .	11
Серная кислота, сернистый ангидрид (из баллона)	

\* Патент США 3050532 (РЖХим, 1964, 6, Р464, П.).

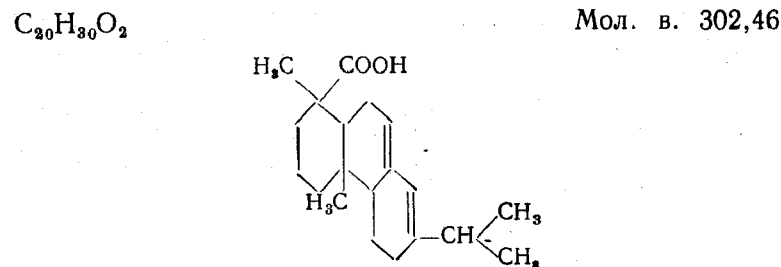
К суспензии 20 г склареола в 140 мл воды при механическом перемешивании за 3 ч прибавляют по частям 38 г перманганата. Температуру реакционной смеси поддерживают в пределах 30—35°. После обесцвечивания раствора к частично окисленному склареолу приливают 140 мл ледяной уксусной кислоты и раствор перманганата калия в 12 мл уксусной кислоты. Вторую стадию реакции проводят в течение 2 ч при 8—10°, а затем смесь выдерживают 15 ч при комнатной температуре. После повторного кратковременного перемешивания подкисляют всю массу до pH 2. Для этого доливают 100 мл воды и 100 мл 7 н.  $H_2SO_4$ . Реакционную массу насыщают сернистым газом при температуре, не превышающей 15°, до обесцвечивания. Оставшийся остаток отфильтровывают, промывают и кипятят 2 ч в растворе, содержащем 11 г едкого кали в 150 мл 90%-ного метанола (примечание 1).

После охлаждения все содержимое колбы переносят в делительную воронку и взбалтывают с гексаном для отделения нейтральных примесей (примечание 2). Нижний слой подкисляют 7 н.  $H_2SO_4$  до pH 2, выпавший осадок оксикислоты отделяют и нагревают при 135—140° в течение 1 ч для лактонизации. Полученный продукт перекристаллизовывают из гексана. Т. пл. 123—124°. Выход около 10 г.

**Примечания.**

1. Образующиеся при реакции лактон и ацетат оксикислоты обработкой щелочью омыляются, а оксикислота в виде соли переходит в водный раствор.
2. Гексан можно заменить петroleйным эфиром (температура кипения до 70°).

**Абиетиновая кислота из канифоли**



Абиетиновая кислота — наиболее доступное и стойкое соединение из группы смоляных кислот, содержащихся в канифоли. Образуется при кислотной изомеризации левопимаровой, пимаровой и других смоляных кислот. Эфиры абиетиновой кислоты применяются в лакокрасочной промышленности.

#### Сырье и реактивы

Канифоль, г . . . . .	25
Этиловый спирт, мл . . . . .	100
Эфир, мл . . . . .	100
Петролейный эфир, мл . . . . .	100
Борная кислота	

В двугорлую круглодонную колбу на 250 мл, снабженную обратным холодильником и газоподводящей трубкой, помещают 25 г канифоли, 75 мл этилового спирта и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят 2 ч, пропуская через нее умеренный ток углекислого газа (примечание 1). Затем обратный холодильник заменяют на прямой и водяным паром отгоняют спирт и соляную кислоту. Остаток растворяют в 100 мл эфира, верхний слой отделяют, дважды промывают водой и сушат над прокаленным сульфатом натрия. К изомеризованной канифоли в эфирном растворе, после отделения от сульфата натрия, постепенно приливают 8 мл диэтиламина. Раствор помещают в холодильник; при этом начинают выпадать кристаллы соли диэтиламина и абиетиновой кислоты (примечание 2). Кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера и три раза перекристаллизовывают из петролейного эфира. Т. пл. 110—113°;  $[\alpha]_D^{20}$  — 50 (из спирта).

Соль взбалтывают в таком количестве воды, чтобы раствор стал прозрачным, и добавляют насыщенный водный раствор борной кислоты до полного осаждения. Абиетиновая кислота выпадает в виде мелкодисперсного осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного спирта (примечание 3). Т. пл. 170—172°.  $[\alpha]_D^{20}$  — 102 (из спирта).

Выход от 5 до 10 г в зависимости от качества канифоли.

**Получение метилабиетата.** В 10 мл сухого эфира растворяют 1,5 г абиетиновой кислоты и смешивают с 50 мл эфирного раствора диазометана, полученного из 4 г нитрозометилмочевины. Смесь оставляют стоять на сутки при комнатной температуре. Затем избыток диазометана разлагают минимальным количеством уксусной кислоты. Растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Метиловый эфир абиетиновой кислоты — вязкая жидкость с температурой кипения 168—170° при 0,5 мм рт. ст.  $n_D^{20}$  1,5344.

#### Примечания.

1. Среда, лишенная кислорода воздуха, предотвращает окисление смоляных кислот.

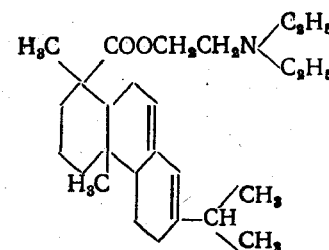
2. Компоненты нейтрального характера, содержащиеся в канифоли, остаются в эфирном растворе. После отгонки эфира их отбрасывают.

3. Абиетиновую кислоту растворяют в минимальном количестве спирта и добавляют по каплям воду до помутнения раствора. При охлаждении нагретого раствора выпадают кристаллы.

#### N-Диэтиламиноэтилабиетат

$C_{26}H_{43}NO_2$

Мол. в. 401,64



Среди многочисленных соединений, получаемых синтезом из абиетиновой кислоты, значительный интерес представляют эфиры замещенного этаноламина. Они рассматриваются как аналоги и заменители алкалоидов африканских растений из рода *Erytrophleum*, отличающихся высокой физиологической активностью, способных тонизировать и нормализовать сердечную деятельность подобно стероидным гликозидам.

# Реактивы

Абиетиновая кислота, г . . . . .	5
Диэтиламиноэтанол, г . . . . .	10
Дихлорэтан, мл . . . . .	20
Тионилхлорид, мл . . . . .	15
Активированный уголь, г . . . . .	1
Толуол, мл . . . . .	30
Металлический натрий, г . . . . .	0,5
Эфир	

**Получение N-диэтиламиноэтилхлорида.** В 20 мл сухого дихлорэтана растворяют 10 г диэтиламиноэтанола и по каплям добавляют при охлаждении 14 г тионилхлорида. При этом выпадают бесцветные кристаллы, которые тотчас же растворяются в дихлорэтаноле. Реакционную смесь нагревают в течение часа в колбе с обратным холодильником, затем присоединяют прямой холодильник и растворитель полностью отгоняют. Полученный хлоргидрат N-диэтиламиноэтилхлорида растворяют в минимальном количестве воды, добавляют 1 г активированного угля и, взбалтывая, вносят по каплям 40%-ный раствор щелочи до появления второго слоя. После отстаивания жидкую часть сливают в делительную воронку, добавляют 15 мл толуола и отделяют верхний слой.

После просушивания сульфатом натрия толуольный раствор используют для второй стадии реакции.

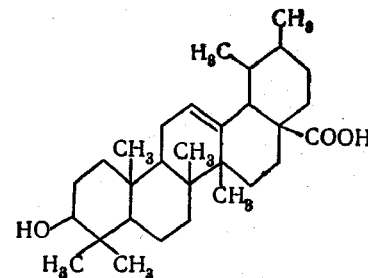
**Получение сложного эфира и хлоргидрата.** В минимальном количестве абсолютного метанола растворяют 5 г абиетиновой кислоты и смешивают с раствором алкоголята, полученного при взаимодействии 0,4 г металлического натрия с 40 мл метанола. После непродолжительного взбалтывания метанол отгоняют, а к остатку добавляют сухой толуол до полного растворения и затем раствор диэтиламиноэтилхлорида. Смесь нагревают в колбе, снабженной обратным холодильником, в течение 20 мин. Охлажденный раствор отфильтровывают от образовавшегося осадка поваренной соли, а из фильтрата отгоняют толуол под вакуумом. Остаток растворяют в абсолютном эфире и осторожно приливают эфирный раствор хлористого водорода до полноты осаждения осадка. Белый осадок хлоргидрата перекристаллизовывают из этилацетата. Выход около 4 г. Т. пл. 160—162°. Образование хлоргидрата диэтиламиноэтилабиетата можно проверить пробой с реактивом Драгендорфа (см. стр. 172). Для этого каплю

растворенного вещества наносят на бумагу и опрыскивают реактивом — реакция положительная. Диэтиламиноэтилхлорид не дает этой реакции.

## Урсоловая кислота из лаванды

$C_{30}H_{48}O_2$

Мол. в. 456,71



Урсоловая кислота — одно из распространенных соединений ряда пентациклических тритерпенов. Она встречается в свободном состоянии или в виде гликозидов более чем в 40 видах растений. В больших количествах (4—5%) урсоловая кислота накапливается в чашечках лаванды и листьях мяты.

## Сырье и реактивы

Чашечки соцветий лаванды, г . . . . .	50
Метиловый спирт, мл . . . . .	350
Эфир, мл . . . . .	500
Толуол, мл . . . . .	40
Оксид алюминия, пиридин, насыщенный раствор хлористой сурьмы в хлороформе, уксусная кислота, бензол	

Воздушно-сухие и грубоизмельченные чашечки лаванды (примечание 1) загружают в аппарат Сокслета и 2 ч экстрагируют петролейным эфиром для удаления примесей. Патрон с растительным материалом высушивают на воздухе, снова загружают в аппарат Сокслета и экстрагируют метиловым спиртом. Метанольный экстракт охлаждают, выпавшую сырую урсоловую кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера.

Спирт из фильтрата полностью отгоняют на водяной бане, остаток объединяют с осадком на фильтре и высу-

шивают на воздухе. Для очистки урсоловую кислоту многократно обрабатывают эфиром, каждый раз декантируя раствор в колонку с 50 г активированного угля (примечание 2). Уголь осветляет раствор. Колонку промывают эфиром до тех пор, пока пробы элюата не будут оставлять на часовом стекле заметного количества вещества.

Эфир из осветленного раствора отгоняют на водяной бане полностью. Остаток дважды перекристаллизовывают из смеси метиловый спирт — толуол (3 : 2).

Выход 2 г; т. пл. 275—280°.

Индивидуальность препарата определяют хроматографически. На стеклянную пластинку размером 10×30 см насыпают дезактивированную на воздухе окись алюминия и разравнивают ее по всей длине пластинки пробиркой, на концы которой надеты колечки из резиновой трубки. Толщина слоя около 1 мм. В 2 см от края на слой окиси алюминия наносят каплю насыщенного раствора урсоловой кислоты в пиридине и для сравнения — вторую каплю раствора (на расстоянии 3 см, на линии старта).

Пластинку погружают в ванночку с 50 мл 1%-ного бензольного раствора уксусной кислоты так, чтобы растворитель лишь слегка соприкасался с нижним краем окиси алюминия — до линии старта (см. стр. 37). Ванночку покрывают стеклом.

Растворитель, впитываясь окисью алюминия, быстро продвигается вверх и за 35—40 мин достигает противоположного конца.

Хроматограмму в горизонтальном положении переносят на стол, и когда испарится растворитель, выдерживают ее 5 мин в сушильном шкафу при 100°. Опрыскивают хроматограмму (осторожно!) насыщенным раствором треххлористой сурьмы в хлороформе и снова помещают на 4—5 мин в сушильный шкаф. На хроматограмме появляется одно четко отграниченное пятно розового цвета ( $R_f$  0,35).

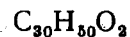
Неочищенная урсоловая кислота дает два пятна: одно на линии старта, другое с  $R_f$  0,35.

#### Примечания.

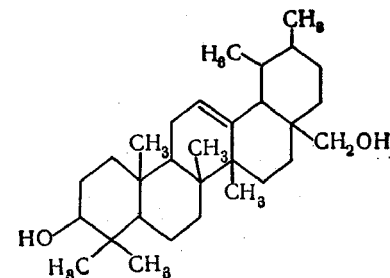
1. Можно употребить чашечки отработанной лаванды, которые накапливаются на эфиромасличных заводах.

2. Урсоловая кислота плохо растворяется в эфире, поэтому требуется много растворителя. Следует использовать эфир, отогнанный от элюата.

#### Уваол



Мол. в. 442,73



Уваол — тритерпеновый гликоль — относится к производным  $\alpha$ -амирина. В природе эта группа тритерпенов встречается реже производных  $\beta$ -амирина. Уваол был найден только в одном из видов боярышника — *Crataegus cuneata*. Его можно получить восстановлением метилового эфира урсоловой кислоты.

Уваол служит промежуточным продуктом в синтезах на основе урсоловой кислоты.

#### Реактивы

Урсоловая кислота, г	2
Эфир абсолютный, мл	130
Метанол, мл	20
Гептан, мл	40
Алюмогидрид лития, г	0,2
Диазометан (эфирный раствор)	

**Получение метилурсолата.** В колбочке на 200 мл с притертой пробкой растворяют 2 г урсоловой кислоты в 100 мл абсолютного эфира и добавляют раствор, содержащий 0,35 г диазометана в 15 мл эфира (примечание 1). Смесь в закрытой посуде оставляют на 20 ч при комнатной температуре, после чего избыток диазометана разлагают встряхиванием в течение 10 мин эфирного раствора с водой. Водный слой отделяют, а эфирный раствор сушат безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток дважды перекристаллизовывают из гептана. Температура плавления моногидрата метилурсолата ( $C_{31}H_{50}O_3 \cdot H_2O$ ) 110—111°.

Выход 1,9 г.

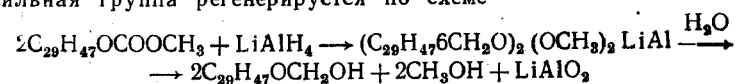
**Получение уваола.** В двугорлой круглодонной колбе на 100 мл, снабженной обратным холодильником и капельной воронкой, готовят суспензию 0,3 г алюмогидрида лития в 10 мл абсолютного эфира (примечание 2). К суспензии по каплям прибавляют раствор, содержащий 1 г метилурсолата в 25 мл абсолютного эфира, при периодическом перемешивании. После прибавления всего количества раствора метилурсолата реакционную смесь оставляют на 1 ч. Затем при охлаждении водопроводной водой к эфирному раствору прибавляют по каплям около 1 мл воды, а затем без охлаждения 10 мл 2%-ного раствора соляной кислоты. Эфирный слой отделяют, промывают водой, затем 2%-ным раствором соды, снова водой и сушат безводным сульфатом натрия. Эфир отгоняют полностью, а остаток кристаллизуют из метанола.

После повторной перекристаллизации из метанола температура плавления 222—224°. Выход 0,7 г.

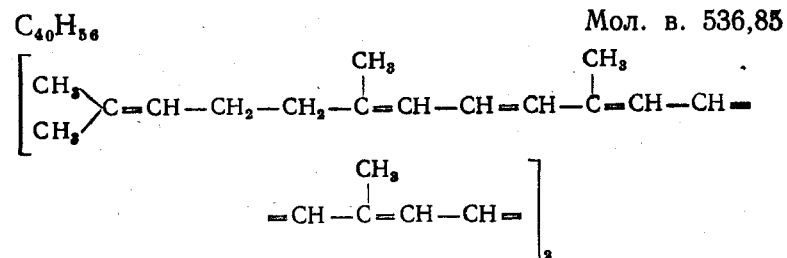
#### Примечания.

1. Раствор диазометана готовят из нитрозометилмочевины по методике, описанной в сборнике «Синтезы органических препаратов». Сб. 2, ИЛ, М., 1949, стр. 174.

2. Для реакции берут избыток алюмогидрида лития, так как часть его расходуется на образование комплекса по вторичному гидроксиду. Этот комплекс разлагается водой, и исходная гидроксильная группа регенерируется по схеме



#### Ликопин из томатной пасты



Ликопин — широкораспространенное в растениях вещество, обуславливающее красную окраску плодов и фруктов (кожица яблок, томаты). Представляет структурный изомер каротина, но не обладает витаминной активностью.

#### Сырье и реактивы

Томатная паста, кг	1
Метанол, л	2
Четыреххлористый углерод, л	1
Бензол, мл	30

Томатную пасту помещают в 3-л широкогорлую склянку и заливают 1300 мл метанола для обезвоживания. Склянку закрывают пробкой и смесь энергично перемешивают. Затем оставляют стоять 1—2 ч и снова встряхивают. Если проба на ощупь остается клейкой и, следовательно, трудно фильтруется, добавляют еще некоторое количество метанола. Суспензию отсасывают на воронке Бюхнера с бумажным или полотняным фильтром. Желтый фильтрат отбрасывают. Темно-красную «лепешку» переносят снова в склянку и осторожно перемешивают со смесью 650 мл метанола и такого же количества четыреххлористого углерода. В первый момент смешения периодически приоткрывают пробку для выравнивания давления. Затем устанавливают склянку на качалку и встряхивают в течение 20 мин. Суспензию фильтруют на воронке Бюхнера или центрифугируют. Фильтрат содержит два расслаивающихся растворителя, нижний слой окрашен в темно-красный цвет, верхний — в оранжевый. Окрашенный остаток разминают и повторно экстрагируют половинным количеством той же смеси растворителей. Конец экстракции определяют по окраске остатка, который при отжатии на фильтровальной бумаге должен быть желтоватым, но не красным. Объединенный экстракт переносят в большую делительную воронку, сливают нижний слой, а к верхнему, метанольному, добавляют воду, встряхивают и после отстаивания отделяют еще некоторое количество раствора четыреххлористого углерода. Затем тщательно отмывают нижний слой от метанола и других примесей. Для этого делительную воронку укрепляют на штативе над раковиной, внутрь воронки вставляют до дна стеклянную трубку, соединенную шлангом с водопроводным краном, и пропускают в течение 10 мин слабую струю воды. Промывные воды сливаются в раковину через верхнюю часть воронки.

Промытый раствор четыреххлористого углерода переносят в коническую колбу, высушивают над прокаленным сульфатом натрия и отгоняют большую часть растворителя на водяной бане при 60° под небольшим разрежением

(водоструйный насос). Сконцентрированный экстракт переносят в маленькую круглодонную колбочку, применяя для ополаскивания минимальное количество чистого четыреххлористого углерода. После этого экстракт упаривают в вакууме полностью. Остаток в виде темного масла разбавляют 5 мл бензола и снова выпаривают для полного удаления следов четыреххлористого углерода. При помощи 25 мл бензола технический ликопин переносят в коническую колбочку, нагревают ее на водяной бане и к кипящему раствору добавляют порциями из капельницы метанол, осторожно встряхивая каждый раз. Всего следует добавить около 15 мл метанола.

Кристаллы сырого ликопина выделяются тотчас же. Кристаллизацию начинают при комнатной температуре, а завершают уже в холодильнике. Кристаллы ликопина собирают на маленькой воронке со стеклянной пористой пластинкой. Для дальнейшей очистки от примесей на остаток на фильтре наливают 5—10 мл кипящего метанола (предварительно отключив вакуум), быстро перемешивают стеклянной палочкой и удаляют отсасыванием уже холодный метанол. Такую обработку повторяют несколько раз, причем промывную жидкость отбрасывают, несмотря на интенсивную окраску. Количество ликопина, теряющегося при этой операции, составляет 10%, но его нецелесообразно извлекать, так как промывная жидкость содержит каротин и другие примеси, мешающие кристаллизации.

Кристаллы ликопина помещают в тарированную центрифужную пробирку; остатки на фильтре смывают туда же горячим бензолом. Всего на перекристаллизацию требуется 25 мл бензола. В нагретый раствор вносят из капельницы горячий метанол до появления первых кристаллов. После выдерживания в холодильнике добавляют еще небольшое количество холодного метанола и быстро центрифугируют. Метанол декантируют и кристаллы дважды промывают небольшим количеством метанола. Чистое вещество под микроскопом представляет собой однородную массу красных призм и не включает неокрашенных примесей. Пробирку с ликопином помещают в вакуум-сушильный аппарат, выдерживают в нем несколько часов и взвешивают.

Выход зависит от качества томатной пасты и составляет около 250 мг. Т. пл. 169°. Такой препарат, по данным анализа, соответствует содержанию 98% ликопина. Даль-

нейшую очистку проводят хроматографией на колонке с гидроокисью кальция.

Колонку длиной 30 и диаметром 1 см заполняют свежеприготовленной гидроокисью кальция. Сырой ликопин растворяют в минимальном количестве бензола, разбавляют одним объемом петролейного эфира (т. кип. 60—70°) и раствор заливают в колонку. После того как раствор почти впитается, колонку наполняют смесью петролейного эфира с ацетоном и хроматографируют до четкого разграничения зон. Для этого требуется не менее 500 мл смешанного растворителя.

Адсорбент выталкивают из колонки, отдельно собирая среднюю, темноокрашенную зону в 1-л коническую колбу, и быстро заливают ацетоном. После размешивания в течение 3 мин вращательным движением отстоявшуюся суспензию сливают через стеклянный фильтр с отсасыванием. Остаток снова заливают ацетоном и повторяют извлечение до обесцвечивания растворителя и адсорбента. Ярко окрашенный ацетоновый раствор переносят в делительную воронку, добавляют 100 мл бензола и наполовину разбавляют водой. При расслаивании ликопин переходит в верхний слой; водноацетоновый раствор отбрасывают. Бензольный раствор промывают водой, переносят в коническую колбочку и сушат сульфатом натрия. Затем жидкость фильтруют в круглодонную колбочку и отгоняют из нее растворитель полностью в вакууме. При проведении описанной выше очистки теряется 10—15% вещества, однако температура плавления повышается до 173°.

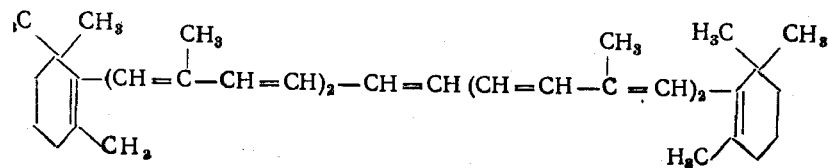
В ультрафиолетовом спектре ликопин характеризуется следующими максимумами: 446, 475, 505, 548 мкм (в петролейном эфире).

Кристаллы ликопина относительно устойчивы, если их хранить в эвакуированных стеклянных пробирках в темноте или в атмосфере азота или углекислого газа.

#### Каротин из моркови

$C_{40}H_{56}$

Мол. в. 536,89





Каротин, встречающийся в природе в виде трех изомеров ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ), является провитамином А. Он совершенно необходим для нормальной жизнедеятельности живых организмов. Вырабатывается каротин на заводах витаминной промышленности.

#### Сырье и реактивы

Морковь, кг . . . . .	5
Едкий натр, г . . . . .	10
Четыреххлористый углерод, мл . . . . .	400
Кизельгур, г . . . . .	30
Петролейный эфир, мл . . . . .	200
Метиловый спирт, мл . . . . .	500
Хлороформ, мл . . . . .	400
Оксид магния, г . . . . .	20

**Получение коагулята.** Хорошо вымытую морковь пропускают через мясорубку. Мезгу частями переносят на кусок хлопчатобумажной ткани и из каждой порции отжимают сок руками. Отжатую мезгу помещают в кастрюлю, добавляют туда 1 л воды и 40 мин интенсивно перемешивают механической мешалкой. После этого процеживают раствор и снова отжимают сок. Объединив обе порции сока и раствор, проводят термическую коагуляцию белковых веществ (примечание 1). Для этого колбу с соком нагревают на водяной бане, слабо помешивая, и выдерживают некоторое время при 60—70° (примечание 2).

Нагретому соку дают медленно отстояться. По достижении комнатной температуры он расслаивается. Главная масса белка оседает на дно колбы, меньшая часть сосредотачивается на поверхности жидкости. Прозрачный раствор между этими слоями осторожно сифонируют при помощи изогнутой стеклянной трубочки, регулируя ее уровень так, чтобы можно было слить максимальное количество жидкости. Остальное центрифугируют (примечание 3).

Выход влажного коагулята 300—400 г.

**Получение кристаллического каротина.** Свежеосаженный коагулят переносят в большую делительную воронку, хорошо взбалтывают с 10 г порошкообразного едкого натра и 100 мл четыреххлористого углерода (примечание 4).

Экстрагирование проводят четыре раза. Объединенный раствор промывают небольшим количеством дистиллированной воды от примесей белков и щелочи, отгоняют под вакуумом в токе инертного газа при 30—40°.

В колбу с теплым маслообразным остатком прибавляют небольшими порциями 30 г отмученного и хорошо просушенного при 100° кизельгура. Колбу встряхивают около часа, пока масса не перестанет прилипать к стенкам. Чтобы удалить из адсорбата неомыляемые жироподобные примеси, его фильтруют через стеклянный фильтр № 2 и перемешивают с порцией петролейного эфира (т. кип. 50—60°).

Фильтрацию проводят под небольшим давлением инертного газа. Для этого воронку закрывают пробкой, в которую вставлена трубка. Трубку соединяют с камерой футбольного мяча (или кислородной подушкой), заполненной углекислым газом или азотом. Адсорбат промывают дважды. Осадок переносят в колбу, снабженную шлифованным обратным холодильником, заливают 150 мл метилового спирта и кипятят 2—3 мин. Горячую смесь отсасывают через тот же фильтр. Такой промывкой, повторяющейся дважды, удаляют стерины.

Каротин извлекают с адсорбента несколькими порциями хлороформа непосредственно на воронке. Для этого перед отсасыванием очередной части раствора осадок тщательно перемешивают с каждым новым количеством растворителя.

Хлороформ отгоняют под вакуумом при 30° досуха. Остаток снова растворяют, нагревая в 10 мл хлороформа. К раствору быстро добавляют 200 мл кипящего метилового спирта. Выпавшие кристаллы каротина тут же отфильтровывают на стеклянном фильтре № 2, промывают горячим метиловым спиртом, вновь растворяют в 10 мл хлороформа и осаждают 200 мл кипящего метилового спирта. Полученный кристаллический каротин высушивают в вакуум-эксихаторе.

Выход около 0,3—0,4 г (примечание 5).

Чистый  $\beta$ -каротин — кристаллы темно-красного цвета с фиолетовым оттенком и металлическим блеском; т. пл. 176—177°.

Для идентификации  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -каротинов целесообразно провести качественное хроматографирование. Небольшое

количество каротина (0,05 г) растворяют в минимальном количестве петролейного эфира и хроматографируют на небольшой колонке. Колонку заполняют окисью магния, активированной нагреванием при 100°.

После промывания тем же растворителем на колонке выявляются три зоны (рис. 37). Отсутствие других окрашенных зон свидетельствует о достаточной чистоте полученного препарата.



Рис. 37. Хроматограмма каротинов

#### Примечания.

1. Во время коагуляции практически весь каротин, имеющийся в соке, адсорбируется на выпавших в осадок веществах и может быть таким путем сконцентрирован.

2. Нагревание выше 70° вызывает побурение белковой массы и сопровождается значительной потерей каротина.

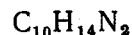
3. Применение фильтров в данном случае нецелесообразно, так как вязкая белковая масса забивает все поры фильтра.

4. Липоидная фракция белкового коагулята в последующей экстракции загрязняет каротин и затрудняет его кристаллизацию. Поэтому проводится щелочное омыление. Если совместить омыление с экстракцией, то соли жирных кислот прочно адсорбируются белком и не образуют стойкой эмульсии.

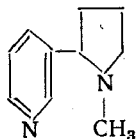
5. Чтобы выход был больше, очистку каротина необходимо вести в условиях, исключающих влияние света и воздуха.

## 6. АЛКАЛОИДЫ

### Никотин из табака



Мол. в. 162,24



Никотин, 3-(1-метил-2-пирролидил)-пиридин, — главный алкалоид табака (*Nicotiana tabacum*) и махорки (*Nicotiana rustica*), в которых он содержится в виде лимоннокислой соли. Из-за высокой токсичности никотин в медицине не используется. В сельском хозяйстве применяется как инсектицид. Кроме того, никотин не потерял

значения как сырье для получения никотиновой кислоты и ее производных. В продажу алкалоид поступает в виде сернокислой соли.

#### Сырье и реактивы

Махорка или табак, г . . . . .	100
Эфир, мл . . . . .	100
Гашеная известь, г . . . . .	15
Щавелевая кислота, г . . . . .	20—30
Едкий натр, соляная кислота, 2%-ный раствор кремневольфрамовой кислоты, иодистый метил, метиловый спирт, пикриновая кислота, уксусная кислота, n-бутиловый спирт, реактив Драгендорфа	

Табак вместе с гашеной известью тщательно перетирают в ступке. Смесь загружают в колбу и перегоняют с водяным паром до тех пор, пока подкисленные соляной кислотой пробы погонов не перестанут давать осадка с 2%-ным раствором кремневольфрамовой кислоты. Дистиллят подкисляют кристаллической растертой щавелевой кислотой до кислой реакции по конго и упаривают на водяной бане до сиропа. Из охлажденного остатка выпадает осадок никотина и соли других алкалоидов табака. Осадок фильтруют, отжимают и переносят в небольшую делительную воронку. Для выделения свободных оснований осадок обрабатывают 30%-ным раствором щелочи и извлекают 3—4 раза эфиром (объем каждой порции 30—40 мл). Эфир сушат над прокаленным поташом и отгоняют.

Сумму оснований при помощи стеклянного баллончика (см. стр. 29) переносят в ворончатую колбочку емкостью 2—3 мл и перегоняют в вакууме на парафиновой бане. Дистиллят собирают в предварительно взвешенный баллончик и определяют выход (см. примечание). Препарат сохраняют в запаянном баллончике.

Температура кипения никотина 247,3° при 760 мм рт. ст.; 120° при 14 мм рт. ст.; 114° при 10 мм рт. ст.;  $[\alpha]_D^{20}$  —168°;  $n_D^{20}$  1,5280;  $d_4^{20}$  1,0924. Хорошо растворим в органических растворителях и воде.

Свежеперегнанный никотин представляет собой бесцветное масло без запаха. При хранении становится вязким и постепенно темнеет, приобретая почти черный цвет.

**Хроматография на бумаге** (см. стр. 34). В делительную воронку наливают *n*-бутиловый спирт, ледяную уксусную кислоту (25 : 1) и насыщают раствор водой. Воду приливают небольшими порциями, каждый раз энергично перемешивают, а затем дают отстояться. Как только отделится вода в тонкий нижний слой, насыщение заканчивают. Полученный раствор выливают в сосуд для хроматографии.

Вырезают полосу хроматографической бумаги, отмечают простым карандашом линию старта и на ней точки нанесения исследуемых веществ.

Одну каплю суммы оснований (полученной после отгонки эфира) и одну каплю чистого никотина вносят в пробирки и растворяют в десятикратном количестве метилового спирта. Растворы капиллярной трубкой наносят на подготовленную для анализа бумагу и хроматографируют по восходящему способу.

На другой день хроматограмму снимают, высушивают на воздухе и проявляют реактивом Драгендорфа. Этот реактив готовят предварительно из двух растворов: 1) 0,85 г основного нитрата висмута, 40 мл дистиллированной воды и 10 мл ледяной уксусной кислоты; 2) 8 г иодистого калия и 20 мл дистиллированной воды. Растворы сохраняют отдельно в склянках из темного стекла. Реактив для проявления: 5 мл первого раствора, 5 мл второго раствора, 20 мл уксусной кислоты, 100 мл воды. От реактива на хроматограмме появляются яркие оранжевые пятна в местах присутствия оснований.

$R_f$  никотина (в данном растворителе) 0,44.

По хроматограмме судят о качественном составе суммы алкалоидов и о чистоте выделенного никотина.

**Диодметилат никотина.** Небольшую пробу никотина переносят из баллончика в круглодонную колбочку, растворяют в 5 мл метилового спирта, смешивают с 2 мл иодистого метила и нагревают 30 мин, присоединив к колбе обратный холодильник. Образовавшийся при охлаждении диодметилат отделяют и перекристаллизовывают из метилового спирта; т. пл. 216—218°.

**Дипикрат никотина.** Вторую небольшую пробу (2—3 капли) никотина растворяют в минимальном количестве этилового спирта и смешивают с 1 мл насыщенного спиртового раствора пикриновой кислоты.

Выпавший дипикрат перекристаллизовывают из спирта; т. пл. 218—222°.

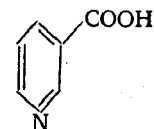
#### Примечание.

Содержание никотина в различных сортах табака колеблется от 1 до 2%. Полученный по описанному методу никотин содержит небольшое количество побочных алкалоидов.

#### Никотиновая кислота (3-пиридинкарбоновая)

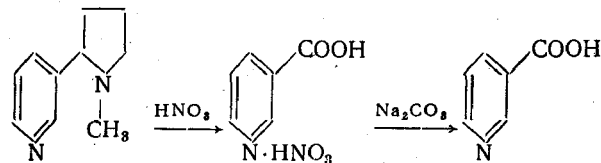
$C_6H_5NO_2$

Мол. в. 123,11



Никотиновая кислота впервые была получена в 1867 г. окислением алкалоида никотина. Позднее выделена из дрожжей и рисовых отрубей. Она совершенно необходима для организма животных и человека. Является противопеллагрическим витамином (витамин PP, или ниацин). Амид никотиновой кислоты — составная часть окислительных ферментов — дегидрогеназ. На основе никотиновой кислоты получают некоторые лекарственные препараты, например кордиамин (корамин).

Обычный способ получения никотиновой кислоты состоит в окислении боковой цепи доступных  $\beta$ -замещенных производных пиридина ( $\beta$ -пиколина, никотина и анабазина) перманганатом калия или азотной кислотой. Пиридиновый цикл устойчив к действию самых энергичных окислителей. Синтез препарата окислением никотина \* протекает по схеме



#### Реактивы

Никотин-основание (примечание 1), г . . . 15  
Азотная кислота (56%-ная), мл . . . 200

\* Ю. И. Чумаков, Л. А. Русакова, А. И. Медников, Р. И. Вирник. Сб. «Методы получения химических препаратов». ИРЕА, 1963, вып. 7, 79.

Смесь готовят, постепенно прибавляя при перемешивании и охлаждении к 160 мл 56%-ной азотной кислоты 15 г свежеперегнанного в вакууме никотина, и оставляют ее на льду (примечание 2). Затем в трехгорлую колбу с нисходящим холодильником, термометром и капельной воронкой (все соединения на шлифах) приливают 35 мл 56%-ной азотной кислоты и нагревают на масляной бане. При появлении первых капель погона (110—115°) постепенно прибавляют холодный раствор никотина в азотной кислоте с той скоростью, с которой происходит отгонка разбавленной азотной кислоты. По окончании прибавления продолжают нагревание, упаривая реакционную массу до 18—20 мл, и охлаждают. Выпавший светло-желтый нитрат никотиновой кислоты около 15 г отфильтровывают. Его растворяют в 40 мл горячей воды и при 70—80° выделяют никотиновую кислоту прибавлением соды до pH 3,1—3,7. Реакционную смесь выдерживают 1—2 ч при 10—15°, продукт отфильтровывают и промывают ледяной водой (2 раза по 10 мл).

Выход продукта около 12 г. Для очистки всю порцию никотиновой кислоты растворяют в пятнадцатикратном количестве воды и кипятят 1 ч с 1 г активированного угля. Горячий раствор фильтруют, остаток на фильтре промывают 15 мл горячей воды. Фильтрат упаривают до 50—60 мл и постепенно охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденной водой (2 раза по 10 мл) и высушивают при 90—100°. Средний выход никотиновой кислоты 6—7 г (примечание 3). Белые кристаллы с температурой плавления 235—236° (испр.). Очень плохо растворима в воде (1 : 15 в горячей и 1 : 70 в холодной) и в спирте (1 : 80).

В кислых растворах с солями меди образует почти нерастворимый осадок никотината меди небесно-голубого цвета.

#### Примечания.

1. Никотин приобретают в виде основания или в виде сульфата. Из сульфата никотино-основание получают обработкой щелочами с последующим извлечением хлороформом. По этой же методике никотиновая кислота может быть получена окислением анабазина и β-пиколина.

Следует помнить о высокой токсичности никотина и работать с ним осторожно.

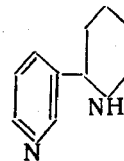
2. До использования в следующей стадии раствор никотина в азотной кислоте хранят в охлажденном виде, чтобы избежать возможного саморазогревания с последующей бурной реакцией.

3. Упариванием маточного раствора до 1/3 первоначального объема и повторением операции очистки получают еще небольшую порцию никотиновой кислоты с пониженной температурой плавления.

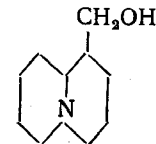
### Анабазин и лупинин из анабазинсульфата

$C_{10}H_{14}N_2$  Мол. в. 162,24

$C_{10}H_{18}ON$  Мол. в. 169,27



анабазин



лупинин

Алкалоиды анабазин и лупинин содержатся в среднеазиатском растении *Anabasis aphylla* (ежевник безлистный). Они составляют главную часть оснований технического анабазинсульфата, который вырабатывается Чимкентским химико-фармацевтическим заводом как средство борьбы с сельскохозяйственными вредителями.

Анабазин и лупинин — доступные исходные продукты для разнообразных синтезов.

#### Сырье и реактивы

Анабазинсульфат, г	300
Бензол, мл	240
Хлороформ, мл	500
Оксид алюминия (для хроматографии), г	300
Петролейный эфир, л	~1
Метиловый спирт, мл	~500
Едкий натр, серная и соляная кислоты	

**Выделение анабазина и лупинина.** В 1-л делительной воронке тщательно смешивают 200 г анабазинсульфата (примечание 1) со 100 мл 40%-ного раствора едкого натра и 100 мл бензола. После расслаивания отделяют верхний слой, а извлечение алкалоидов из нижнего слоя повторяют еще два раза порциями по 80 и 60 мл бензола. Объединенную бензольную вытяжку просушивают безводным сульфатом натрия и вливают часть ее во взвешенную колбу для перегонки в вакууме. Эту колбу снабжают капельной воронкой, из которой постепенно приливают бензольную вытяжку, устанавливают на водяную баню и отгоняют растворитель.

Оставшуюся сумму алкалоидов взвешивают и перегоняют в вакууме. Собирают фракцию, выкипающую до  $112^{\circ}$  при 2 мм рт. ст. остаточного давления или до  $140^{\circ}$  при 12 мм рт. ст. Последняя фракция представляет собой смесь, состоящую приблизительно из 85% анабазина и 15% лупинина (примечание 2). Показатель преломления смеси 1,534—1,538. В смолистом остатке содержатся побочные алкалоиды.

*Разделение анабазина и лупинина хроматографией на окиси алюминия.* Колонку высотой 80 см и диаметром 30 мм заполняют «мокрым» способом 300 г окиси алюминия второй степени активности (см. стр. 24). Туда же вносят смесь 10 г анабазина и лупинина, растворенную в 10 мл петролейного эфира (т. кип.  $40-65^{\circ}$ ). Когда раствор почти полностью впитается в верхние слои адсорбента, колонку начинают промывать петролейным эфиром.

Как только в элюате появится вещество, начинают отбирать фракции по 50 мл во взвешенные колбочки. Отогнав из колбочек на водяной бане растворитель, учитывают остаток. Первые четыре-пять фракций, затвердевающие при охлаждении, содержат лупинин (температура плавления сырого продукта  $63-67^{\circ}$ ). Их объединяют и перекристаллизовывают из петролейного эфира. Температура плавления чистого лупинина  $68-69^{\circ}$ . Начиная с пятой-шестой фракций, остаток после отгонки растворителя не кристаллизуется и масса его постепенно уменьшается. Поэтому объем элюатов увеличивают до 100 и 200 мл. Показатель преломления вещества 1,523—1,539, что характерно для смесей оснований (примечание 3). После того как в очередной порции петролейноэфирного элюата останется лишь около 10 мг вещества (общий расход петролейного эфира примерно 600 мл), переходят на элюирование смешанным растворителем (петролейный эфир — метиловый спирт с постоянно возрастающей концентрацией последнего). Завершают вымывание чистым метиловым спиртом.

С момента перехода на смешанный растворитель фракции отбирают по 50 мл и так же, как описано выше, учитывают массу элюированного вещества и показатель преломления. Фракции, характеризующиеся значением  $n_D^{20}$  1,5420—1,5430, содержат анабазин. Их объединяют и перегоняют в вакууме. Т. кип.  $139^{\circ}$  при 12 мм рт. ст.

Одновременно целесообразно наблюдать за ходом разделения методом хроматографии на пластинках в тонком слое дезактивированной окиси алюминия (см. стр. 38). Растворитель — смесь хлороформа с метанолом (1 : 1), проявитель — реактив Драгендорфа. Все наблюдения за ходом хроматографического разделения заносят в таблицу (см. стр. 32).

Анабазин хранят в запаянных ампулах. В описанных условиях обычно получают лупинина 11—12%, анабазина 63—65%, смеси 15—17%. Потери составляют около 10%.

*Разделение анабазина и лупинина\* сернокислотным методом.* К 100 г технического анабазинсульфата при охлаждении и энергичном перемешивании прибавляют небольшими порциями 37 г серной кислоты (плотность 1,84). Реакционную массу нагревают 8 ч на водяной бане (примечание 4). После охлаждения смесь растворяют в небольшом количестве воды и к раствору добавляют 86 г гашеной извести. Избыток ионов кальция осаждают пропусканием углекислого газа. Выпавший осадок отделяют, промывают водой и из фильтрата анабазин полностью (3—4 раза) извлекают хлороформом (проба с кремневольфрамовой кислотой). Водный раствор сохраняют и в дальнейшем выделяют из него лупинин.

Хлороформный экстракт сушат прокаленным сульфатом натрия, переносят в колбу Кляйзена или Арбузова и растворитель отгоняют на водяной бане. Остаток перегоняют в вакууме. Анабазин выкипает при  $138-139^{\circ}$  (12 мм рт. ст.). Побочные алкалоиды (афиллин, афиллин и др.) остаются в колбе.

Выход. 30—40 г;  $n_D^{20}$  1,5428.

Чтобы выделить лупинин, водный раствор после извлечения анабазина упаривают досуха и остаток обрабатывают метанолом. При этом отделяется осадок сернокислого эфира лупинина. Выход около 10 г. Т. пл.  $294-296^{\circ}$ .

Полученный эфир растворяют в 50 мл 10%-ной соляной кислоты и 10 ч нагревают в колбе, снабженной обратным холодильником. В процессе нагревания гидролизуются сернокислый эфир лупинина. Охлажденную смесь подщелачивают и экстрагируют лупинин трех-, четырехкратным взбалтыванием с новыми порциями хлороформа.

\* О. С. Отрощенко, А. С. Садыков, Х. А. Акбаров. Ж. общ. хим., 1959, 29, 2444.

Экстракт сушат, растворитель отгоняют, а лупинин перекристаллизовывают из петролейного эфира.

Выход 4—5 г; т. пл. 67—68°.

**Д и п и к р а т а н а б а з и н а.** В 1 мл спирта растворяют 5—10 капель анабазина. К раствору приливают насыщенный спиртовой раствор пикриновой кислоты; смесь нагревают до кипения. По охлаждении выпадает дипикрат анабазина. Его отсасывают на «гвоздик» и перекристаллизовывают из спирта; т. пл. 200—203°.

**П и к р а т л у п и н и н а.** Как и дипикрат анабазина, пикрат лупинина получают, смешивая спиртовые растворы лупинина и пикриновой кислоты; т. пл. 136—137°.

#### Примечания.

1. Анабазинсульфат в продажу поступает в водном растворе, содержащем 30—40% суммы алкалоидов.

2. Разделить смесь анабазина и лупинина обычной разгонкой не удастся, так как температуры кипения их близки.

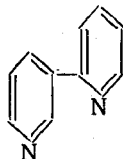
3. Перед определением показателя преломления вещество нужно перегнать в вороничковой колбе (см. стр. 31).

4. При обработке серной кислотой образуется растворимый в воде сернокислый эфир лупинина. Реакцию можно вести и при комнатной температуре, однако время ее увеличивается до 18—20 ч.

#### $\alpha$ , $\beta$ -Дипиридил\*

$C_{16}H_8N_2$

Мол. в. 156,19



В молекуле  $\alpha$ ,  $\beta$ -дипиридила своеобразно сочетаются два пиридиновых цикла. Получается он дегидрированием анабазина и является доступным исходным веществом для синтезов ряда гетероциклических соединений.

#### Реактивы

Анабазин-основание, г . . . . .	6,5
Сера, г . . . . .	4
Марганцевокислый калий, г . . . . .	1
Хлороформ, мл . . . . .	30

Анабазин и порошок серы помещают в коническую колбочку емкостью 25 мл для перегонки в вакууме, соеди-

\* А. С. Садыков, О. С. Отрошенко. Авторское свидетельство № 108301 от 12/VIII 1957.

няют ее с приемником и подключают водоструйный насос. Для перемешивания смеси воздух через капилляр подают вначале с минимальной скоростью (примечание 1).

Колбочку погружают в металлическую баню со сплавом Вуда и нагревают ее так, чтобы обеспечивалось достаточно быстрое выделение сероводорода. Это происходит при температуре бани около 250°. Однако в первые 30 мин не следует допускать перегонки жидкости. После завершения реакции (прекращается выделение сероводорода) поднимают температуру и начинают обычную перегонку в вакууме.

Жидкость из приемника взбалтывают с 5%-ным раствором марганцевокислого калия до прекращения обесцвечивания (примечание 2). Выпавший осадок двуокиси марганца отфильтровывают, фильтрат слегка подщелачивают и взбалтывают с двумя порциями хлороформа по 15 мл. Хлороформ высушивают прокаленным поташом, отгоняют и перегоняют в вакууме.

$\alpha$ ,  $\beta$ -Дипиридил — жидкость, кипящая при 293—294° (760 мм рт. ст.) и при 126—128° (1 мм рт. ст.);  $n_D^{20}$  1,5970. Выход 2—3 г.

**П и к р а т.** В 3 мл воды растворяют 0,2 г  $\alpha$ ,  $\beta$ -дипиридила и добавляют насыщенный раствор пикриновой кислоты до полноты осаждения. После перекристаллизации из горячей воды пикрат плавится при 154—156°.

#### Примечания.

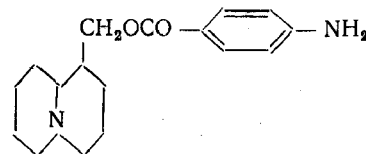
1. Во избежание окисления вместо воздуха лучше использовать азот.

2. Окислением удаляют остатки исходного анабазина и другие примеси сернистых соединений.

#### Лупикаин

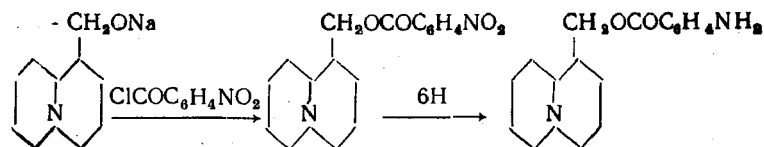
$C_{18}H_{23}NO_2$

Мол. в. 249,36



Лупикаин впервые был синтезирован М. М. Кацнельсоном и М. И. Кабачником и рекомендован как местно-анестезирующее средство, заменяющее кокаин. Синтез, модернизированный А. С. Садыковым, осуществляется

по схеме



#### Реактивы

Смесь анабазина и лупинина, г . . . . .	20
<i>n</i> -Нитробензоилхлорид, г . . . . .	2
Бензол, мл . . . . .	100
Петролейный эфир, мл . . . . .	30
Металлический натрий, г . . . . .	1
Едкий натр (10%-ный раствор)	

**Получение лупината натрия.** В 100 мл сухого бензола растворяют 20 г смеси анабазина и лупинина (см. стр. 175) и помещают в трехгорлую колбу с обратным холодильником и мешалкой. Затем добавляют порциями 0,8 г мелко нарезанного металлического натрия. На холоду реакция замедляется образующимся лупинатом, который покрывает кусочки натрия плотным слоем; после включения мешалки и нагревания реакция протекает уже интенсивно, что видно по выделению пузырьков водорода. После растворения всего натрия раствор охлаждают, дают лупинату натрия хорошо осесть на дно колбы и декантируют большую часть растворителя. Оставшуюся часть взмучивают и фильтруют через маленькую воронку со стеклянным фильтром. Осадок быстро промывают сухим бензолом.

Выход лупината натрия 3—4 г. Хранить его нужно в эксикаторе, так как на воздухе он расплывается (примечание).

**Получение *n*-нитробензоиллупинина.** Нагревают 2 г лупината при перемешивании с 10 мл сухого петролейного эфира и к смеси постепенно добавляют 1,9 г *n*-нитробензоилхлорида в 10 мл того же растворителя. *n*-Нитробензоиллупинин выпадает вместе с поваренной солью и отделяется. После промывания осадка петролейным эфиром сырой продукт пригоден для следующей стадии реакции.

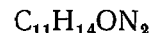
**Получение лупикаина.** В колбу помещают 2 г полученного по описанной выше методике *n*-нитробензоилхлорида, закрывают ее пробкой с воздушным холодильником (трубкой), добавляют 1,3 г гранулированного олова и 5 мл

концентрированной соляной кислоты. Вначале смесь подогревают на водяной бане, затем бурную реакцию по необходимости замедляют периодическим погружением колбы в холодную воду. После того как жидкость станет прозрачной, ее нагревают на кипящей водяной бане еще 30 мин. Затем добавляют 20 мл воды и в нагретый раствор пропускают сероводород из аппарата Киппа до полноты осаждения сульфида олова. Раствор с осадком оставляют стоять на ночь для коагуляции. На другой день осадок фильтруют, промывают горячей водой, а фильтрат подщелачивают 10%-ным раствором едкого натра. Выпавший лупикаин отсасывают и перекристаллизовывают из водного спирта (1 : 1), образуются блестящие чешуйки с температурой плавления 162—163°. Выход 1—1,5 г.

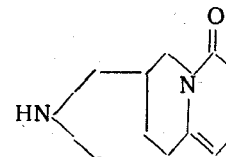
#### Примечание.

Оставшийся в растворе анабазин выделяют в чистом виде после отгонки бензола и перегонки в вакууме (см. стр. 175).

#### Цитизин из термопсиса



Мол. в. 190,24



Цитизин содержится во многих растениях семейства бобовых (*Leguminosae*). Содержание его колеблется от 1 до 3%. Широко распространенный в СССР термопсис ланцетный (*Thermopsis lanceolata*) содержит цитизин, анагирийн, пахикарпин, термопсин и некоторые другие алкалоиды — производные пиридина.

Цитизин применяется в медицине как стимулятор дыхания и кровообращения. Находит применение и растение (настой, сухие экстракты).

#### Сырье и реактивы

Измельченные семена термопсиса, г . . . .	100
Дихлорэтан, л . . . . .	~1
Хлороформ, мл . . . . .	500
Эфир, мл . . . . .	90
Ацетон, мл . . . . .	40
Аммиак, серная и азотная кислоты, 2%-ный раствор кремневольфрамовой кислоты	

Измельченные семена термопсиса (см. примечание) смачивают 12%-ным раствором аммиака и заливают дихлорэтаном. На другой день раствор как можно полнее декантируют, семена заливают новой порцией растворителя. Экстрагируют несколько раз до полного извлечения алкалоидов. Полноту извлечения проверяют следующим образом: 3—4 мл экстракта взбалтывают в пробирке с 0,5 мл разбавленной серной кислоты. После расслаивания к пробе прибавляют по каплям 2%-ный раствор кремневольфрамовой кислоты. Отсутствие осадка указывает на полноту извлечения.

Объединенный дихлорэтановый экстракт переносят в делительную воронку и обрабатывают 3—4 раза небольшим количеством 5%-ной серной кислоты. Сернокислый раствор алкалоидов фильтруют через складчатый фильтр и подщелачивают 25%-ным водным аммиаком (до появления запаха). Вновь переносят раствор в делительную воронку и экстрагируют алкалоиды хлороформом. Полноту извлечения следует контролировать кремневольфрамовой кислотой. Хлороформный экстракт сушат прокаленным сульфатом натрия. Растворитель полностью отгоняют на водяной бане из круглодонной колбы (емкость 100 мл), снабженной капельной воронкой. Колбу соединяют изогнутой трубкой с холодильником. Остатки хлороформа удаляют, продувая воздух.

Выход суммы алкалоидов 2—2,5 г.

Чтобы отделить цитизин от сопутствующих ему оснований, к полученной сумме приливают 40 мл ацетона и и 10—15 мин кипятят на водяной бане (присоединив к колбе обратный холодильник). Горячий раствор сливают с осадка в другую колбочку через воронку, в конус которой помещен тампончик ваты. Ацетон отгоняют. Остаток шестикратно извлекают эфиром. Объем одной порции эфира 15 мл. Нерастворившуюся часть (сырой цитизин) перекристаллизовывают из малого количества горячего ацетона. Цитизин — игольчатые кристаллы.

Выход 0,3—0,35 г; т. пл. 153—154°.

**Н и т р а т ц и т и з и н а.** К концентрированному спиртовому раствору, содержащему 50 мг цитизина, приливают каплями концентрированную азотную кислоту до кислой реакции по лакмусу. Через некоторое время из раствора выпадают кристаллы нитрата цитизина; т. пл. 187—188°.

#### Примечание.

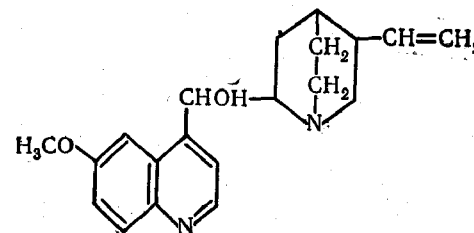
Вместо семян можно взять листья термопсиса или экстракт, продающиеся в аптеках. Термопсис произрастает в Советском Союзе почти повсеместно. Кроме того, цитизин содержится в некоторых видах ракитника (например, *Cytisus laburnum*).

Описанный прием является общим и часто применяется для выделения алкалоидов.

#### Хинин из хинной коры

$C_{20}H_{24}O_2N_2$

Мол. в. 324,43



Хинин — один из главных алкалоидов коры хинного дерева (*Cinchona succirubra*). В состав суммы алкалоидов входит более двадцати органических оснований, однако хинин выделяется вместе с тремя алкалоидами: цинхолином, цинхонидином и хинидином. Отделяют его от ближайших спутников кристаллизацией. Содержание алкалоидов в хинной коре колеблется от 2 до 15%. Хинин синтезирован в 1944 г. В продажу он поступает обычно в виде сернокислой соли.

Хинин до недавнего времени был единственным эффективным препаратом для лечения малярии. Теперь известны синтетические заменители хинина — акрихин, бигумаль, хлоридин и др.

#### Сырье и реактивы

Тонко перемолотая хинная кора, г . . . . .	100
Гашеная известь, г . . . . .	20
Бензол, мл . . . . .	400
Серная кислота, сода, едкий натр (30%-ный раствор)	

Хинную кору (примечание 1) размалывают на кофейной мельнице, дополнительно растирают в ступке и просеивают. Порошок помещают в фарфоровую чашку, зали-



вают известковым молоком, приготовленным из 20 г негашеной извести, 200 мл воды и 24 мл 30 %-ного раствора едкого натра (примечание 2). Хорошо перемешанную массу высушивают на водяной бане, время от времени растирая образующиеся комки. После охлаждения содержимое чашки переносят в широкогорлую склянку или колбу, заливают 200 мл бензола и оставляют на ночь.

На следующий день бензольный раствор как можно полнее декантируют через марлевый фильтр. Остаток заливают новой порцией растворителя и настаивают еще 3—4 ч, периодически встряхивая. Этот экстракт после отстаивания также сливают и присоединяют к ранее полученному. Объединенную вытяжку фильтруют (можно отсасывать) и в делительной воронке встряхивают сначала с 50, а затем с 25 мл 5 %-ной серной кислоты и, наконец, с небольшими порциями воды до тех пор, пока в промывных водах исчезнет голубая флуоресценция.

Соединенные кислые и водные вытяжки точно нейтрализуют аммиаком (индикатор лакмус), выпаривают в фарфоровой чашке до начала кристаллизации и ставят на холод для полного осаждения сернокислого хинина. Выпавшие кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают из воды; температура плавления сернокислого хинина 205° (с разложением);  $[\alpha]_D^{15}$  — 247,1° (в 0,1 н.  $H_2SO_4$ ); растворимость в воде 1 : 720 (при 25°).

**Качественные реакции.** 1. В 5 мл воды растворяют 6 мл сернокислого хинина, смешивают с 1 мл разбавленной бромной воды (1 : 4) и добавляют 2 мл аммиака (избыток). Появляется зеленая окраска. Эта реакция — наиболее типичная для хинина.

2. Для получения герепатита к горячему спиртовому раствору сернокислого хинина, подкисленному серной кислотой, добавляют несколько капель спиртового раствора иода. По охлаждении выделяется герепатит в виде блестящих зеленых листочков состава  $(C_{20}H_{24}O_2N_2)(H_2SO_4)_2(HI)_2I_4 \cdot 6H_2O$ .

#### Примечания.

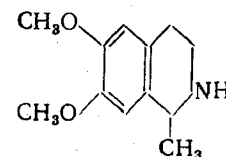
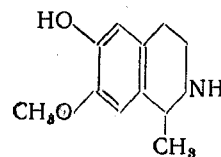
1. Хинная кора продается в аптеках. В качестве исходного сырья можно использовать также хинный экстракт. В этом случае сначала отгоняют большую часть спирта, остаток обрабатывают бензолом и дальше поступают как описано.

2. Прибавление едкого натра к известковому молоку необходимо потому, что в высушенной коре клеточные стенки трудно проницаемы для извести.

#### Сальсолин и сальсолидин из солянки Рихтера

$C_{11}H_{15}NO_2$  Мол. в. 193,25

$C_{12}H_{17}NO_2$  Мол. в. 207,28



Сальсолин и сальсолидин — алкалоиды среднеазиатского растения солянки Рихтера (местное название — черкез, латинское — *Salsola Richteri* Kar) — были выделены и изучены А. П. Ореховым и Н. Ф. Проскурниной. Содержание алкалоидов в растении колеблется от 0,5 до 1,4%. Они относятся к группе изохинолиновых алкалоидов, наиболее многочисленной как по числу описанных соединений, так и по числу представителей, используемых в медицине.

Препараты сальсолина и сальсолидина оказались эффективными при лечении гипертонической болезни и в связи с этим применяются в качестве лекарственных средств. Они оказывают также успокаивающее действие на центральную нервную систему.

#### Сырье и реактивы

Сухие зеленые части и плоды солянки Рихтера, кг . . . . .	1,5
Дихлорэтан, л . . . . .	15
Хлороформ, мл . . . . .	400
Эфир, мл . . . . .	50
Ацетон, мл . . . . .	100
Спирт, мл . . . . .	20
Серная кислота 10 %-ная, соляная кислота 10 %-ная, аммиак 25 %-ный, едкий натр 10 %-ный, поташ, сульфат натрия	

**Извлечение алкалоидов.** Высушенное и измельченное растение (примечание 1) обрабатывают приблизительно 200 мл аммиака и энергичным встряхиванием или перемешиванием достигают равномерного увлажнения массы.

Подготовленное таким образом растение загружают равными порциями в три пронумерованные банки и экстрагируют дихлорэтаном по принципу противотока (см. стр. 13).

Каждая порция растения должна быть экстрагирована трехкратным настаиванием с растворителем. Весь цикл заканчивается через 6 суток. Объединенные три слива (полученные из третьего экстрактора) в сосуде подходящей емкости взбалтывают с 500 мл 10%-ной серной кислоты (примечание 2). Дихлорэтановый слой сифонируют во второй сосуд, а кислый раствор с небольшим остатком дихлорэтана переливают в делительную воронку, где тщательно отделяют дихлорэтан от кислотного слоя. Обработку раствором серной кислоты повторяют еще 2—3 раза.

Кислый раствор, охлажденный льдом, нейтрализуют (по фенолфталеину) 25%-ным раствором аммиака, приливая его небольшими порциями при энергичном перемешивании, насыщают поташом и в делительной воронке пятикратно извлекают алкалоиды хлороформом порциями по 100, 80, 70, 50 мл. Хлороформ от объединенного экстракта отгоняют на водяной бане. В остатке получают около 6 г веществ темно-коричневого цвета. Эту смесь перемешивают с 30 мл ацетона, тщательно растирая комочки шпателем, не растворимый в ацетоне порошок отсасывают и промывают ацетоном (ацетоновый раствор сохраняют для выделения сальсолидина). Таким образом получают около 3 г светло-желтого порошка.

*Выделение сальсолина.* Полученный порошок обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра (10—15 мл). Сальсолин, имеющий свободный фенольный гидроксил, переходит в раствор в виде фенолята. Щелочной раствор в небольшой делительной воронке экстрагируют эфиром 3—5 раз порциями по 10 мл. Эфирные извлечения объединяют, сушат безводным сульфатом натрия (из этого раствора далее выделяют сальсолидин). Щелочной раствор охлаждают льдом и осторожно подкисляют 10%-ной соляной кислотой до слабокислой реакции. Из кислого раствора сальсолин осаждают 25%-ным раствором аммиака, который приливают до сильнощелочной реакции. Алкалоид выпадает в виде желтого порошка. Его отсасывают и сушат на воздухе. Выход сырого продукта 1,5—1,7 г.

Очистку сальсолина проводят через хлоргидрат. Для этого сырой сальсолин смешивают с 2,5 н. спиртовым раствором хлористого водорода до кислой реакции по конго, на что требуется около 3 мл раствора, и полученный хлоргидрат растворяют в 8—10 мл кипящего спирта. При охлаждении хлоргидрат выпадает в виде слабо-желтого порошка. Его повторно перекристаллизовывают из спирта, затем растворяют в воде и подщелачивают 25%-ным раствором аммиака. Выпадает бесцветный мелкокристаллический порошок сальсолина. Его перекристаллизовывают из спирта. Т. пл. 218—221°. Он трудно растворим в воде и бензоле, не растворим в эфире, петролейном эфире, легче в хлороформе и горячем спирте.

*Выделение сальсолидина.* От ацетонового и эфирного растворов, содержащих сальсолидин, отгоняют растворители. Полученные остатки обрабатывают небольшими порциями 10%-ной соляной кислоты и объединенные кислые растворы ставят на кристаллизацию. Образовавшийся осадок хлоргидрата сальсолидина отсасывают, переносят в колбочку и заливают ацетоном. Присоединив колбочку к восходящему холодильнику, смесь кипятят на водяной бане в течение нескольких минут, горячий ацетон сливают через фильтр, а твердый остаток в колбе снова обрабатывают кипящим ацетоном. Операцию повторяют 5—6 раз, пока не получится бесцветный хлоргидрат сальсолидина. Ацетоновую вытяжку присоединяют к основной массе хлоргидрата и подвергают необходимой обработке.

Выход хлоргидрата сальсолидина около 2 г. Т. пл. 227—229°.

Хлоргидрат сальсолидина растворяют в 5 мл кипящей воды и осаждают основание, приливая каплями из пипетки 10%-ный раствор едкого натра.

Сальсолидин кристаллизуется из охлажденного льдом раствора в виде блестящих серебристых пластинок. Его отсасывают на маленькой воронке со стеклянной фильтрующей пластинкой и перекристаллизовывают из небольшого количества кипящей воды.

Выход около 1 г. Т. пл. 60—62°.

Сальсолидин хорошо растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, более трудно — в эфире и холодной воде. В горячей воде растворим хорошо.

### Примечания.

1. Сырьем для получения может служить также солянка малоллиственная (чочон) *Salsola subaphylla* С. А. М. Если для экстракции использовать плоды и цветки растения, то массу исходного материала можно сократить втрое.

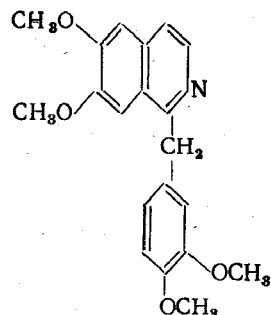
Промышленная переработка растения осуществляется Чимкентским химико-фармацевтическим заводом.

2. Если сернокислотную обработку дихлорэтанового экстракта проводить после каждого слива, то растворитель можно использовать на повторную экстракцию без отгонки, и расход чистого дихлорэтана, таким образом, значительно уменьшится. После экстракции обработанный растворитель регенерируют перегонкой.

### Папаверин из вератрола

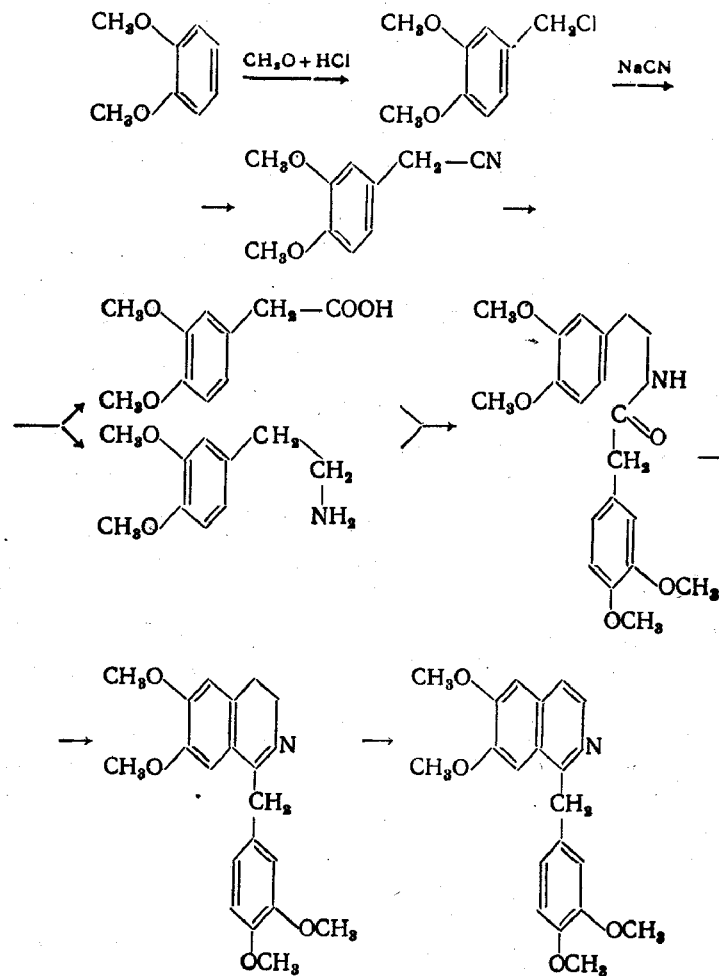
$C_{20}H_{21}NO_4$

Мол. в. 339,40



Папаверин — один из главных алкалоидов снотворного мака, *Papaver somniferum* L., принадлежит к группе бензилизохинолиновых алкалоидов. Его содержание в опиине (млечный сок снотворного мака) колеблется, в зависимости от вида растения, от 0,4 до 1,5%. Впервые папаверин был выделен в 1884 г. Строение его доказано изучением реакций расщепления и подтверждено синтезом.

Папаверин широко применяется в медицине: он характеризуется высокой спазмолитической активностью. Потребность в папаверине большая и наряду с природным препаратом используется синтетический продукт. Исходным веществом в синтезе служит вератрол — диметиловый эфир пирокатехина.



### Реактивы

Вератрол, г	40	Цианистый натрий, г	6,6
Формалин, мл	20	Палладиевый катализатор, г	0,5
Бензол, мл	200	Никель, г	2,5
Спирт, мл	70	Хлорокись фосфора, мл	6
Тетралин, мл	90	Едкое кали, аммиак, сода,	
Толуол, мл	20	поташ, соляная кислота	
Эфир, мл	50		

**Получение 4-хлорметилвератрола.** В круглодонной трехгорлой колбе, снабженной мешалкой, доходящей до дна трубкой и трубкой для отвода газа, смешивают 40 г вератрола, 20 мл 40%-ного формалина и 50 мл бензола. Смесь охлаждают до 0° и при сильном перемешивании барботируют в течение 1 ч хлористый водород. Затем к смеси добавляют измельченный лед, бензольный раствор отделяют и промывают водой, раствором бикарбоната натрия, снова водой и сушат хлористым кальцием. Бензол отгоняют на водяной бане, остаток перегоняют в вакууме при 2 мм рт. ст. Ниже 100° отгоняется не вступивший в реакцию вератрол (15 г); при 122° — хлорметильное производное. Выход 13 г (49% от теоретического). При охлаждении продукт закристаллизовывается. Т. пл. 48—50°.

**Получение гомовератрилнитрила.** В 20 мл бензола растворяют 13 г хлорметилвератрола и встряхивают с раствором, содержащим 6,6 г цианистого натрия в 30 мл воды. По окончании реакции бензольный раствор отделяют, высушивают и растворитель отгоняют. Остаток при стоянии затвердевает. Его перекристаллизовывают из смеси изопропилового эфира со спиртом (1 : 1). Получают 8,8 г (71% от теоретического).

**Получение гомовератровой кислоты.** В круглодонной колбе растворяют 4 г гомовератрилнитрила в 15 мл спирта и прибавляют 7 мл 50%-ного едкого кали. Смесь кипятят, присоединив колбу к восходящему холодильнику, до тех пор, пока проба не будет мутнеть от прибавления воды (на это требуется около 4 ч). Затем спирт отгоняют. Охлажденную реакционную массу экстрагируют эфиром для удаления примесей. Щелочной раствор осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой. Смеси дают охладиться и отсасывают выпавшую кислоту, промывают ее холодной водой и сушат в вакууме при 90°. Выход количественный. Т. пл. 99—100°.

**Получение гомовератриламина.** При 0° 25 мл спирта насыщают аммиаком, растворяют в нем 4 г гомовератрилнитрила и гидрируют при 100 атм и 100° в присутствии 2,5 г никеля Ренея. Теоретическое количество водорода поглощается в течение часа. Когда гидрирование закончено, катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 125—127° при 5 мм рт. ст.

Выход 3 г (75% от теоретического).

**Получение N-гомовератроил-гомовератриламина.** В колбе для перегонки в вакууме, к которой присоединена длинная отгонная трубка, а в пробку вставлена трубка для ввода водорода, растворяют 3 г гомовератровой кислоты и 2,8 г гомовератриламина в 15 мл свежеперегнанного тетралина (т. кип. 203—204°).

Из реакционной смеси в токе водорода медленно отгоняют тетралин, вместе с которым отгоняется образующаяся при реакции вода. Когда отгонка воды окончена (требуется около 30 мин), тетралин отгоняют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола и промывают эфиром. Т. пл. 124°. Выход почти количественный.

**Получение 3,4-дигидропапаверина.** В двугорлой колбочке, снабженной капельной воронкой и восходящим холодильником, в 20 мл кипящего бензола (без тиофена) растворяют 5 г N-гомовератроил-гомовератриламина и к кипящему раствору постепенно добавляют 6 мл хлорокиси фосфора (свободной от мышьяка). Кипятят в течение 30 мин. Затем в вакууме отгоняют бензол, а остаток, растворив в 20 мл кипящей воды, экстрагируют бензолом. При этом извлекают примеси неосновного характера. Добавлением поташа водный раствор делают щелочным и отделившийся дигидропапаверин полностью экстрагируют бензолом. Бензольный раствор обесцвечивают кипячением с углем, уголь отфильтровывают и бензольный раствор сушат едким кали. Затем в вакууме раствор концентрируют до начала кристаллизации. Дигидропапаверин выпадает с почти количественным выходом. Т. пл. 105°. (Все операции надо проводить быстро, так как от действия кислорода воздуха вещество легко изменяется.)

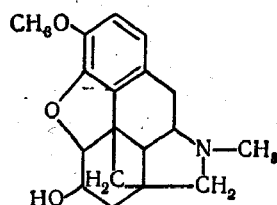
**Получение папаверина.** В круглодонной колбе, снабженной восходящим холодильником, растворяют 5 г дигидропапаверина в 75 мл тетралина. Добавляют 0,5 г палладиевого катализатора и смесь кипятят в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывают и раствор вдвое разбавляют эфиром. Папаверин экстрагируют разбавленной соляной кислотой тремя порциями по 20 мл. Объединенный кислый экстракт подщелачивают содой и полностью извлекают бензолом. Бензольный раствор сушат безводной содой и концентрируют под вакуумом.

Получают 4 г папаверина (80% от теоретического). Папаверин, перекристаллизованный из смеси спирта с эфиром, имеет температуру плавления 146—147°.

# Кодеин из морфина

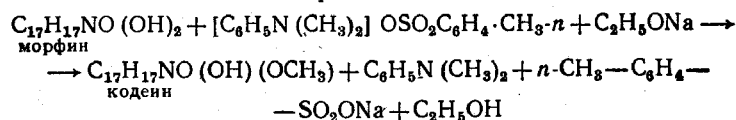
$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$

Мол. в. 317,39



Кодеин — алкалоид, сопутствующий морфину, — найден в опиумном зле. Оба алкалоида очень близки по строению. Кодеин представляет собой метиловый эфир морфина и может быть получен реакцией метилирования последнего. Однако при применении обычных метилирующих средств — диметилсульфата, diaзометана, метиловых эфиров ароматических сульфокислот — получаются плохие результаты. Наряду с нормальным продуктом метилирования образуются четвертичные соли по азоту, что снижает выходы кодеина и затрудняет его выделение.

В. М. Родионов применил для метилирования морфина четвертичные основания, а именно — метиларилсульфонаты диметиланилина. Кодеин получается в этом случае с выходом 90% от теоретического.



## Реактивы

<i>n</i> -Толуолсульфохлорид, г . . . . .	12
Диметиланилин (свежеперегнанный), г . . . . .	5,2
Морфин, г . . . . .	4
Метиловый спирт, мл . . . . .	6
Этиловый спирт, мл . . . . .	25
Натрий металлический, г . . . . .	0,48
Аммиак, уксусная кислота, едкий натр, бензол	

**Метиловый эфир *n*-толуолсульфокислоты.** *n*-Толуолсульфохлорид расплавляют в фарфоровой чашке и при перемешивании несколько раз промывают теплой водой. Тщательно удаляют остатки воды и 10 г очищенного таким образом хлорангидрида смешивают в стакане на 50 мл с 4,5 г метилового спирта. Смесь охлаждают до  $-5^\circ$  и

при постоянном перемешивании стеклянной палочкой приливают из капельной воронки 40%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции (по тиазоловой бумажке), температура реакционной смеси при этом не должна превышать  $10-15^\circ$ . Затем реакционную смесь переливают в делительную воронку, в которой находится 20 мл ледяной воды, смесь взбалтывают и отделяют эфирный слой. Его еще два раза промывают ледяной водой, растворяют в эфире и сушат безводным сульфатом натрия. Затем из отфильтрованного раствора отгоняют большую часть эфира, а остаток ставят в холодильник на кристаллизацию. Выпавшие кристаллы отсасывают.

Выход 7,8—8,3 г.

**Метилтолуолсульфонат диметиланилина.** Осторожно нагревают на водяной бане 8 г метилового эфира *n*-толуолсульфокислоты и 5,2 г свежеперегнанного диметиланилина до наступления экзотермической реакции. Смесь очень быстро разогревается, иногда даже бурно вскипает и затвердевает в белую кристаллическую массу. Продукт без очистки пригоден для метилирования. Т. пл.  $160-161^\circ$ . Выход количественный.

**Получение кодеина.** В 4,5 мл спирта растворяют 0,48 г металлического натрия при охлаждении и к полученному раствору этилата натрия прибавляют раствор, содержащий 5,8 г метилтолуолсульфоната диметиланилина в 13 мл спирта. Выпадает труднорастворимая в спирте натриевая соль *n*-толуолсульфокислоты, которую отсасывают и промывают небольшим количеством спирта. К прозрачному фильтрату — раствору гидрата окиси триметилфенил-аммония  $[C_6H_5N(CH_3)_3]OH$  прибавляют в виде порошка 4 г морфина-основания. Полученный раствор нагревают на масляной бане, присоединив холодильник для отгонки спирта. Температуру медленно поднимают до  $110^\circ$  и поддерживают ее в течение 45—60 мин. Затем смесь подкисляют 15%-ной уксусной кислотой (по лакмусу) и отгоняют с паром. Остаток в колбе подщелачивают избытком 20%-ного едкого натра, причем кодеин выпадает в виде густого, быстро застывающего масла. Продукт отсасывают (выход 2,4 г). Маточный раствор извлекают бензолом, после отгонки которого получают еще 0,6 г кодеина. Щелочной раствор подкисляют соляной кислотой и затем осаждают морфин, осторожно приливая по каплям из пипетки 5%-ный

аммиак до красного окрашивания фенолфталеина. (Избыток аммиака надо избегать, так как он растворяет морфин.) Выпавший морфин отсасывают, промывают холодной водой и сушат на воздухе; получают 0,9—1,0 г.

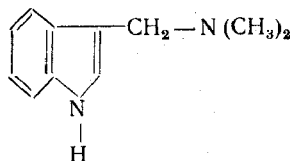
Кодеин кристаллизуется из воды в виде блестящих кристаллов, содержащих одну молекулу кристаллизационной воды.

Из эфира или бензола кодеин кристаллизуется безводным. Т. пл. 155°;  $[\alpha]_D -137,7^\circ$  (спирт).

### Грамин

$C_{11}H_{14}N_2$

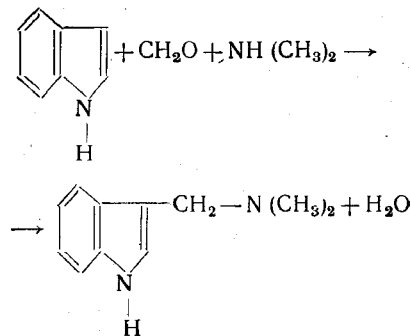
Мол. в. 174,25



Грамин (донаксин) — алкалоид одного из видов камыша (*Arundo donax*), произрастающего в Средней Азии, был выделен А. П. Ореховым в 1935 г. В 1936 г. Эйлер изолировал грамин из некоторых видов ячменя.

Вещество обладает значительной физиологической активностью, оно возбуждает центральную нервную систему, но практического применения в медицине не получило. В химии грамин приобрел значение как алкилирующий амин, основание Манниха, при помощи которого удается препаративное введение радикала скатил в различные органические соединения.

Грамин синтезируют по реакции Манниха из индола, формальдегида и диметиламина.



### Реактивы

Индол, г	2,4
Формальдегид (40%-ный раствор), мл	2
Диметиламин (33%-ный раствор), мл	4
Уксусная кислота (98%-ная), г	2,4
Петролейный эфир, мл	25
Ацетон, мл	25
Едкий натр, активированный уголь, лед	

Диметиламин охлаждают в конической колбочке на 30 мл до 5° и смешивают с холодной уксусной кислотой и формалином. Холодную смесь выливают во вторую колбочку, содержащую 2,4 г индола, колбочку из-под смеси ополаскивают 1 мл воды и эту воду присоединяют ко всей реакционной массе. При перемешивании индол постепенно растворяется, а смесь нагревается до комнатной температуры. Ее выдерживают 12 ч. Полученную однородную смесь затем приливают при энергичном перемешивании к раствору, содержащему 4 г едкого натра в 30 мл воды, сюда же присоединяют воду, использованную для ополаскивания. Выпадает объемистый белый осадок, который после стояния в течение 2 ч в охлаждающей бане отсасывают на фарфоровой воронке или воронке с пористым стеклянным дном, трижды промывают холодной водой и сушат на воздухе.

Выход 3—3,5 г.

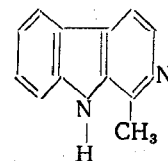
Полученный грамин с температурой плавления 126—128° перекристаллизовывают из 50 мл смеси равных объемов ацетона и petroleum эфир. Раствор обесцвечивают при кипении с 1 г активированного угля. Уголь отфильтровывают через увлажненный растворителем фильтр, а фильтрат ставят на кристаллизацию. Выпавшие кристаллы отсасывают. Маточник упаривают и получают при его охлаждении дополнительную порцию кристаллов.

Т. пл. 133—134°.

### Гарман

$C_{12}H_{10}N_2$

Мол. в. 182,23

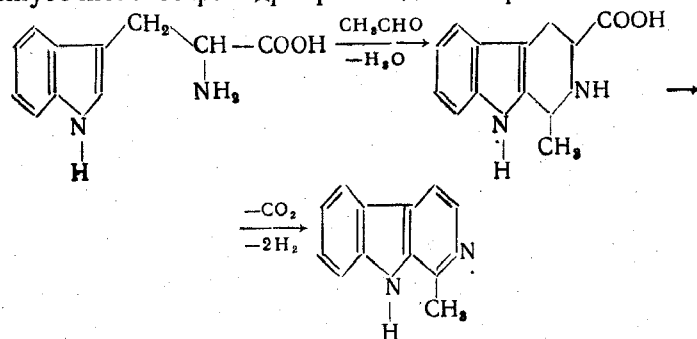


Гарман,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -карболин, известен также под названиями арибин и лотурин. Он впервые получен как продукт

расщепления гармина — алкалоида могильника, а затем и сам был выделен из растений.

Гарман интересен тем, что является одним из простейших производных большой группы алкалоидов β-карболинового ряда, в числе которых такие лекарственные средства, как иохимбин, резерпин и др.

Получение этого вещества из триптофана через циклизацию с ацетальдегидом и последующим окислением промежуточного тетрагидропроизводного протекает по схеме



#### Реактивы

Триптофан, г	4
Ацетальдегид (свежеперегнанный), мл	8
Хромовый ангидрид, г	12
Серная кислота, едкий натр, концентрированный аммиак, метанол	

**1-Метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновая кислота.** В 20 мл 1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 45 мл воды растворяют 4 г триптофана и охлажденный раствор смешивают с 8 мл свежеперегнанного ацетальдегида; колбу закрывают пробкой и оставляют на сутки. Для завершения реакции смесь нагревают в течение 2 ч на водяной бане при 50—60° с длинным обратным холодильником (примечание), затем повышают температуру бани до кипения, уменьшают поступление холодной воды в холодильник и отгоняют непрореагировавший ацетальдегид (на это требуется 1,5—2 ч). Раствор сильно подщелачивают аммиаком, переносят в выпарительную чашку, упаривают на водяной бане до 20 мл и сгущенный раствор ставят в холодильник (5°) на кристаллизацию. Примерно через 10 ч выпавшие кристаллы отсасывают, промывают ледяной водой и сушат при 80°. Выход около 3 г; т. пл. 245—248°.

**Гарман.** В конической колбе на 1 л суспендируют 3 г 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновой кислоты в растворе, содержащем 30 мл концентрированной серной кислоты в 500 мл воды. Суспензию нагревают до кипения, перемешивая магнитной мешалкой, и в кипящую смесь приливают постепенно раствор 10 г хромового ангидрида в 100 мл воды. После этого реакционную смесь нагревают еще 15 мин и фильтруют горячей от случайных примесей. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры и осаждают хромат гармана прибавлением раствора, содержащего 2 г хромового ангидрида в 5 мл воды (следят за полнотой осаждения). Для завершения кристаллизации смесь ставят в холодильник на несколько часов, затем отсасывают выпавшую хромовую соль. Осадок с фильтра переносят в коническую колбочку заливают 10 мл 10%-ным водным раствором едкого натра и нагревают на водяной бане, после охлаждения образовавшееся основание отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают продукт из метанола. Выход гармана 1,5 г; т. пл. 238°.

При смешении ацетонового раствора гармана с иодистым метилом образуется кристаллический иодметилат, т. пл. 275°.

Из спиртового раствора гармана осаждается пикрат гармана насыщенным спиртовым раствором пикриновой кислоты, т. пл. 250—255°.

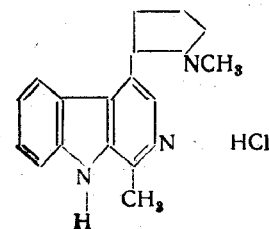
#### Примечание.

Ацетальдегид имеет температуру кипения 21°. Необходимо создать такие условия охлаждения, чтобы он конденсировался и возвращался в реакционную колбу. Для этого воду, поступающую в холодильник, следует пропустить через змеевик, погруженный в лед.

#### Бревиколлин из осоки парвской (хлористоводородная соль)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>·HCl

Мол. в. 301,93



Бревиколлин — алкалоид осоки парвской (*Carex brevicollis* DC) относится к новой группе индольных алкалоидов, в котором  $\beta$ -карболиновая циклическая система сочетается с пирролидиновым циклом. Приведенная структурная формула, установленная на основе изучения химических реакций бревиколлина и по данным инфракрасных и ультрафиолетовых спектров и масс-спектрометрии, еще не получила подтверждения синтезом.

По своим фармакологическим свойствам бревиколлин относится к препаратам ганглиоблокирующего действия и предлагается для использования в медицине.

#### Сырье и реактивы

Трава осоки парвской (сухая), кг . . .	1
Хлороформ, мл . . . . .	800—900
Метанол, мл . . . . .	10—15
Серная кислота (2%-ная), соляная кислота концентрированная, аммиак	

**Бревиколлин-основание.** В три пронумерованные широкогорлые колбы загружают равные порции сухой измельченной осоки парвской (примечание 1) и заливают в первую колбу 2%-ную серную кислоту. Экстрагируют алкалоиды настаиванием при 40—50° (для этого можно использовать термостат или проточную водяную баню, отрегулированную при помощи контактного термометра на заданную температуру). Через 3 ч экстракт сливают во вторую колбу, заполненную растением, и, если надо, доливают ее раствором кислоты. Растение в первой колбе заливают новой порцией 2%-ной серной кислоты. Обе колбы термостатируют для настаивания в течение того же времени. Далее раствор из второй колбы сливают в третью, из первой — во вторую, а первую в последний раз заливают свежим раствором кислоты. Теперь настаивание происходит во всех трех колбах в тех же условиях, что и раньше. Полученный насыщенный экстракт из третьей колбы сливают в чистую посуду и хранят его до очередного слива. Кислые растворы из второй и первой колбы переливают соответственно в третью и вторую, а первую теперь из цикла исключают вовсе.

Повторив настаивание в оставшихся двух колбах, присоединяют экстракт из третьей колбы к ранее полученному. Перелив раствор из второй в последнюю колбу, снова оставляют на настаивание и в заключение получают тре-

тий насыщенный экстракт. Объединив все три извлечения в большой бутылки, подщелачивают концентрированным аммиаком до pH 8—9 и экстрагируют хлороформом 6—7 раз порциями по 100 мл. Слои разделяют сифонированием.

Алкалоиды снова переводят в кислоту. При этом освобождают их от загрязняющих экстрактивных примесей. Эту операцию проводят в делительной воронке на 2 л, встряхивая хлороформный раствор последовательно три раза с 5%-ной серной кислотой (по 50 мл). Из вновь полученного объединенного кислого раствора алкалоиды осаждают концентрированным раствором аммиака, который прибавляют при перемешивании небольшими порциями до pH 9. Смесь оставляют стоять и на другой день осевший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Полученный коричневатый порошок растворяют при кипячении в колбе с обратным холодильником в трехкратном количестве метилового спирта, горячий раствор фильтруют и ставят на кристаллизацию в холодильник. Выпавшие кристаллы отсасывают и промывают на фильтре метиловым спиртом, охлажденным до 0°.

Выход от 3 до 5 г в зависимости от сорта имеющегося сырья (0,3—0,5% от массы травы). Т. пл. от 220 до 225° (в пределах 1°).

**Монохлоргидрат бревиколлина.** В стаканчике при кипячении растворяют 2,65 г бревиколлина в 5 мл воды, содержащей строго 1 экв по отношению к бревиколлину хлористого водорода (примечание 2). Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр и ставят на кристаллизацию. Выпавший кристаллический продукт отфильтровывают с отсасыванием, промывают водой и ацетоном. (Промывные воды присоединяют к водному маточнику, ацетон после промывания отбрасывают.) Монохлоргидрат бревиколлина — белые игольчатые кристаллы. Температура плавления кристаллогидрата 82—84°; безводного продукта 240—242°.

Выход 2—2,5 г.

Из водного маточника регенерируют бревиколлин-основание осаждением концентрированным аммиаком. Получают еще около 0,5 г бревиколлина.

#### Примечания.

1. Осока парвская широко распространена в кодрах Молдавии и на Подольской возвышенности Украины. Сырье можно



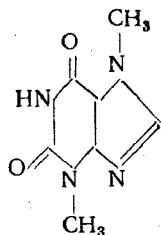
получить на пунктах по заготовке лекарственных растений, а также в ВИЛАРе.

2. На 2,65 г (0,01 моль) бревиколлина требуется 0,365 г хлористого водорода, что соответствует 1 мл концентрированной соляной кислоты.

### Теобромин из какао

$C_7H_8O_2N_4$

Мол. в. 180,17



Теобромин (3,7-диметил-2,6-диоксипурин) относится к пуриновым основаниям. В природе пурин не встречается, но его скелет лежит в основе ксантиновых производных, широко распространенных в животных и растительных организмах.

Алкалоиды пуриновой группы (теобромин, кофеин и др.) обладают сходными физиологическими свойствами. Они возбуждают центральную нервную систему и усиливают деятельность сердца.

Теобромин выделен А. А. Воскресенским в 1842 г. из какао (*Theobroma cacao*). Содержится также в чае и некоторых других растениях.

#### Сырье и реактивы

Шелуха какао, г . . . . .	100
Негашеная известь, г . . . . .	11

Шелуху какао (см. примечание) насыпают в 1-л фарфоровый стакан, наливают туда 500 мл воды и известковое молоко, содержащее 10 г негашеной извести. Все это тщательно перемешивают толстой стеклянной или деревянной палочкой и кипятят 20 мин. Экстракт отфильтровывают, отсасывая через марлевый фильтр. Остаток снова переносят в стакан, наливают в него 350 мл воды и известковое

молоко, содержащее 1 г негашеной извести, и повторяют извлечение.

Объединенный фильтрат упаривают в вакууме до 50 мл и вновь обрабатывают известковым молоком (9 г негашеной извести). При этом осаждаются смолы и красящие вещества. Смесь хорошо отсасывают, осадок еще раз размешивают в 50 мл воды и фильтруют. В объединенном фильтре содержится кальцийтеобромин. Фильтрат упаривают в вакууме до 15 мл и охлаждают до 8—10°. Теобромин осаждают, осторожно прибавляя концентрированную соляную кислоту (контролируют по конго), и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают на «гвоздике» и промывают ледяной дистиллированной водой.

Чтобы очистить сырой теобромин, его разводят в семикратном количестве воды и переводят в раствор, приливая раствор химически чистого едкого натра. Следует избегать избытка щелочи, так как это затрудняет выделение продукта. Через раствор пропускают углекислый газ до полного осаждения теобромина. Осадок выдерживают несколько часов, отфильтровывают и промывают ледяной водой.

Теобромин кристаллизуется в виде маленьких ромбических призм. Он хорошо растворим в горячей воде и спирте; почти не растворим в эфире, петролейном эфире и четыреххлористом углероде. Возгоняется без плавления при 290°.

Выход 0,5—0,8% в зависимости от содержания теобромина в исходном сырье.

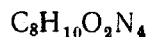
**Качественная реакция.** Из 50 мг теобромина, 3 мл воды и 6 мл 10%-ного раствора едкого натра приготавливают прозрачный раствор. Добавляют по 1 мл раствора концентрированного аммиака и 10%-ного раствора нитрата серебра. Смесь хорошо перемешивают встряхиванием. Образуется студенистая масса, пронизанная пузырьками воздуха. Она плавится при нагревании на водяной бане до 80° и застывает при охлаждении. Более сильное нагревание, а также освещение во время реакции приводят к образованию опалесцирующего или окрашенного раствора. Эта реакция характерна для теобромина; кофеин ее не дает.

#### Примечание.

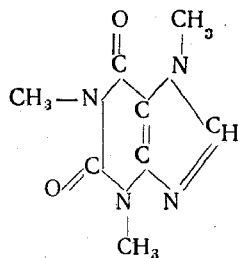
Шелуху какао можно приобрести на кондитерских фабриках. Дополнительного размельчения не требуется, так как это затруд-

няет последующую фильтрацию. Для выделения теобромина можно воспользоваться порошком какао, предварительно обезжиренным в аппарате Сокслета.

### Кофеин из чая



Мол. в. 194,20



Кофеин (1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин) — наиболее важное производное пурина. Содержание его в листьях чая достигает 3%, в зернах кофе — 1,5%. В СССР кофеин вырабатывает Батумский кофеиновый завод из огрубевших чайных листьев и обрезков кустов, а также из чайной пыли. Получают его и синтетически.

Кофеин применяется в медицине как средство, возбуждающее сердечную деятельность.

#### Сырье и реактивы

Чай или чайная пыль, г . . . . .	50
Оксид магния, г . . . . .	25
Хлороформ, мл . . . . .	150
Соляная кислота, перекись водорода, кофеин и аммиак	

К тонко измельченному чаю или к чайной пыли приливают взвесь окиси магния (25 г MgO в 150 мл воды), 250 мл воды и кипятят 10—15 мин. Водный раствор декантируют через тампончик ваты. Кипячение повторяют еще два раза с новыми порциями воды по 150 мл. Объединенную водную вытяжку подкисляют 25 мл разбавленной серной кислоты (проверяют по конго кислотность среды) и концентрируют в выпарительной чашке на водяной бане до одной трети объема. Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр и пять раз извлекают хлороформом.

На каждую экстракцию затрачивают 30 мл растворителя.

Хлороформную вытяжку промывают сначала несколькими миллилитрами разбавленной щелочи, а затем таким же количеством воды. Растворитель отгоняют на водяной бане. В остатке получают сырой кофеин, который перекристаллизуют из 8—10 мл горячей воды.

Выход 0,8—1 г.

Кофеин кристаллизуется в виде тонких белых шелковистых игл; т. пл. 234°.

*Возгонка кофеина из сухого чая.* Небольшое количество растертого чая помещают на часовое стекло и накрывают его вторым часовым стеклом. Осторожно нагревая, наблюдают возгонку кофеина. Он оседает на верхнем стекле в виде длинных, слегка окрашенных игл.

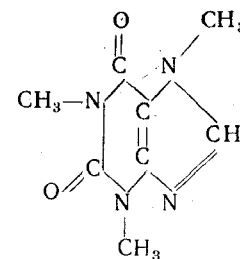
*Качественные реакции.* К 10 мг кофеина приливают 10 капель 5%-ной перекиси водорода, 1 каплю 25%-ной соляной кислоты и выпаривают на водяной бане. Остаток делят на две части. Первую часть тотчас увлажняют небольшим количеством водного раствора аммиака. Появляется пурпуровая окраска, объясняемая образованием аммонийной соли тетраметилаллоксантина.

Ко второй части добавляют три капли воды и 5 мг кодеина. Появляется васильково-синяя окраска.

### Кофеин из мочевой кислоты

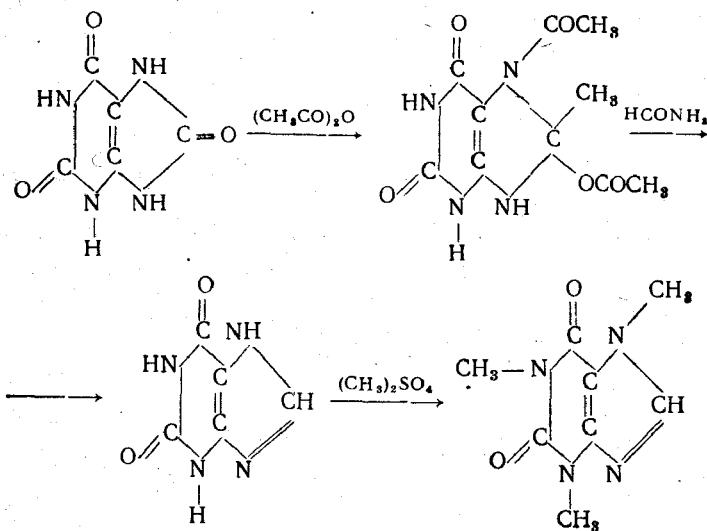


Мол. в. 194,20



Несмотря на большие возможности получения кофеина и теобромина из растительного сырья, в ряде стран пуриновые алкалоиды производят синтетическим путем. Исходным материалом в этом случае обычно служит мочевая кислота, гуанин, циануксусная кислота и ее эфиры.

Из мочевой кислоты кофеин может быть получен по следующей схеме:



#### Реактивы

Мочевая кислота, г	10
Уксусный ангидрид, мл	30
Пиридин, мл	15
Формамид, мл	50
Диметилсульфат, мл	6,5
Ацетон, едкий натр, серная кислота, активированный уголь	

**Триацетилдиаминоурацил.** В трехгорлой колбе со шлифами, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой с парафиновым затвором, кипятят на масляной бане при перемешивании в течение 7 ч смесь 10 г мочевой кислоты, 30 мл уксусного ангидрида и 15 мл пиридина. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу ставят на ночь для кристаллизации в холодильник. Выпавший продукт отсасывают, промывают несколько раз водой и холодным ацетоном. Просушивают продукт вначале на воздухе для удаления ацетона, затем в сушильном шкафу при  $100^\circ$  до отсутствия запаха уксусного ангидрида.

Полученный продукт в виде светло-серого порошка (11,7 г; 73% от теоретического) можно использовать в

следующей стадии без дополнительной перекристаллизации. При желании его кристаллизуют из воды (1 : 30) с добавкой активированного угля.

**Ксантин.** В круглодонной колбе растворяют 10 г неперекристаллизованного триацетилдиаминоурацила в 50 мл формамида и, присоединив шариковый холодильник, раствор нагревают на масляной бане до легкого кипения и при этой температуре выдерживают его в течение 30 мин. Для охлаждения паров через муфту холодильника вместо воды просасывают воздух.

После охлаждения реакционную смесь отсасывают и промывают несколько раз ацетоном, затем водой. Высушивают продукт при  $100^\circ$ . Выход неочищенного ксантина, в виде серого порошка, составляет 5 г (88% от теоретического).

Очистку проводят следующим образом. В 75 мл кипящего 1 н. раствора NaOH вносят 5 г ксантина. Раствор охлаждают, вносят 2,5 г активированного угля и кипятят. Уголь отфильтровывают и из горячего фильтрата осаждают при перемешивании ксантин 4 н.  $H_2SO_4$  (около 13 мл). Выход 4 г. Полученный продукт — бесцветный или слегка желтоватый порошок.

**Кофеин.** В круглодонной колбе на 100 мл, снабженной мешалкой, обратным холодильником, двумя капельными воронками и термометром, расплавляют в 8 мл воды 4 г ксантина. К расплаву добавляют несколько капель тимолового синего, температуру реакционной массы доводят до  $35^\circ$  и прибавляют по каплям одновременно из двух капельных воронок диметилсульфат (около 6,5 мл) и 60%-ную щелочь (около 11 мл), которая содержит также несколько капель индикатора. Значение pH реакционной смеси должно быть между 8—9 (легкое синее окрашивание индикатора; область перехода тимолового синего 8—9,6). Во время прибавления реактивов температуру поддерживают при  $35^\circ$  охлаждением. Диметилсульфат и щелочь прекращают добавлять, когда реакционная смесь становится прозрачной. Весь процесс занимает около 40 мин. После этого смесь перемешивают еще 30 мин при данном значении pH, добавляя по мере надобности щелочь.

Для выделения кофеина к массе добавляют 5 г кристаллического ацетата натрия в 2,5 мл воды и оставляют на ночь в холодильнике. Кофеин отсасывают, промывают

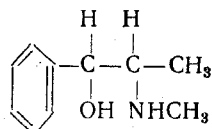
ледяной водой и перекристаллизовывают из небольшого количества горячей воды.

Выход около 1 г.

### L-Эфедрин из кузьмичевой травы

$C_{10}H_{15}NO$

Мол. в. 165,34



Эфедрин, 1-фенил-2-метиламинопропанол, содержится в различных видах эфедры (*Ephedra sp.*), распространенной в умеренных и субтропических зонах всего земного шара. С древнейших времен применяется в медицине. Из китайского вида *Ephedra sinica Stapf* (местное название Ма-Хуанг) в 1887 г. Нагаи выделил чистый эфедрин.

Эфедрин обладает двумя различными асимметрическими атомами углерода и поэтому, кроме оптических изомеров, образует также диастереомеры, называемые псевдоэфедринами. Природные эфедрин и псевдоэфедрин отличаются конфигурацией асимметрического центра, соседнего с фенильной группой.

Эфедрин широко применяется в медицине как препарат, оказывающий возбуждающее действие на симпатические нервы и стимулирующий кровообращение. Главное применение — лечение бронхиальной астмы.

#### Сырье и реактивы

Трава эфедры, г . . . . .	250
Уксусная кислота, мл . . . . .	50
Едкий натр (15%-ный раствор), мл . . . . .	20
Эфир, мл . . . . .	500
Щавелевая кислота (кристаллическая), г . . . . .	5
Сульфат натрия (безводный), г . . . . .	10

В 3-л склянку с тубусом помещают измельченную сухую траву эфедры и экстрагируют 1,5 л 2%-ной уксусной кислоты в течение 4 ч на качалке. Экстракт отсасывают, а растение повторно экстрагируют 1 л 2%-ной уксусной кислоты в течение того же времени. Профильтрованный объединенный экстракт упаривают в вакууме до 300 мл, переносят в делительную воронку и осторожно подщелачивают 15%-ной щелочью до pH ~ 10. Алкалоиды пяти-

кратно извлекают эфиром порциями по 100 мл. Эфирный экстракт сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют и маслообразный остаток обрабатывают 20 мл 2н.  $CH_3COOH$  и затем 50 мл 10%-ного раствора щавелевой кислоты и оставляют на кристаллизацию. Выпавший эфедрин-оксалат отфильтровывают, промывают 10 мл холодной воды и перекристаллизовывают из горячей воды. Т. пл. 249°. Выход 3—4,5 г.

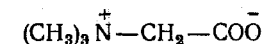
L-Эфедрин-оксалат трудно растворим в холодной воде, в противоположность этому псевдоэфедрин-оксалат растворяется легко. Это свойство алкалоидов используют для их разделения. Температура плавления псевдоэфедрина 235°.

### 7. АМИНОКИСЛОТЫ

#### Бетаин из патоки

$C_5H_{11}O_2N$

Мол. в. 117,15



Бетаин представляет собой триметиламиноуксусную кислоту и рассматривается как внутренняя соль четырехзамещенного аммониевого основания.

Как метилирующий агент бетаин участвует в процессах обмена веществ в живых организмах — в реакциях метилирования. Наряду с холином бетаин применяют для профилактики жирового перерождения печени. Хлоргидрат бетаина (ацидин) используют в медицине как источник соляной кислоты, его назначают при недостаточной кислотности желудочного сока. Свободным бетаином лечат язву желудка. Как витамин бетаин все чаще вводят в кормовые рационы птиц и животных.

Содержится бетаин в сахарной свекле (*Beta vulgaris*), отходы от переработки которой (меласса, сепарационный шлоко, спиртовая барда) — источник его получения. Выделение бетаина из отходов основано на том, что хлоргидрат его плохо растворим в концентрированной соляной кислоте. Бетаинхлоргидрат выделяют на заводах вместе с глутаминовой кислотой.

#### Сырье и реактивы

Кормовая патока (меласса), г . . . . .	200
Активированный уголь, г . . . . .	30—50
Соляная кислота, этиловый спирт, негашеная известь, углекислый газ	

**Обессахаривание кормовой патоки известью (сепарация).** Кормовую патоку разбавляют 1800 мл воды в большом стакане и перемешивают механической мешалкой. Образуется раствор, содержащий около 5% сахара. К охлажденному до 12° раствору прибавляют малыми дозами 55 г негашеной порошкообразной извести, непрерывно перемешивая и следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 14° (примечание 1). Сахароза осаждается в виде трикальцийсахарата. Через час смесь фильтруют, отсасывая на воронке Бюхнера через полотняный фильтр. Зернистый осадок промывают 50 мл холодной воды. Фильтрат нагревают 1 ч на водяной бане до 95° и получают еще порцию сахарата (примечание 2), который также отфильтровывают и промывают. Из полученного фильтрата (сепарационный щелок) выделяют бетаин.

**Получение бетаинхлоргидрата.** Сепарационный щелок (примечание 3) очищают от извести, осаждая ее углекислым газом. Выпавший карбонат кальция отфильтровывают. Фильтрат концентрируют до сиропа (200—250 мл) в большой выпарительной чашке на водяной бане. Концентрат переносят в гидролизатор — круглодонную колбу, снабженную обратным шариковым холодильником. В колбу добавляют концентрированную соляную кислоту в количестве, равном объему упаренного щелока, и 8 ч гидролизуют под тягой на водяной бане при 95—100°. В конце гидролиза осторожно добавляют активированный уголь.

Горячий гидролизат фильтруют через бумажный фильтр, промывая осадок небольшим количеством горячей воды. Осадок отбрасывают, а фильтрат с промывной водой упаривают на 1/3 на водяной бане под вакуумом водоструйного насоса. После охлаждения фильтруют на воронке Бюхнера. Осадок, состоящий в основном из хлорида калия, промывают на фильтре концентрированной соляной кислотой и отбрасывают. Фильтрат упаривают (под вакуумом) на водяной бане до густого сиропа и выдерживают при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы хлоргидрата бетаина отфильтровывают.

Выход 10% от массы взятого на обработку щелока. Глутаминовая кислота, остающаяся в фильтрате, может быть выделена (см. стр. 224).

Чтобы очистить сырой бетаинхлоргидрат от гуминовых веществ, его растворяют в двойном количестве горячей

дистиллированной воды и добавляют активированный уголь (до 8% к массе осветляемого раствора). Суспензию нагревают 1 ч на водяной бане при 80° и еще теплую отсасывают через бумажный фильтр. Раствор упаривают на водяной бане под вакуумом водоструйного насоса до состояния густой кристаллической каши. Кашку переносят в кристаллизатор и оставляют на сутки. Кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством абсолютного этилового спирта, отсасывают и растворяют при обычной температуре в 40%-ной соляной кислоте, взятой из расчета 1 мл кислоты на 1 г сырой соли. В осадке остается хлористый калий. Его отфильтровывают и промывают на фильтре 3—5 мл соляной кислоты той же концентрации, перемешивая стеклянным шпателем. Фильтрат выпаривают под вакуумом.

Когда образуется кристаллическая полутвердая масса, ее переносят в кристаллизатор и ставят в холодильник на 5—8 ч. Кристаллы бетаинхлоргидрата отделяют фильтрованием. На фильтре их промывают (не более 0,5 мл на 1 г соли), отсасывают и отжимают на пористой пластинке или между листами фильтровальной бумаги. Окончательно досушивают в вакуум-эксихаторе или в сушильном аппарате при температуре не выше 80°. Получается технический продукт. Если его очистить от тяжелых металлов на ионообменной колонке и повторно осветлить активированным углем, то получится лекарственный препарат типа ацидина.

Выход бетаинхлоргидрата  $[(CH_3)_3N^+CH_2COOH]Cl^-$  зависит от содержания бетаина в исходном сырье. Т. пл. 227—228° (с разложением).

Бетаинхлоргидрат — удобная форма для хранения. Свободный же бетаин очень гигроскопичен, поэтому перед применением его, получают из соли одним из следующих методов: 1) смешиванием бетаинхлоргидрата с 1 экв щелочи и экстракцией горячим спиртом; 2) удалением хлористого водорода при нагревании соли с серной кислотой (серную кислоту осаждают гидратом окиси кальция (бария); фильтрат после отделения сульфата упаривают и экстрагируют горячим спиртом); 3) удалением соляной кислоты при пропускании раствора соли бетаина через анионообменник.

Свободный бетаин — бесцветные моноклинные призмы или листочки; т. пл. 293° (с разложением). Пикрат —

желтые призмы; т. пл. 183° (из воды). С водой образует моногидрат. Водный раствор имеет нейтральную реакцию.

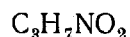
#### Примечания.

1. Для получения не растворимого в холодной воде сахара  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3CaO$  на 1 моль сахарозы берут более 3 моль окиси кальция.

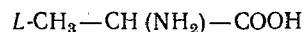
2. Содержащийся в растворе монокальцийсахарат  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot xCaO$  при нагревании распадается на нерастворимый трикальцийсахарат и свободный сахар.

3. Готовый сепарационный щелок можно приобрести на сахарных заводах, имеющих цехи известковой сепарации сахара из мелассы (патоки).

### L-Аланин

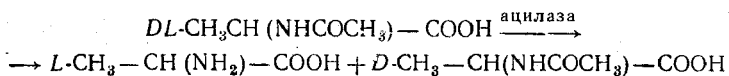
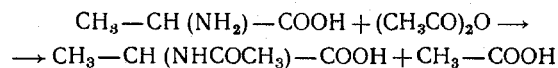
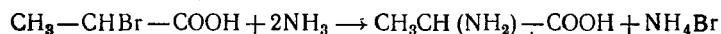


Мол. в. 89,10



L-Аланин —  $\alpha$ -аминопропионовая кислота — обычная составная часть всех белков. В организме растений и животных она образуется из пировиноградной кислоты в результате ее ферментативного переаминирования или прямым ферментативным восстановлением и аминированием. В свою очередь аланин реакциями переаминирования и дезаминирования превращается в пировиноградную кислоту; эти превращения подтверждают непосредственную связь аминокислот с углеводами в процессе обмена.

L-Аланин можно выделить из продуктов гидролиза белков, а также получить одним из общих методов синтеза аминокислот. Синтетический аланин образуется в виде рацемата, который можно расщепить на оптические антиподы, например, используя энзимы. В данном случае применяют ацилазу. Этот фермент катализирует быстрый гидролиз N-ацетильных производных L-аминокислот и практически не действует на D-изомеры.



#### Реактивы

$\alpha$ -Бромпропионовая кислота, г . . . . .	10
Уксусный ангидрид, мл . . . . .	3
Уксусная кислота, мл . . . . .	10
Метиловый спирт, мл . . . . .	135
Эфир, мл . . . . .	25
Этиловый спирт (95%-ный), мл . . . . .	50
Бензол, мл . . . . .	60
Ацетон, мл . . . . .	60
Ацилаза, мг . . . . .	100
Аммиак, соляная кислота	

**Получение DL-аланина.** В склянку с притертой пробкой емкостью 400 мл наливают 300 мл концентрированного аммиака (примечание 1), охлаждают до 1—4° и медленно при перемешивании приливают 10 г холодной  $\alpha$ -бромпропионовой кислоты (т. кип. 100—102° при 15 мм рт. ст. — примечание 2). Смесь выдерживают 4 суток. Затем раствор упаривают в вакууме до 20 мл, фильтруют и фильтрат разбавляют пятикратным количеством метилового спирта. После стояния в течение ночи в холодильнике (0—4°) выпавшие кристаллы отсасывают и промывают 25 мл холодного метилового спирта и затем 25 мл эфира. Выход сырого аланина 4—5 г.

Для очистки продукт растворяют в 20 мл воды (при надобности нагревают), добавляют 10 мл метилового спирта и смесь для кристаллизации оставляют на ночь в холодильнике. Затем кристаллы отсасывают и промывают.

Выход чистого DL-аланина 3,5—4 г (65—70% от теоретического). Т. пл. (с разложением) 285°.

**Получение N-ацетил-DL-аланина** (примечание 3). В пробирку диаметром 20 и длиной 150 мм с термометром, опущенным до дна, помещают 2 г DL-аланина и 5 мл уксусной кислоты. Пробирку закрепляют в вертикальном положении и нагревают маленьким пламенем горелки до 105°, затем горелку убирают. Взвесь перемешивают и когда температура снизится до 100°, добавляют 3 мл уксусного ангидрида и отсчитывают время. Через 1 мин, в течение которой температура падает до 95°, а затем повышается до 103° (экзотермический процесс) и снова начинает снижаться, пробирку охлаждают водопроводной водой до 50—60° и раствор выливают в круглодонную колбу емкостью 200 мл. Пробирку ополаскивают дважды 40 мл

дистиллированной воды и воду сливают в колбу с продуктом, помещают туда фарфоровый кипятыльник и отгоняют в вакууме (на водяной бане) большую часть воды и кислоты до образования густого сиропа. Пробку и стенки колбы ополаскивают из пипетки 10 мл ацетона, добавляют 10 мл бензола и снова полно отгоняют растворители в вакууме. Остаток воды отгоняют с новой порцией бензола в виде азеотропной смеси. Ацетилаланин — белый порошок, который растворяют в 50 мл ацетона при нагревании на водяной бане, раствор переливают в колбочку Эрленмейера и упаривают наполовину или на одну треть от первоначального объема, охлаждают льдом и, протирая стенки стеклянной палочкой, вызывают кристаллизацию. Следует иметь в виду, что ацетилаланин дает пересыщенные растворы.

Продукт отфильтровывают, промывают холодным ацетоном и сушат. Т. пл. 134—136°. Выход 2 г.

**Получение L-аланина.** Ацетил-DL-аланин помещают в пробирку диаметром 20 и длиной 150 мм, добавляют раствор, содержащий 1 мл концентрированного аммиака в 10 мл воды, проверяют реакцию среды и прибавлением разбавленного аммиака доводят pH до 8. Затем прибавляют 100 мг порошкообразной ацилазы или 2 мл свежего раствора ацилазы (примечание 4), перемешивают стеклянной палочкой и обмывают ее дистиллированной водой. Пробирку доливают водой до половины объема и оставляют на ночь при комнатной температуре или на 4 ч при 37°. Затем к раствору добавляют 3 мл уксусной кислоты для дезактивации фермента и, если среда раствора не соответствует pH 5, добавляют еще кислоты. Мутный раствор переливают в колбу Эрленмейера емкостью 125 мл, добавляют 100 мг активированного угля и для коагуляции белка смесь быстро нагревают, вращая колбу над пламенем горелки. Белок и уголь отфильтровывают, раствор переносят в круглодонную колбу, добавляют 25 мл бензола и упаривают в вакууме. Остатки воды и уксусной кислоты отгоняют, добавив в колбу еще 15 мл бензола.

В колбе остается смесь L-аланина и N-ацетил-D-аланина в виде белой массы. Ее обрабатывают при нагревании на водяной бане 15 мл 95%-ного спирта, при этом N-ацетил-D-аланин растворяется. Трудно растворимый L-аланин после охлаждения смеси отфильтровывают и промывают холодным спиртом. Кристаллы, оставшиеся в

колбе, растворяют в 2 мл воды при нагревании. Раствор пипеткой переносят в маленькую колбочку Эрленмейера, колбу из-под аланина ополаскивают еще 2 мл воды и переносят пипеткой в ту же колбочку. Сюда же присоединяют отфильтрованные кристаллы и все растворяют при нагревании, горячий раствор фильтруют, засасывая в баллончик, открытый конец которого оборачивают кусочком ваты (см. стр. 29). Раствор из баллончика сливают в чистую колбочку; ее и баллончик ополаскивают последовательно 1 мл воды и 5 мл теплого 95%-ного спирта, которые присоединяют к фильтрату, туда же приливают 95%-ный спирт (10—15 мл) до выделения L-аланина и оставляют для завершения кристаллизации. Продукт отсасывают и промывают спиртом.

Выход L-аланина 0,5—0,6 г.  $[\alpha]_D$  от +13,5 до +14,4° (в 1 н. HCl).

#### Примечания.

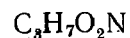
1. В синтезе используют большой избыток аммиака (70 моль), с тем чтобы уменьшить образование побочных продуктов (например,  $\alpha, \alpha'$ -иминодипропионовой кислоты).

2. Можно применять готовую  $\alpha$ -бромпропионовую кислоту, предварительно перегнав ее в вакууме, или получить бромированием пропионовой кислоты.  $\alpha$ -Хлорпропионовая кислота дает более низкий выход (40—45%).

3. Для успешного проведения ацилирования необходимо очень строго соблюдать концентрацию, температуру и продолжительность реакции.

4. Свежий раствор ацилазы готовят следующим образом. Со свежей свиной почки (около 75 г) срезают жир, разрезают ее на мелкие куски, растирают в ступке с песком и суспендируют в 150 мл воды. Смесь центрифугируют на холоду до получения прозрачного раствора. Раствор осторожно декантируют в целлофановый мешочек (длиной 20, диаметром 2,5 см), завязывают его, помещают в ванну с холодной проточной водой и оставляют на ночь. При диализе удаляются растворимые компоненты почек, мешающие выделению аминокислоты. Раствор фермента снова центрифугируют и сохраняют при 5°. Объем составляет примерно 75 мл.

#### $\beta$ -Аланин

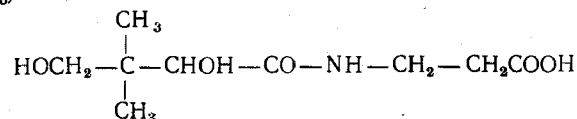


Мол. в. 89,10

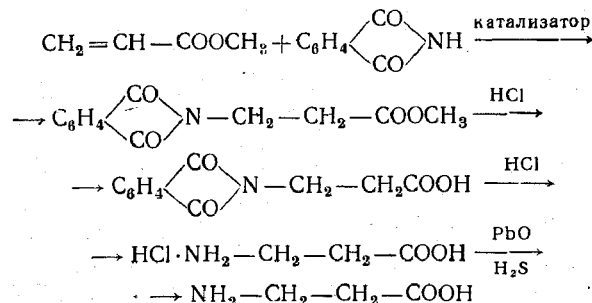


$\beta$ -Аланин, или  $\beta$ -аминопропионовая кислота, имеет важное биологическое значение. Она стимулирует рост дрожжей и многих других микроорганизмов, а также

является составной частью пантотеновой кислоты (витамин В<sub>3</sub>):

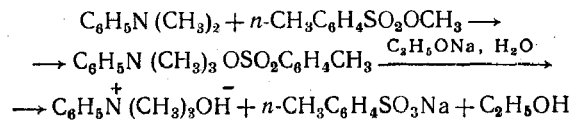


Изящный синтез β-аланина предложен акад. В. М. Родионовым по схеме



Метилакрилат (I) конденсируют в присутствии специального катализатора — гидрата окиси триметилфениламмония  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_3]\text{OH}^-$  в метиловый эфир фталил-β-аланина (II), который гидролизуют в одну стадию, не выделяя свободной кислоты (III), до хлоргидрата β-аланина. Для выделения свободного β-аланина его хлоргидрат обрабатывают окисью свинца и полученную свинцовую соль разлагают сероводородом.

Катализатор готовят по реакции



#### Реактивы

Метиловый эфир	<i>n</i> -толуолсульфокис-	
лоты, г		25
Диметиланилин, г		18
Натрий металлический, г		0,55
Фталимид, г		14,7
Метилакрилат, г		30
Окись свинца, мг		100
Этиловый спирт, бензол, гидрохинон, сероводород		

**Приготовление катализатора.** Осторожно нагревают на водяной бане 25 г метилового эфира *n*-толуолсульфокислоты и 16,5 г диметиланилина. Жидкая смесь постепенно затвердевает, затем плавится и снова застывает в кристаллическую массу (с большим выделением тепла). Из свежеперегнанного диметиланилина четвертичная соль получается с количественным выходом и не нуждается в перекристаллизации. Т. пл. 160—161°.

В 15 мл спирта растворяют 7,6 г четвертичной соли и вносят в раствор этилата натрия, полученного из 0,55 г натрия и 15 мл спирта. Немедленно и почти полностью выпадает *n*-толуолсульфонат натрия, который отсасывают и промывают небольшим количеством спирта. Спиртовой раствор (фильтрат), содержащий гидрат окиси триметилфениламмония, можно немедленно использовать.

**Метиловый эфир фталил-β-аланина (II).** В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, доходящей почти до дна колбы, вносят 14,7 г фталимида и нагревают до 80° на водяной бане. Затем прибавляют на кончике шпателя (около 0,01 г) гидрохинона и 5 мл спиртового раствора катализатора. При работающей мешалке через 10—15 мин через холодильник приливают 50 мл метилакрилата (примечание 1) и вносят еще несколько кристалликов гидрохинона. В то же время из воронки по каплям добавляют еще 10—15 мл катализатора. После растворения всего фталимида смесь нагревают еще 20 мин до 80—95° (примечание 2). Горячий раствор отсасывают и выпаривают фильтрат при 40—60°. Остаток масла при охлаждении затвердевает. Неочищенный препарат плавится при 65—77°. Выход 91—93% (на фталимид). Температура плавления продукта после перекристаллизации из спирта и из бензола 73—75°.

**Гидролиз метилового эфира фталил-β-аланина.** В круглодонную колбу на 0,5 л, снабженную обратным холодильником, помещают 14 г фталимидного производного (II) и 150 мл 20%-ной соляной кислоты и кипятят. Во избежание перегрева в колбу вносят стеклянные капилляры или кусочки неглазурованного фарфора. В течение часа раствор становится прозрачным, а затем начинает осаждаться фталевая кислота. После 8 ч кипячения реакционную смесь охлаждают и отсасывают фталевую кислоту. Полученный фильтрат упаривают в открытой чашке на



водяной бане до сиропа и остаток переносят в эксикатор. После стояния в течение 12 ч кристаллы отсасывают, промывают охлажденным спиртом и перекристаллизовывают солянокислый β-аланин из спирта. Т. пл. 116—120°. Из маточника после упаривания выделяют еще небольшое количество менее чистой соли.

Выход 79—83%.

**Выделение свободного β-аланина.** В фарфоровой чашке смешивают 10 г солянокислого β-аланина с 30 г окиси свинца и 50 мл воды. Смесь кипятят 3 мин на сетке, а затем выпаривают на водяной бане досуха. Полученную массу нагревают при 60—80° в сушильном шкафу в течение 3 ч, растирают в порошок, извлекают горячей водой, отсасывают осадок и через фильтр пропускают сероводород. Выпавший осадок сернистого свинца отфильтровывают, фильтрат концентрируют на водяной бане до небольшого объема, вновь фильтруют и снова упаривают до начала кристаллизации. После продолжительного стояния в эксикаторе над хлористым кальцием выпавшие кристаллы β-аланина отсасывают и промывают спиртом. Из маточника выделяют еще две фракции продукта. Первая фракция плавится при 193—194,5°, вторая — при 196,5—198° и третья — при 197—198°.

После перекристаллизации первой фракции получают около 5 г β-аланина (72%).

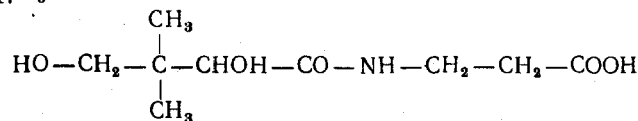
#### Примечания.

1. Вместо метилового эфира акриловой кислоты можно использовать этилакрилат.
2. Фталимидное производное растворяется почти полностью, иногда лишь остается небольшой осадок полимера метилакрилата.

#### D-Пантотеновая кислота из α-окси-β, β-диметил-γ-бутиролактона и β-аланина

$C_9H_{17}O_5N$

Мол. в. 219,24

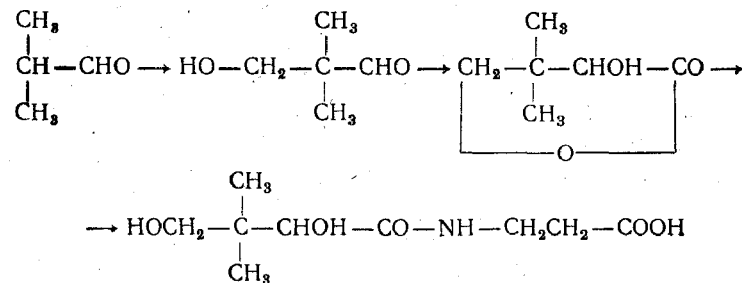


D-Пантотеновая кислота, D(+)-N-(α,γ-диокси-β, β-диметилбутирил)-β-аланин, содержится в протоплазме клеток животных и растительных тканей, синтезируется некоторыми плесеньями, микроорганизмами и различными

растениями. В 1933 г., когда не было известно о природе этого витамина, а только обнаружено стимулирующее действие его на развитие дрожжей, Вильямс назвал ее «пантотеновой» кислотой, что означает «вездесущая».

Пантотеновая кислота необходима для нормального роста и развития всех организмов.

Синтезирована пантотеновая кислота впервые в 1940 г. Вильямсом, затем были описаны почти одновременно еще несколько методов ее получения. Все синтезы сводятся к конденсации производных α, γ-диокси-β, β-диметилмасляной кислоты с производными β-аланина.



#### Реактивы

Изомасляный альдегид, г	50
Формалин (40%-ный), мл	56
Хинин хлоргидрат, г	10,7
β-Аланин, г	4
Метиловый спирт, мл	30
Ацетон, л	1
Углекислый калий, г	40
Цианистый калий, г	7,7
Бисульфит натрия, эфир, едкий натр, соляная кислота, барит, карбонат кальция	

#### Получение α, α-диметил-β-оксипропионового альдегида.

В круглодонной колбе, установленной в ледяной бане, к смеси, содержащей 50 г изомасляного альдегида и 56 мл 40%-ного формалина, при перемешивании добавляют небольшими порциями 40 г поташа, следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 20°. После добавления поташа смесь перемешивают в течение 1 ч. Когда смесь достигнет комнатной температуры, ее экстрагируют несколько раз эфиром, эфирный экстракт сушат сульфатом натрия, а эфир отгоняют. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию 83—86° (при 15 мм

рт. ст.). При охлаждении продукт затвердевает. Его перекристаллизовывают из спирта и сушат при 60° в вакууме. Т. пл. 96—97°.

*α-Окси-β,β-диметил-γ-бутиролактон (рацемат).* В колбу помещают 13 г бисульфата натрия и 12 г *α, α*-диметил-β-оксипропионового альдегида и перемешивают при нагревании на паровой бане до полного растворения. Затем при 5—10° добавляют раствор, содержащий 7,7 г цианистого калия (работать надо под тягой!), перемешивают 1 ч на бане со льдом. При комнатной температуре верхний слой циангидрина отделяют, а водный экстрагируют несколько раз эфиром. Эфирный экстракт присоединяют к основной массе продукта и полученный раствор медленно приливают к 100 мл охлажденной концентрированной соляной кислоты так, чтобы температура не превышала 10—15°. Затем реакционную массу оставляют при комнатной температуре на ночь.

На другой день к смеси приливают такое количество воды, чтобы растворился выпавший хлористый аммоний, эфир, не отделяя от водного слоя, отгоняют и для завершения гидролиза нагревают остаток в колбе, снабженной обратным холодильником, при 100° в течение 3 ч. К охлажденной смеси приливают 30%-ный раствор соды почти до нейтральной реакции и насыщенным раствором бикарбоната натрия доводят до pH 7,2.

Водный раствор в аппаратуре непрерывного действия (см. рис. 33) экстрагируют эфиром 16 ч. Эфирный раствор сушат сульфатом натрия и затем фракционируют. Лактон перегоняется при 119—121° и 15 мм рт. ст. Он затвердевает при охлаждении. Для очистки его растворяют в эфире, к эфирному раствору добавляют лигроин до помутнения и ставят на кристаллизацию. Выпавшие игольчатые кристаллы отсасывают, промывают лигроином и сушат в вакууме над пятиокисью фосфора. Т. пл. 56—58°. Выход 8,7 г (58% от теоретического).

*Соль хинина и D-α,γ-диокси-β,β-диметилмасляной кислоты.* В 16 мл воды и 15 мл 4 н. NaOH нагревают при 80—90° 7 г лактона-рацемата до завершения гидролиза. После охлаждения избыток щелочи нейтрализуют 2,5 н. HCl, разбавляют до 130 мл и добавляют при перемешивании 10,7 г хлоргидрата хинина. Смесь непродолжительное время нагревают при 80—90° на водяной бане и ставят для кристаллизации на ночь в холодильник, добавив в

качестве затравки небольшое количество хлоргидрата хинина.

Кристаллы отделяют, промывают холодной водой и сушат при 60°. Выход 10,8 г. Маточник концентрируют и выделяют еще 0,2 г вещества. Общий выход 11 г (86% от теоретического). Т. пл. 189°,  $[\alpha]_D^{25}$  —130,5° (в метило-вом спирте).

*D-α-Окси-β, β-диметил-γ-бутиролактон.* Нагревают на водяной бане 10 г соли хинина в 25 мл 2,5 н. HCl. Экстрагируют эфиром 10 ч. Эфирный раствор упаривают досуха и остаток обезвоживают смесью спирта с бензолом. Для этого к веществу добавляют небольшое количество смеси растворителей, которые отгоняют. Операцию повторяют 2—3 раза. Перекристаллизовывают продукт из смеси бензола с петролейным эфиром (т. кип. до 40°). Выход 2 г.

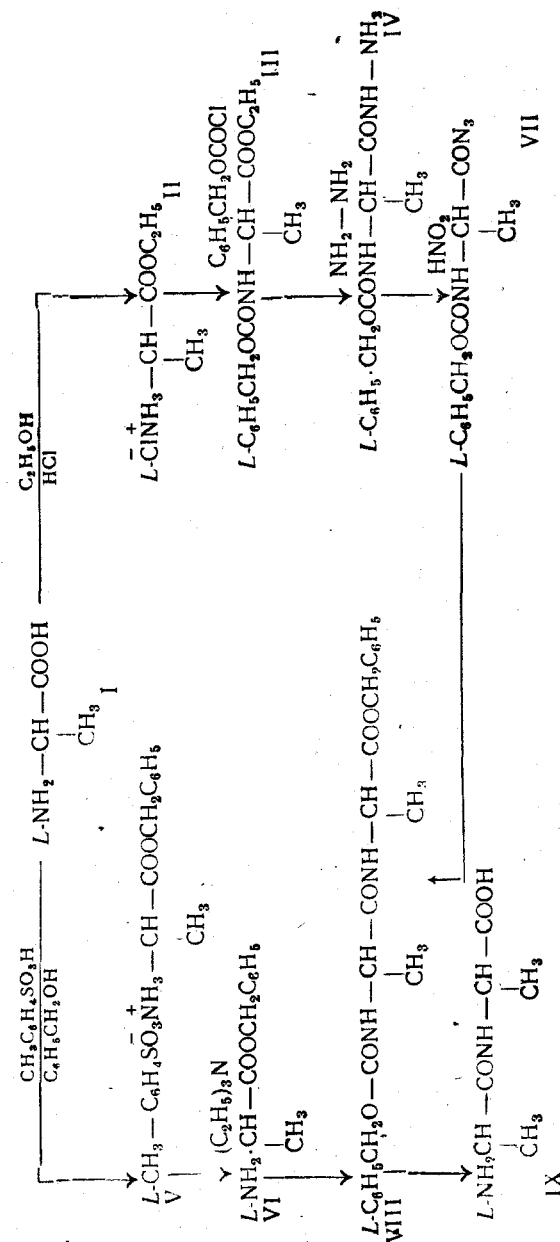
Т. пл. 89—90°;  $[\alpha]_D^{25}$  —50,7° (в воде).

*Кальциевая соль D-пантотеновой кислоты.* Нагревают 3 ч при 70° смесь 2 г лактона и 4 г этилового эфира β-аланина. Полученную смесь эфиров оставляют при комнатной температуре, перемешивая 3,5 ч со 160 мл 0,45 н. барита. Ион бария удаляют осаждением 6 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сульфат бария отделяют на центрифуге и промывают два раза водой. Маточник и промывные воды объединяют и доводят pH этого раствора до 5—6 прибавлением пиридина. Раствор упаривают досуха в вакууме при 25°. Полученный бесцветный сироп сушат в вакууме над серной кислотой. Затем растворяют в 15 мл метилового спирта и при сильном перемешивании разбавляют 600 мл ацетона. Смесь выдерживают при 0°, пока не отделится частично кристаллизующееся масло и жидкость не станет прозрачной. Растворитель сливают, а нерастворившуюся часть снова обрабатывают метиловым спиртом и ацетоном. Оба маточника объединяют и упаривают досуха в вакууме при 25°. Полученное масло растворяют в небольшом количестве воды, нейтрализуют до pH 7,5 0,9 н. раствором барита и экстрагируют 9 ч эфиром для выделения непрореагировавшего лактона. В водном растворе удаляют ионы бария 6 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сульфат дважды промывают водой. Маточник и промывные воды объединяют, доводят pH пиридином до 5—6 и упаривают досуха в вакууме при 25°. Масло сушат в вакууме при 40° и экстрагируют много раз ацетоном при

Кислоту растворяют в воде и нейтрализуют карбонатом кальция. Избыток карбоната отфильтровывают и раствор упаривают досуха в вакууме при 25°. Остаток обрабатывают ацетоном, причем образуется микрокристаллический порошок. Для очистки его растворяют в минимальном количестве метанола, следы примесей отфильтровывают и медленно выливают раствор в большое количество ацетона при перемешивании. Осадок отфильтровывают и сушат в вакууме при 78°.  $[\alpha]_D^{25} + 24,3^\circ$  (в воде).

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$$
$$\begin{array}{ccccccc} \text{H}_2\text{NCH} & - & \text{CONH} & - & \text{CH} & - & \text{COOH} \\ | & & & & | & & \\ \text{CH}_3 & & & & \text{CH}_3 & & \end{array}$$

\* B. F. Erlander, E. Brand. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3508.



# Реактивы

L-Аланин, г	23
Хлороформ, мл	180
Окись магния, г	5,2
Пиридин, мл	5
Этилацетат, мл	60
Гидразингидрат, г	7
Бензол, мл	50
n-Толуолсульфокислота, г	25
Бензиловый спирт, г	50
Карбобензоксихлорид (бензиловый эфир хлоругольной кислоты), г	22
Триэтиламин, г	20
Уксусная кислота ледяная, мл	60
Нитрит натрия, г	3,7
Метанол, мл	30
Петролейный эфир, мл	30
Спирт, абсолютный эфир, соляная кислота, едкий натр, сульфат натрия	

**Хлоргидрат этилового эфира L-аланина (II).** В суспензию, содержащую 13 г L-аланина (I) в 150 мл абсолютного спирта, пропускают без внешнего охлаждения интенсивный ток хлористого водорода. После растворения аминокислоты реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и пропускание газа продолжают при 0—5° до полного насыщения. Затем реакционную смесь, защищенную от влаги воздуха хлоркальциевой трубкой, оставляют в холодильнике на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, а фильтрат упаривают досуха. Остаток хлоргидрата объединяют, промывают на фильтре холодным абсолютным спиртом, затем эфиром и высушивают в вакууме над гранулированным едким натром. После высушивания хлоргидрат аминоэфира перекристаллизуют из абсолютного этилового спирта с добавкой безводного эфира. Т. пл. 76°. Выход 15—16 г.

**Гидразид карбобензокси-L-аланина (IV).** В трехгорлую колбу емкостью 500 мл, снабженную мешалкой и охлаждаемую в бане смесью льда и соли, вносят 15 г хлоргидрата этилового эфира L-аланина, 75 мл воды и 180 мл хлороформа. При энергичном перемешивании добавляют тремя порциями в течение 30 мин 5,2 г окиси магния и одновременно прибавляют по каплям 22 г карбобензоксихлорида. Перемешивание продолжают еще в течение 30 мин, добавляют 5 мл пиридина и через 5 мин смесь подкисляют 5 н. HCl (по конго). Хлороформный слой отделяют, промывают сначала 0,5 н. HCl, затем водой,

5%-ным раствором бикарбоната натрия и снова водой. Затем высушивают безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученное масло для окончательного обезвоживания трижды обрабатывают 50 мл абсолютного спирта, каждый раз отгоняя в вакууме. Остаток [этиловый эфир карбобензокси-L-аланина (III)] растворяют затем в 100 мл безводного спирта, добавляют 7 г гидразингидрата и смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Большая часть гидразида выпадает в виде кристаллов; их отфильтровывают, промывают безводным спиртом и высушивают; вторую порцию вещества выделяют из маточника. Продукт реакции перекристаллизуют из этилацетата.

Выход 14—15 г. Т. пл. 138°.  $[\alpha]_D^{20}$  —28,6°.

**n-Толуолсульфонат бензинового эфира L-аланина (V).** В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещают 10 г аланина, 25 г n-толуолсульфокислоты, 50 мл бензинового спирта и 25 мл бензола. Смесь кипятят с азотропной отгонкой воды в аппарате Дина — Старка; вскоре после начала кипения смеси образуется прозрачный раствор. Когда отгонка воды прекратится (около 5 мл), смесь охлаждают и добавляют 250 мл эфира. Смесь выдерживают 2 ч при 0°; осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из смеси метанола с эфиром.

Выход 30 г. Т. пл. 114°.

**Бензиловый эфир L-аланина (VI).** К суспензии 25 г n-толуолсульфоната бензинового эфира L-аланина в 300 мл хлороформа при перемешивании добавляют (0—5°, 10 мин) 20 г триэтиламина. После добавления 500 мл абсолютного эфира смесь оставляют еще на 10 мин, затем быстро отфильтровывают осадок триэтиламмониевой соли n-толуолсульфокислоты; эфирный раствор концентрируют при полном отсутствии влаги до 100 мл и используют для следующей стадии реакции.

**Бензиловый эфир карбобензокси-L-аланил-L-аланина (VII).** В смеси, содержащей 60 мл ледяной уксусной кислоты, 24 мл 5 н. HCl, 250 мл воды, растворяют 12 г гидразида карбобензокси-L-аланина и раствор охлаждают до —5°. К полученному раствору добавляют при встряхивании холодный концентрированный водный раствор, содержащий 3,7 г нитрита натрия; при этом азид (VII) выпадает в виде масла, которое растворяют в 300 мл холодного эфира. Эфирный слой при охлаждении промывают

вают последовательно холодной водой, 3%-ным раствором бикарбоната натрия и еще раз водой, высушивают в течение короткого времени сульфатом натрия и быстро добавляют к холодному раствору бензилового эфира *L*-аланина в сухом эфире (см. предыдущую стадию). Смесь выдерживают 20 ч при комнатной температуре, а затем промывают 0,5 н. HCl, 3%-ным раствором бикарбоната натрия и водой; после высушивания раствора сульфатом натрия и упаривания растворителя в вакууме получают кристаллическое вещество, которое перекристаллизовывают из смеси этилацетата и петролейного эфира.

Выход 10—12 г. Т. пл. 138°.

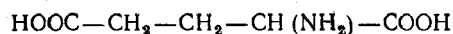
*L*-Аланил-*L*-аланин (IX). В 100 мл метанола растворяют 10 г бензилового эфира карбобензоксид-*L*-аланил-*L*-аланина и добавляют несколько капель уксусной кислоты и гидрируют в быстром токе водорода с предварительной добавкой 6 мл суспензии палладиевой черни (0,5 г палладия) в метаноле. По ходу реакции временами добавляют воду, чтобы пептид находился в растворе. Реакция проходит за 2 ч. По прекращению выделения углекислого газа судят о конце реакции. Затем фильтрат упаривают в вакууме и остаток перекристаллизовывают из смеси спирт — вода.

Выход 3—4 г. Т. пл. 24°.  $[\alpha]_D^{25}$  —21,7°.

#### *L*-Глутаминовая кислота из клейковины муки

$C_5H_9O_4N$

Мол.в. 147,14



Глутаминовая ( $\alpha$ -аминоглутаровая) кислота и ее соли, особенно моноватриевая (глутамат натрия), приобрели большое практическое значение. Глутаминовая кислота вырабатывается из природного сырья в промышленных масштабах. Она применяется в многочисленных синтезах, а в виде натриевой соли используется для улучшения вкуса мясных, рыбных и овощных консервов. Глутаминовая кислота участвует в процессах обмена тканей мозга и играет важную роль в питании нервных клеток. В последнее время стала применяться в лечебных целях при психических заболеваниях.

Источниками ее промышленного получения служат кислотные гидролизаты клейковины пшеницы, глютен

кукурузы, а также обессахаренная свекловичная патока и паточная спиртовая барда.

#### Сырье и реактивы

Пшеничная мука, г	100
Концентрированная соляная кислота, мл	35
Хлористый водород (газ), анилин, спирт, активированный уголь	

Муку делят на четыре равные порции (примечание 1), каждую из которых замешивают с 15 мл водопроводной воды в плотный шарик теста и оставляют на 20 мин.

Клейковину муки отмывают от крахмала. Для этого шарик теста разминают пальцами под непрерывной струей воды над тонким шелковым ситом, следя за тем, чтобы не было потерь кусочков. Промывание клейковины продолжают до тех пор, пока вода, стекающая с пальцев, не будет прозрачной. Отмытую вязкую клейковину растягивают тонким слоем на стеклянной пластинке или часовом стекле и сушат при 105°. Так обрабатывают все четыре шарика заготовленного теста.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл переносят 12 г сухой растертой в порошок клейковины и заливают 35 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают 6 ч под тягой на кипящей водяной бане, присоединив к колбе обратный шариковый холодильник (примечание 2). После этого колбу оставляют на ночь, затем гидролизат разбавляют вдвое водой и отфильтровывают через воронку Бюхнера.

В раствор вносят две-три таблетки карболена, кипятят на асбестовой сетке 15 мин, отстаивают и фильтруют. Фильтрат упаривают в фарфоровой чашке на водяной бане примерно до одной трети исходного объема. Жидкость переливают в коническую колбочку, охлаждают ее льдом и насыщают раствор хлористым водородом. Перемешивая смесь стеклянной палочкой, вызывают появление кристаллов хлоргидрата глутаминовой кислоты. Оставляют смесь на ночь в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отсасывают на воронке со стеклянным фильтром и высушивают на воздухе.

Чтобы выделить свободную глутаминовую кислоту, хлоргидрат растирают в ступке, примешав к нему половинное по массе количество анилина (примечание 3).

Образовавшуюся густую массу разбавляют двойным объемом воды и переносят в фарфоровую чашку. Ступку смывают минимальной порцией воды.

Смесь глутаминовой кислоты и водного раствора хлористоводородной соли анилина нагревают 10 мин на кипящей водяной бане. После охлаждения осторожно сливают жидкость через воронку Бюхнера (фильтр бумажный). В остаток наливают 10—15 мл спирта и растирают его, переносят на ту же воронку и промывают спиртом. Полученную глутаминовую кислоту высушивают в эксикаторе над хлористым кальцием.

Выход 25% от массы исходной клейковины; т. пл. 224—225°;  $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ .

Кристаллизуется глутаминовая кислота в ромбических кристаллах (из водного спирта); плохо растворима в воде, не растворима в эфире; легко теряет воду уже при плавлении и переходит в ангидрид — пирролидонкарбоновую кислоту. Хлоргидрат глутаминовой кислоты плавится при 134°; очень трудно растворим в концентрированной соляной кислоте, хорошо — в воде.

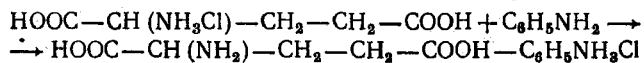
Глутамат натрия представляет собой белый порошок слабосоленого-сладкого вкуса. Получается из глутаминовой кислоты при добавлении рассчитанного количества едкого натра (рН 6,9). Процесс нейтрализации совмещают с осветлением активированным углем. Раствор упаривают в вакууме. Выпавшие при охлаждении кристаллы высушивают в термостате при температуре не выше 60°, иначе глутамат темнеет.

#### Примечания.

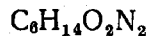
1. Брать большое количество муки на одну обработку нецелесообразно, так как полностью удалить крахмал будет трудно.

2. Нагревание можно и прервать, возобновив его в другое время.

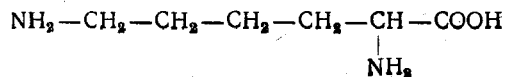
3. Реакция с анилином происходит по следующей схеме:



#### L-Лизин



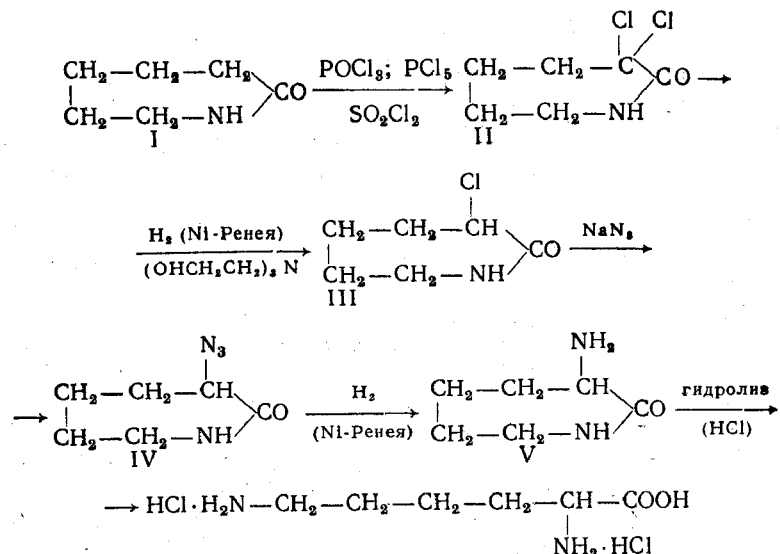
Мол. в. 146,19



Лизин, или  $\alpha,\epsilon$ -диаминокапроновая кислота, имеет характер основания. Относится к подгруппе физиологически незаменимых аминокислот.

Лизин применяют как добавку для повышения пищевой ценности кормов и муки.

Предложено несколько методов синтеза лизина. Наиболее оригинальный синтез его из  $\omega$ -капролактама — полупродукта в производстве капрона.



Капролактама (I) хлорируют хлористым сульфуром до  $\alpha, \alpha$ -дихлоркапролактама (II), удаляют из последнего один атом хлора гидрированием над скелетным никелем и получают  $\alpha$ -моноклоркапролактама (III). При помощи азидата натрия его превращают в азид (IV), который гидрируют в DL- $\alpha$ -(—) аминокпролактама (V). Гидролизом (V) с соляной кислотой можно легко получить рацемический DL-лизингидрохлорид.

Для получения L-лизингидрохлорида DL- $\alpha$ -аминокапролактама (V) расщепляют L-пирролидонкарбоновой кислотой, которая с DL- $\alpha$ -(—) аминокпролактамом (V) дает хорошо кристаллизующуюся L, L-соль. Последнюю разлагают и полученный свободный L- $\alpha$ -аминокапролактама гидролизуют в L-лизингидрохлорид.

# Реактивы

Капролактam, г	11,3
Хлорокись фосфора, г	23
Пятихлористый фосфор, г	11,5
Сульфурил хлористый, г (мл)	28
Триэтанолaмин, г	9,6
Никель Ренея, г	3
Азид натрия, г	4
L-Глутаминовая кислота, г	7
Диоксан, мл	150
Этанол, мл	100
Метанол, мл	100
Толуол, хлороформ, изопропанол	

**Получение  $\alpha$ ,  $\alpha$ -дихлоркапролактама (II).** В четырехгорлую колбу на 250 мл, оборудованную мешалкой, капельной воронкой, термометром и обратным холодильником с хлоркальциевой и газоотводной трубкой на конце, быстро приливают 23 г (13 мл) хлорокиси фосфора и охлаждают до 0°. Не поднимая температуру выше 10° при работающей мешалке вносят через тубус частями 11,3 г сухого растертого капролактама. Перемешивают еще 30 мин, пока раствор не будет прозрачным. При той же температуре (0—10°) к раствору добавляют порциями 11,5 г пятихлористого фосфора. Суспензию перемешивают 1 ч при 0—5° и через капельную воронку начинают осторожно прибавлять каплями 17 мл (28 г) хлористого сульфурила. После прибавления хлористого сульфурила раствор перемешивают еще 1 ч. Охлаждение прекращают и дают смеси медленно разогреться до 25°. При этой температуре начинают выделяться сернистый газ и хлористый водород. Затем ставят под колбу теплую водяную баню и светло-желтый раствор перемешивают еще 30 мин. Прибор демонтируют, меняют обратный холодильник на прямой и отгоняют остаток хлорокиси фосфора в вакууме водоструйного насоса. Оставшееся желтое масло медленно выливают на 150 г толченого льда и энергично размешивают. Осадок дихлоркапролактама отсасывают, дважды промывают водой и сушат в вакуум-эксикаторе над твердой щелочью. Выход сырого продукта около 14 г.

Для очистки от кислых загрязнений его перекристаллизовывают из 13—14 мл метанола, добавляя к горячему раствору безводный ацетат натрия до тех пор, пока реакция не будет отрицательной по конго. Раствор фильтруют и охлаждают на льду. Кристаллы  $\alpha$ ,  $\alpha$ -дихлоркапролакта-

ма отсасывают и промывают (2 раза по 5 мл) охлажденным метанолом.

Выход около 12 г (65%). Т. пл. 124,5—126,5° (примечание 1).

**Получение DL- $\alpha$ -монохлоркапролактама (III).** В 75 мл метанола с добавлением 9,6 г триэтанолaмина и 0,8 г никеля Ренея гидрируют при атмосферном давлении 13 г  $\alpha$ ,  $\alpha$ -дихлоркапролактама (рис. 38, примечание 2). В течение часа поглощается 1,5—1,7 г водорода и одновременно в гидрогенизационном сосуде осаждаются кристаллы солянокислой соли триэтанолaмина (примечание 3).

Соль отсасывают на стеклянном фильтре, промывают метанолом, растворитель отгоняют и остаток сушат в вакуум-эксикаторе. Для удаления ионов никеля продукт растворяют в 40 мл хлороформа и раствор промывают в делительной воронке 40 мл 1 н. HCl. Водный слой

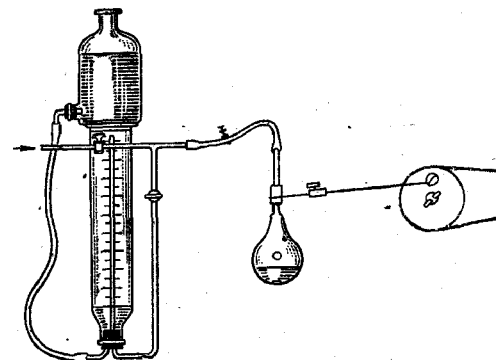


Рис. 38. Прибор для гидрирования газообразным водородом

дважды экстрагируют хлороформом по 15 мл, экстракты объединяют, сушат сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток просушивают в вакууме. После кристаллизации из небольшого объема толуола получают около 6,8 г монохлоркапролактама (около 65%). Т. пл. 91—92° (примечание 4).

**Получение DL-азидокапролактама (IV).** В маленькой колбочке, снабженной обратным холодильником, в смеси с 5 мл спирта и 8 мл воды, растворяют 6,7 г DL- $\alpha$ -монохлоркапролактама, 4 г азида натрия и нагревают на водяной бане 20 ч (примечание 5). После охлаждения на льду кристаллы DL- $\alpha$ -азидокапролактама отсасывают, промывают из пипетки 3—4 мл 20%-ного спирта, затем водой (2 раза по 4 мл).

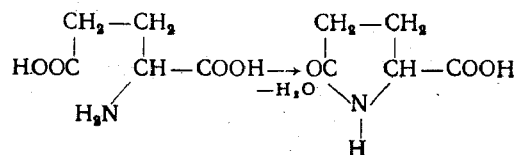
Выход 6,2 г (около 80%). Т. пл. 105—108°.

**Получение DL- $\alpha$ -аминокапролактама (V).** В сосуд для

гидрирования емкостью 250 мл, имеющий газоотводящую и вводную трубки и укрепленный на качалке, помещают 60 мл 95%-ного спирта, около 2 г никеля Ренея и 6,17 г  $\alpha$ -азидокапролактама; почти тотчас же наблюдают выделение пузырьков азота. Вытесняют из системы воздух водородом, включают качалку и продолжают пропускать его через раствор. Через 3 ч гидрирование заканчивают и катализатор отфильтровывают. Фильтрат упаривают под водоструйным насосом, остаток перегоняют в вакууме.

Выход 4,6 г (90%); т. кип. 168—172° при 13 мм рт. ст. Т. пл. 68—71°.

Получение *L*-пирролидонкарбоновой кислоты из *L*-глутаминовой



В запаянной трубке нагревают 7 г природной *L*-глутаминовой кислоты и 7 мл воды до 130° и выдерживают при этой температуре 6—8 ч. Лучше всего трубку или ампулу поместить в автоклав. После охлаждения окрашенной в желтый цвет раствор переносят в колбочку и упаривают в вакууме до образования масла. Масло перемешивают шпателем до превращения его в твердую кристаллическую массу. Размельченный продукт растворяют в кипящем диоксане и отфильтровывают труднорастворимый рацемат. Из фильтрата при охлаждении выпадает желтоватый осадок *L*-пирролидонкарбоновой кислоты; так как кислота легко образует пересыщенный раствор, рекомендуется его перемешивать стеклянной палочкой. Выход около 4,5 г (70%).

Т. пл. 152—160°;  $[\alpha]_D^{22}$ —9,9° (с 7,9; в воде).

Степень чистоты такого препарата достаточна для получения следующего препарата.

Получение соли *L- $\alpha$ -аминокапролактама-*L*-пирролидонкарбоната. Отдельно готовят раствор 4,2 г *DL*- $\alpha$ -аминокапролактама в 30 мл 95%-ного спирта и раствор 4,3 г *L*-пирролидонкарбоновой кислоты также в 30 мл спирта. Растворы соединяют, хорошо перемешивают шпателем,*

кристаллическую массу соли отсасывают, промывают спиртом и сушат в вакуум-эксикаторе.

Выход около 4 г (95%).

Т. пл. 203—204° (с разложением).  $[\alpha]_D^{22}$  31,4±0° (с 5,31, в воде).

Получение гидрохлорида *L*- $\alpha$ -аминокапролактама. Суспензию 3,87 г соли *L*- $\alpha$ -аминокапролактама-*L*-пирролидонкарбоната в 35 мл диоксана нагревают в двугорлой колбочке с обратным холодильником на водяной бане до 90° и приливают к ней раствор хлористого водорода в диоксане из расчета: 2 моль соляной кислоты на 1 моль соли. Смесь охлаждают, выпавший гидрохлорид *L*- $\alpha$ -аминокапролактама отфильтровывают. Продукт промывают диоксаном два раза по 5 мл и для полноты удаления *L*-пирролидонкарбоновой кислоты перемешивают его 10 мин с 20 мл 2,7 н. HCl в изопропиловом спирте. Нерастворимый гидрохлорид отсасывают, промывают дважды (по 2 мл) изопропиловым спиртом и сушат в вакууме.

Выход 2,3 г (>90%).

$[\alpha]_D^{22}$ —24,5°±1,2° (с 3,2 в 1 н. соляной кислоте).

Получение *L*-лизина (дигидрохлорида). В колбе с обратным холодильником кипятят 2 ч 1 вес. ч. *L*- $\alpha$ -аминокапролактама гидрохлорида с двадцатикратным количеством 6 н. HCl. Раствор упаривают почти досуха и для полноты удаления избытка соляной кислоты к остатку трижды добавляют порциями воду и снова ее отгоняют. Остаток солянокислого лизина отфильтровывают и сушат.

Выход количественный.

Препарат является хроматографически чистым.

$[\alpha]_D^{22}$ +26°,7±1° (с 3,37 в 6 н. HCl).

Примечания.

1. Если маточник выпарить на 1/3 первоначального объема и нагреть до кипения, прибавляя воду до исчезающей мути, то после охлаждения до 0° удастся получить еще около 1,5 г желтоватого продукта с температурой плавления 120—124°; тогда общий выход  $\alpha$ ,  $\alpha$ -дихлоркапролактама составит более 70%.

2. Катализатор готовят из 1 г измельченного сплава Ni—Al. Сплав обрабатывают тремя порциями 20%-ного едкого натра при комнатной температуре в течение 50 мин. Сначала его промывают декантацией водой и затем метанолом. В виде суспензии в метаноле катализатор и используется для реакции.

3. Поглощение водорода заканчивается, когда весь триэтанол-амин перейдет в гидрохлорид (нейтральная реакция по фенолфталеину).

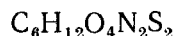
4. Маточный раствор после отгонки растворителя дает кристаллизующееся масло, представляющее собой смесь ди- и моно-



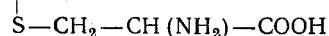
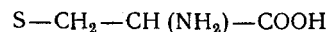
хлоркапролактама. Его целесообразно использовать для повторного гидрирования.

5. Если нет готового препарата азид натрия, то его готовят растворением 5 г гидразингидрата в 50 мл эфира, раствор охлаждают льдом и добавляют к нему 37,5 мл 4 н. раствора метилата натрия и 12,6 мл этилнитрита. Раствор на некоторое время оставляют на льду, а затем температуру медленно повышают до комнатной. Выделившийся азид натрия отсасывают и промывают смесью метанола с эфиром.

### Цистин из шерсти



Мол. в. 240,31



Цистин содержится во многих белках, из которых получается гидролизом. Однако только кератины дают высокий выход цистина, поэтому сырьем для его получения служат волосы, шерсть, перья, рог и др.

#### Сырье и реактивы

Сырая овечья шерсть, г	200
Соляная кислота (20%-ная), мл	400
Ацетат натрия, г	200
Активированный уголь, едкий натр, сульфат меди	

Сырую овечью шерсть освобождают от механических загрязнений, промывают слегка теплым мыльным раствором, тщательно прополаскивают дистиллированной водой и просушивают.

В 2-л круглодонную колбу помещают 200 г подготовленной шерсти, заливают 400 мл 20%-ной соляной кислоты и, снабдив колбу обратным холодильником, проводят гидролиз, нагревая смесь 5—6 ч на сетке до равномерного кипения. Процесс считают законченным, когда проба гидролизата покажет отрицательную биуретовую реакцию (см. примечание).

Горячую массу фильтруют, отсасывая, остаток на фильтре промывают дистиллированной водой. В фильтрат, объединенный с промывными водами, добавляют кристаллический ацетат натрия до тех пор, пока проба на минеральную кислоту не станет отрицательной по конго. Уксуснокислый раствор оставляют на двое суток в холодильнике для кристаллизации цистина. Выпавшие кристаллы отсасывают. Чтобы очистить сырой цистин от пиг-

ментов, его растворяют в возможно малом количестве кипящей 3%-ной соляной кислоты и повторным кипячением с новыми порциями активированного угля полностью обесцвечивают (требуется от двух до пяти обработок каждый раз с 2 г угля).

Бесцветный или слегка желтоватый раствор фильтруют горячим через складчатый фильтр и добавляют профильтрованный насыщенный раствор ацетата натрия (40—50 г) до отрицательной реакции по конго. По мере охлаждения начинает кристаллизоваться цистин. Через 5—6 ч его отфильтровывают, отсасывая, и дважды промывают горячей водой (для удаления остатков тирозина).

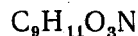
Выход около 5 г; т. пл. 258—261°;  $[\alpha]_D^{20}$ —224° (в 10%-ной соляной кислоте).

Ртутная соль цистина  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2\text{Hg}$ . Реактив готовят растворением 0,1 г окиси ртути в 0,4 г концентрированной серной кислоты и 2 мл воды. Щелочной раствор цистина подкисляют уксусной кислотой и прибавляют реактив. Выпадает белый осадок ртутной соли цистина.

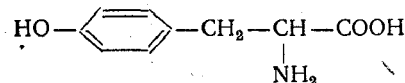
#### Примечание.

Небольшое количество гидролизата сильно подщелачивают едким натром и добавляют две-три капли 1%-ного раствора сульфата меди; фиолетовая окраска не должна появляться.

### Тирозин из шелка



Мол. в. 181,20



Тирозин (п-оксифенилаланин) относится к аминокислотам, входящим в состав многих белков растительного и животного происхождения. Зеин семян кукурузы содержит его до 5%. Тирозин является также составной частью казеина, но особенно богат этой аминокислотой фиброин шелка.

#### Сырье и реактивы

Шелк (очесы или коконы), г	100
Серная кислота (плотность 1,84), мл	22
Гидрат окиси бария, г	70
Реактив Миллона	

В круглодонную колбу наливают раствор, содержащий 22 мл концентрированной серной кислоты в 80 мл воды, и вносят, перемешивая, натуральный шелк. Колбу

закрывают пробкой с длинной восходящей трубкой, которая служит обратным холодильником, и начинают гидролиз, нагревая реакционную смесь на водяной бане. Когда основная часть шелка растворится, в колбу бросают несколько кусочков пористого фарфора (для предупреждения толчков) и продолжают нагревать на сетке. Гидролиз длится 15 ч (см. примечание).

Охлажденный раствор фильтруют. В фильтрат прибавляют горячий 20%-ный раствор гидрата окиси бария (до слабощелочной реакции по фенолфталеину). Осадок сульфата бария отфильтровывают и кипятят еще раз с 25 мл чистой воды для извлечения тирозина, увлеченного осадком. Операцию повторяют до тех пор, пока новая проба фильтрата не станет давать лишь слабую реакцию на тирозин с реактивом Миллона.

Объединенный фильтрат концентрируют в выпарительной чашке на водяной бане до начала кристаллизации. Упаренный раствор оставляют на холоду и отфильтровывают выпавший тирозин. Чтобы очистить продукт, осадок растворяют в горячей воде, кипятят 15 мин с активированным углем, фильтруют в горячем состоянии и вновь ставят на кристаллизацию.

Выход до 7 г. Тирозин кристаллизуется в шелковистых иглах; т. пл.  $314-316^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} - 13^{\circ}$  (в 4%-ной соляной кислоте).

**Качественные реакции.** 1. Тирозин дает характерное красное окрашивание с реактивом Миллона (см. стр. 318).

2. Несколько миллилитров раствора тирозина обрабатывают 0,5 мл 0,04 н. HCl и 0,2 мл 2%-ного раствора нитрита натрия. Смесь нагревают 10 мин на водяной бане. Появляется желтая окраска, переходящая постепенно через розовую и фиолетовую в зеленую. Нитрозамин, окрашенный в фиолетовый цвет, может быть извлечен амилловым спиртом.

3. Проба Мернера. Реактив приготавливают, смешивая 0,1 объема 40%-ного раствора формалина, 4,5 объема воды и 5,5 объема концентрированной соляной кислоты. Несколько миллилитров реактива нагревают до кипения с небольшим количеством твердого тирозина или его раствора; появляется устойчивая зеленая окраска.

**Примечание.**

Гидролиз можно вести с перерывами.

## Казеин и тирозин из молока

Казеин — белок молока, относящийся к подгруппе фосфоропротеинов. В молоке содержится в виде легко растворимой кальциевой соли. Казеин при кипячении молока не осаждается. Сычужный фермент осаждает его в виде так называемого параказеина (на этом основано производство сыра). Осаждают казеин и кислоты.

Из казеина готовят клей для фанеры и бумаги, галалит (пластмасса), а в некоторых зарубежных странах производят искусственную шерсть (ланиталь, файбролен). Казеин используется и как исходное сырье в производстве некоторых аминокислот.

### Сырье и реактивы

Цельное молоко, л . . . . . 1  
Уксусная кислота, едкий натр (1%-ный раствор,) серная кислота, спирт, эфир, гидрат окиси бария

**Выделение казеина.** Для этого 1 л цельного молока разбавляют 2 л дистиллированной воды; к раствору прибавляют 6 мл уксусной кислоты. Полученную сыворотку отфильтровывают через ткань, хорошо отжимают и промывают один-два раза водой (примечание 1). Промытую сыворотку, содержащую казеин и жир, растирают в фарфоровой чашке с небольшим объемом 1%-ного раствора едкого натра. Густую кашицу нейтрализуют, хорошо перемешивая, раствором едкого натра той же концентрации (индикатор фенолфталеиновая бумажка) и слабо подогревают. Раствор переливают в высокий стакан и оставляют на ночь. Всплывший на поверхность жир отделяют, а раствор отфильтровывают от остатков жира несколько раз через тонкое полотно (пока жидкость не будет лишь слегка мутной).

Фильтрат снова подкисляют уксусной кислотой (6—10 мл); осадок казеина отцеживают, промывают, еще раз растворяют в щелочи и осаждают уксусной кислотой. Полученный таким образом казеин возможно полно отжимают, растирают с небольшим количеством спирта в пасту, отсасывают, промывают спиртом и эфиром; сушат на воздухе или в эксикаторе над серной кислотой. Сухой обезжиренный препарат казеина — белый аморфный порошок.

Выход 20—25 г.

**Получение тирозина.** В 0,5-л круглодонной колбе, снабженной обратным шариковым холодильником, кипятят 16 ч всю порцию полученного казеина вместе с трехкратным весовым количеством 25%-ной серной кислоты. К окрашенной в темный цвет жидкости прибавляют насыщенный при нагревании раствор гидрата окиси бария до слабощелочной реакции по фенолфталеину. Чтобы осадить избыток ионов бария, пропускают углекислый газ. Отфильтрованный осадок смешивают с 200 мл воды и нагревают до кипения для растворения тирозина, увлеченного осадком, снова фильтруют и кипятят с небольшим количеством свежей воды. Затем  $\text{BaSO}_4$  отфильтровывают и промывают до отрицательной реакции Миллона (проба на тирозин). Фильтры сливают вместе и до тех пор упаривают в фарфоровой чашке, пока не начнут выделяться кристаллы. Охлажденную массу фильтруют, маточный раствор снова упаривают до появления кристаллов тирозина; операцию повторяют два-три раза.

Выпавшие отдельные фракции кристаллов соединяют и перекристаллизовывают из горячей воды, добавляя активированный уголь.

Выход *L*-тирозина около 0,8—1 г; т. пл. 314—316° (примечание 2).

#### Примечания.

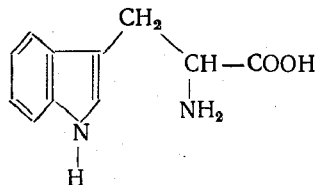
1. Сыроватку и промывные воды собирают и сохраняют для выделения молочного сахара (см. стр. 73).

2. Помимо тирозина при гидролизе казеина образуются лейцин, глутаминовая кислота, пролин, серин и некоторые другие аминокислоты, остающиеся в маточных растворах.

### Триптофан

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

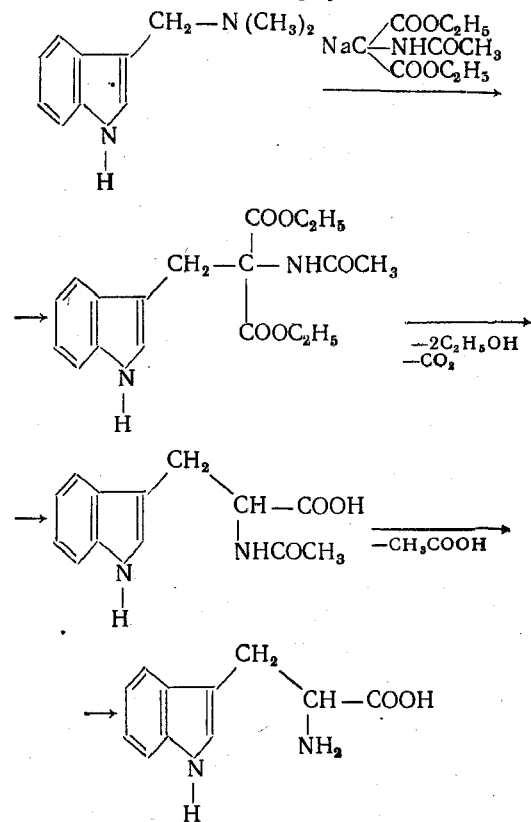
Мол. в. 204,23



Триптофан,  $\beta$ -индолилаланин, — единственная природная аминокислота, содержащая индольный цикл. Он относится к числу незаменимых аминокислот и входит в состав многих белков. В организме животных, человека, а также в растениях триптофан выполняет функцию биологического

предшественника многих важных индольных соединений. Установлена также прямая связь между обменом триптофана и биосинтезом нуклеотидов.

Известно много способов получения триптофана. Здесь приводится синтез, основанный на конденсации грамина с *N*-ацетиламномалоновым эфиром по схеме



#### Реактивы

Грамин, г	17,5
<i>N</i> -Ацетиламномалоновый эфир, г	22
Толуол, мл	50
Едкий натр, г	40
Уксусная кислота ледяная, мл	32
Спирт, мл	80
Эфир, мл	60
Соляная кислота, мл	50

Этиловый эфир  $\alpha$ -ацетиламино- $\alpha$ -карбокситриптофан- $\beta$ -( $\beta'$ -индолил)-пропионовой кислоты. В 0,5-л колбу, снабженную обратным холодильником, механической мешалкой и трубкой для ввода азота, помещают 50 мл толуола (или ксилола) и 2 г порошкообразного едкого натра. Смесь нагревают до кипения и вносят в нее 17,5 г (около 0,1 моль) грамина и 22 г (0,1 моль) N-ацетиламномалонового эфира. Реакционную массу, энергично перемешивая и пропуская ток азота, нагревают до умеренного кипения в течение 5—6 ч. Вначале наблюдается обильное выделение диметиламина, которое к концу реакции почти прекращается. По окончании процесса горячую реакционную смесь декантируют через воронку с тампоном стеклянной ваты в конусе, колбу и воронку ополаскивают горячим толуолом; фильтрат, объединенный с промывной жидкостью, охлаждают до комнатной температуры и оставляют стоять при 5° несколько часов для завершения кристаллизации. Продукт затем отсасывают, промывают холодным толуолом и петролейным эфиром и сушат в затемненном эксикаторе.

Температура плавления (неперекристаллизованного продукта) 156—158°.

Выход около 30 г (почти 90% от теоретического).

$\alpha$ -Ацетиламино- $\alpha$ -карбокситриптофан- $\beta$ -( $\beta'$ -индолил)-пропионовая кислота. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, омыляют 30 г полученного эфира, нагревая 4 ч с раствором, содержащим 17 г едкого натра в 170 мл воды. Гидролизат (примечание 1) охлаждают льдом и добавляют при перемешивании 50 мл концентрированной соляной кислоты, следя за тем, чтобы температура раствора не поднималась выше 25°. Затем смесь оставляют на холоду в течение 4 ч. Образовавшийся ярко-розовый осадок отсасывают, тщательно отжимают на фильтре и сушат в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием 10—14 ч.

Т. пл. 136—139°. Выход 28—29 г. Двукратной кристаллизацией из 20%-ного спирта можно получить чистый препарат с температурой плавления 144,5°.

Получение триптофана. Эта стадия — декарбоксилирования и омыления — проводится в той же колбе, в которой велась предыдущая реакция. Для этого 28 г неочищенной  $\alpha$ -ацетиламино- $\alpha$ -карбокситриптофан- $\beta$ -( $\beta'$ -индолил)-пропионовой кислоты в 120 мл воды кипятят 2,5 ч (приме-

чение 2). Затем в смесь вносят раствор 16 г едкого натра в 40 мл воды и нагревают еще 20 ч. Щелочной гидролизат обесцвечивают активированным углем. Уголь отфильтровывают и фильтрат подкисляют 24 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь выдерживают 12 ч в холодильнике, затем отсасывают выпавший осадок и очищают его повторно. Для этого осадок растворяют в разбавленной щелочи (5 г едкого натра в 200 мл воды), полученный раствор снова обесцвечивают углем и фильтрат, после удаления угля, разбавляют 100 мл 95%-ного спирта. Раствор нагревают до 70°, подкисляют 7,5 мл ледяной уксусной кислоты и оставляют медленно охлаждаться. Выпавшие кристаллы отсасывают, промывают по два раза 40 мл воды, 40 мл спирта и 30 мл эфира. Выход 14 г. Продукт перекристаллизовывают из 33%-ного спирта. Т. пл. 275—282° (с разложением). Для идентификации рекомендуется провести хроматографическое сравнение с подлинным образцом триптофана. В тонком слое силикагеля [растворитель *n*-пропанол — уксусная кислота — вода (16:3:1)]  $R_f$  0,39.

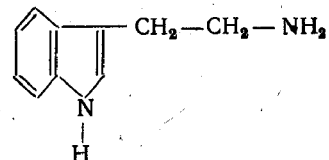
#### Примечания.

1. Если гидролизат будет окрашен, следует обесцветить его обработкой активированным углем.

2. В некоторых случаях на этой стадии реакции можно заметить выпадение в осадок менее растворимого N-ацетилтриптофана. Однако это не мешает дальнейшему ведению процесса.

Триптамин из индола Мол. в. 160,20

$C_{10}H_{12}N_2$



Триптамин, 3-(2-аминоэтил)-индол, — представитель класса биологически важных аминов. Он был открыт как продукт бактериального декарбоксилирования триптофана. Известно, что процессы биосинтеза и обмена индолилалкиламинов, в том числе и триптамина, интенсивно происходят в центральной нервной системе и нарушение их ведет к глубоким изменениям в психической деятельности.

#### Реактивы

Индол, г . . . . .	7,8
Иодистый этил, г . . . . .	16

Магний, г . . . . .	2,4
Анизол, мл . . . . .	30
Нитрил хлоруксусной кислоты, г . . . . .	5,5
Спирт абсолютный, мл . . . . .	100
Натрий металлический, г . . . . .	6
Эфир, бензол, уксусная кислота, соляная кислота	

**Получение 3-индолилацетонитрила.** В круглодонной двугорлой колбе, снабженной капельной воронкой и обратным холодильником, свободный конец которого закрыт хлоркальцевой трубкой, готовят реактив Гриньяра [2,4 г магния и 16 г иодистого этила в 10 мл анизол (примечание 1)]. Когда реактив готов, его охлаждают льдом и приливают из капельной воронки раствор, содержащий 7,8 г индола и 10 мл анизол. Смеси дают нагреться до комнатной температуры, затем вновь охлаждают льдом и и приливают раствор, содержащий 5,5 г нитрила хлоруксусной кислоты (примечание 2) в 10 мл анизол. Реакционную смесь некоторое время перемешивают при комнатной температуре, а затем колбу погружают в водяную баню, нагретую до 60—70° и выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. После этого реакционную массу снова охлаждают льдом и разлагают добавлением сначала 100 мл эфира, насыщенного водой, затем 100 мл ледяной воды. Прибавляют рассчитанное количество 2 н.  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и многократно извлекают эфиром.

Эфирный экстракт промывают бикарбонатом натрия и полученный раствор упаривают, отгоняя в вакууме водоструйного насоса эфир, избыток нитрила уксусной кислоты, анизол и не вступивший в реакцию индол (его отгоняется приблизительно 0,2 г).

Остаток темно-коричневого цвета извлекают бензолом. Бензольный раствор сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель, а остаток фракционируют в вакууме, собирают фракцию 185—190° при 3,5 мм рт. ст. в виде желто-коричневого масла. Получают 5,3 г (50% от теоретического). Продукт дистиллируют в вакууме второй раз. Т. кип. 160° при 0,2 мм рт. ст.

**Получение триптамина (3-индолилэтиламина).** Для реакции используется тот же прибор, что и для первой стадии, только второе горло колбы теперь закрывают пробкой и через него вносят необходимый для реакции металлический натрий.

В 100 мл абсолютного спирта растворяют 5 г 3-индолилацетонитрила и нагревают до кипения на водяной бане. В кипящий раствор вносят небольшими кусочками в течение 15 мин 6 г металлического натрия. После того как весь натрий растворится, добавляют 100 мл воды и раствор упаривают до небольшого объема в вакууме (нужно, чтобы отогналась большая часть спирта). Остаток экстрагируют многократно эфиром. Эфирный раствор, который содержит триптамин и нейтральные примеси, обрабатывают 2 н.  $\text{HCl}$  тремя порциями по 50 мл. При этом триптамин переходит в солянокислый раствор. Этот раствор подщелачивают избытком едкого натра и вновь извлекают эфиром. Эфирный раствор сушат и эфир отгоняют, в остатке — триптамин.

Выход 3—3,5 г (около 65% от теоретического). Продукт перекристаллизовывают из лигроина. Т. пл. 114,5—115,5°.

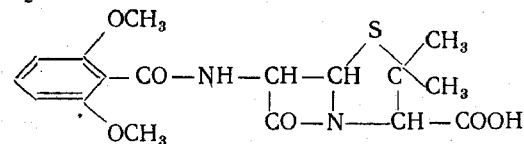
#### Примечания.

1. Замена анизол эфиром снижает выход продукта.
2. Получение нитрила хлоруксусной кислоты см. в книге «Синтезы органических препаратов». Сб. 4. ИЛ, М., 1953, стр. 525.

#### Метициллин (2,6-диметоксибензоилпенициллин)

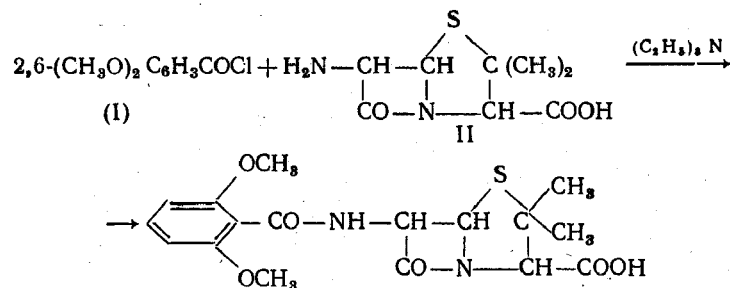
$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$

Мол. в. 380,39

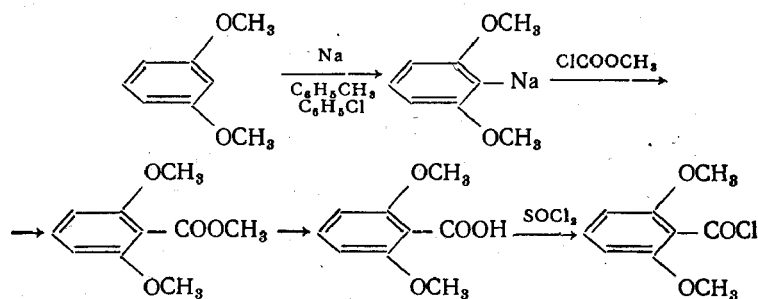


Получаемые биосинтезом обычные пенициллины (бензилпенициллин и др.) имеют существенный недостаток: они инактивируются ферментом стафилококков — пенициллиназой. Поэтому в медицине все больше применяются полусинтетические пенициллины, которые не разрушаются этим ферментом и с успехом используются для лечения инфекционных болезней, вызванных резистентными формами стафилококков. Полусинтетические пенициллины получают из 6-аминопенициллинаовой кислоты введением в нее различных ацильных остатков по аминогруппе. Одним из таких новых пенициллинов является 2,6-диметоксипенициллин (метициллин), или натриевая соль 6-(2,6-диметоксибензамидо)-пенициллановой кислоты. Его получают конденсацией 6-аминопенициллановой кислоты

(II) с хлорангидридом пространственно затрудненной 2,6-диметоксибензойной кислоты (I) в присутствии триэтиламина:



Для синтеза используют промышленную 6-аминопенициллановую кислоту, получаемую энзиматическим расщеплением готового бензилпенициллина (см. примечание 1). Необходимую 2,6-диметоксибензойную кислоту синтезируют по схеме



Из диметилового эфира резорцина в присутствии металлического натрия в толуоле и при участии введенного в реакцию хлорбензола получают 2,6-диметоксифенилнатрий, который реагирует затем с метилхлоругольным эфиром, превращаясь в метилат 2,6-диметоксибензойной кислоты. Последний омыляют водно-спиртовой щелочью в 2,6-диметоксибензойную кислоту и действием на нее тионилхлорида получают необходимый хлорангидрид.

#### Реактивы

Резорцин, г	15
Диметилсульфат, мл	20
Натрий металлический, г	8

Толуол (сухой), мл	105
Хлорбензол (сухой), г	12,16
Метилхлорформиат, г	10,2
Тионил хлористый, мл	10
6-Аминопенициллановая кислота, г	5,4
Хлороформ (сухой), мл	80
Триэтиламин, мл	6,9
Ацетон (сухой), мл	300
Этанол, мл	300
Азот, растворы едкого натра, бикарбонат натрия	

**Диметилат резорцина.** В 110 мл 10%-ного раствора едкого натра растворяют 15 г резорцина и при охлаждении колбы под краном добавляют при перемешивании 20 мл диметилсульфата. Затем нагревают реакционную смесь на водяной бане 1 ч. После охлаждения полученный диметилат экстрагируют несколько раз эфиром (см. примечание 2). Эфирный экстракт сушат хлористым кальцием, эфир отгоняют на водяной бане, остаток перегоняют в вакууме.

Температура кипения диметилата резорцина 104° при 20 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,5233.

Выход 15—16 г.

**Метиловый эфир 2,6-диметоксибензойной кислоты.** К дисперсии, содержащей 8 г металлического натрия в 50 мл сухого толуола (см. примечание 3), добавляют 14,9 г диметилата резорцина, током сухого азота вытесняют из колбы и всей системы воздух и, продолжая пропускать азот, вводят по каплям в течение 30 мин 12,16 г хлорбензола в 35 мл толуола при перемешивании механической мешалкой при 28—30°. После этого сильно потемневшую реакционную смесь для завершения образования 2,6-диметоксифенилнатрия перемешивают еще 1 ч при той же температуре.

К полученной суспензии 2,6-диметоксифенилнатрия при охлаждении от —5 до —8° с перемешиванием добавляют по каплям 10,2 г метилового эфира хлоругольной кислоты в 20 мл сухого толуола. Реакционную смесь перемешивают при 0—5° 1 ч, затем толуольный слой отделяют, толуол отгоняют, остаток переносят в эфир, эфир промывают водой, сушат и отгоняют. Не вступивший в реакцию диметилат резорцина (около 5 г) отделяют перегонкой в вакууме; остаток кристаллизуют из петролейного эфира.

Выход метилового эфира 2,6-диметоксибензойной кислоты 8,8 г (около 70% на вступивший в реакцию диметилат резорцина). Т. пл. 87—88°.

**2,6-Диметоксибензойная кислота.** В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, растворяют 6 г метилового эфира 2,6-диметоксибензойной кислоты в 300 мл этанола, добавляют 450 мл 30%-ного водного раствора едкого кали и нагревают на кипящей водяной бане 5 ч. Горячий раствор фильтруют, охлаждают и после подкисления концентрированной соляной кислотой (по конго) получают 2,6-диметоксибензойную кислоту в количестве около 5 г.

Т. пл. 187—189° (из воды).

**Хлорангидрид 2,6-диметоксибензойной кислоты.** В большую колбу Клайзена, собранную для вакуумной дистилляции, помещают 4,8 г 2,6-диметоксибензойной кислоты и 10 мл хлористого тионила. В реакционную смесь вносят на конце шпателя несколько крупинок безводного хлористого алюминия и тотчас наблюдают начало энергичной реакции. Через 10—15 мин реакционную колбу для окончания реакции помещают в теплую воду и затем остаток хлористого тионила отгоняют в вакууме. Оставшийся хлорангидрид несколько раз обрабатывают абсолютным бензолом с последующей его отгонкой для удаления следов сернистого газа и хлористого водорода.

По охлаждении хлорангидрид застывает в виде длинных перистых кристаллов. Т. пл. 86—88°. Выход около 5 г.

**Получение метициллина.** Раствор 5 г хлорангидрида 2,6-диметоксибензойной кислоты в 40 мл сухого, не содержащего спирта хлороформа добавляют с перемешиванием по каплям к охлажденной льдом суспензии 5,4 г 6-аминопенициллановой кислоты в 40 мл хлороформа и 6,9 мл триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин и затем добавляют при работающей мешалке 30 мл 0,87 н. HCl до pH 1. Слой хлороформа быстро отделяют, промывают водой и добавлением при перемешивании 32 мл 1 н. NaHCO<sub>3</sub> доводят pH до 7. Полученный водный раствор натриевой соли метициллина отделяют, промывают 10 мл эфира и концентрируют в вакууме при невысокой температуре до 14—15 г. Затем прибавляют к концентрату 220 мл сухого ацетона и смесь фильтруют. После добавления к фильтрату 40 мл сухого ацетона обычно начинается кристаллизация продукта,

для окончания которой смесь оставляют на 10—12 ч при 0—3°. Выпавшие кристаллы (5—5,5 г) собирают на фильтре. Разбавлением маточника сухим эфиром (75 мл) получают вторую порцию продукта. Эту порцию объединяют с первой и получают около 7—7,5 г натриевой соли в виде моногидрата C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SNa·H<sub>2</sub>O.

Перекристаллизация растворением в ацетоне, содержащем 10—20% воды, с последующим разбавлением сухим ацетоном дает чистую бесцветную гидратированную соль с температурой плавления 181—182° (разложение).  $[\alpha]_D^{25} + 230$  (с 5, в воде).

#### Примечания.

1. 6-Аминопенициллановую кислоту выпускает Рижский завод медпрепаратов.

2. Из водного раствора после подкисления соляной кислотой (по конго) и экстракцией эфиром получают некоторое количество монометилата резорцина, который можно повторно обработать диметилсульфатом и перевести в диметилат.

3. О приготовлении дисперсии металлического натрия см.: Л. Ф и з е р. «Эксперимент в органической химии». Госхимиздат, М.—Л., 1960, стр. 154.

### Аминокислоты из белковых веществ гороха

Важнейшая характеристика всех белков — качественный и количественный аминокислотный состав их гидролизатов, который оценивается теперь преимущественно методами хроматографии и электрофореза. Эти методы разделения и идентификации суммы аминокислот достаточно многообразны и в ряде случаев отличаются высокой эффективностью. Ниже приводится один из упрощенных вариантов анализа гидролизата белка гороха при помощи хроматографии в тонком слое сорбента и электрофореза на бумаге.

Семена гороха содержат до 34% белка, представляющего собой смесь альбуминов (растворимых в воде белков) и глобулинов (растворимых в солевых растворах). В гидролизатах белка гороха содержатся главным образом следующие аминокислоты: аргинин, гистидин, лизин, тирозин, аланин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты.

#### Сырье и реактивы

Семена гороха, г . . . . . 50  
Хлористый натрий, сульфат аммония, ацетон, спирт, эфир, соляная кислота, ацетатный буфер, фосфатный буфер

Семена гороха (примечание 1) измельчают и, просеивая через грубое сито, удаляют кожуру. После этого производят тонкий помол и просеивают через шелковое сито (примечание 2). Измельчая горох, надо следить за тем, чтобы не было большого разогревания, которое снижает выход белка.

**Выделение белка.** В аппарате Сокслета экстрагируют 50 г гороховой муки эфиром до полного удаления жира. Чтобы эфир испарился из обезжиренной муки, ее рассыпают тонким слоем на листе фильтровальной бумаги. Затем муку переносят в стакан, заливают 500 мл 10%-ного раствора хлористого натрия, тщательно перемешивают и оставляют на ночь в холодильнике при температуре не выше 4°. Вытяжку центрифугируют, прозрачный центрифугат насыщают сульфатом аммония и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший осадок белков центрифугируют или отфильтровывают отсасыванием, суспендируют в воде и подвергают диализу для удаления солей и других низкомолекулярных примесей.

Мешочек, в котором проводят диализ, готовят из квадратного тонкого листа целлофана (25×25 см): собирают его по краям вокруг оплавленной стеклянной трубки с чуть расширенным концом и прочно привязывают ниткой. Мешочек укрепляют в штативе, погружают в сосуд с проточной дистиллированной водой, наполняют приготовленной водной суспензией белка, затем приливают несколько капель хлороформа и толуола (в качестве антисептиков). Диализ проводят до полного удаления сульфат-иона (около 2 суток).

В процессе диализа белки делятся на фракции, причем альбумины переходят в раствор, а глобулины остаются в осадке.

Содержимое мешочка по окончании диализа смешивают с равным количеством ацетона и выпавший осадок белка центрифугируют и высушивают.

**Гидролиз белка.** В колбочку емкостью 50 мл, снабженную пришлифованным обратным холодильником, помещают 20 мг сухого белка и наливают 20 мл 6 н. HCl, следя за тем, чтобы весь белок пропитался раствором. Колбочку со смесью нагревают на горячей бане до растворения белка (перемешивать не надо), а затем проводят гидролиз в течение 20 ч на кипящей солевой бане. После этого соляную кислоту удаляют выпариванием досуха в вакууме при 35°. Остаток, хлоргидраты аминокислот, помещают на ночь в вакуум-

эксикатор над углекислым натрием. Затем гидролизат растворяют в теплой воде, фильтруют и вновь упаривают в вакууме досуха. Полученную смесь аминокислот помещают в 2 мл 10%-ного изопропилового спирта.

**Двумерная хроматография в тонком слое.** На стеклянную пластинку размером 20×20 см наносят силикагель — гипс (см. стр. 80). Пластинку высушивают на воздухе и на диагональ, отступив на 1,5 см от угла пластинки, наносят каплю гидролизата белка.

В камеру для хроматографирования наливают 30—35 мл смеси хлороформ — метанол — 17%-ный аммиак (2 : 2 : 1) и хроматографируют в первом направлении, причем дают растворителю подняться на 10—15 см от линии старта, на что требуется 25—30 мин. Затем пластинку вынимают из камеры, просушивают до полного удаления растворителей (можно в токе теплого воздуха) и хроматографируют в направлении, перпендикулярном первому. В качестве растворителя на этот раз применяют систему фенол — вода (75 : 25 об. %). Растворитель достигает высоты в 15 см примерно за 3 ч. Пластинку вынимают, высушивают инфракрасной лампой и фиксируют, опрыскивая раствором нингидрина. Параллельно хроматографируют в этих же условиях смесь известных аминокислот. Чтобы определить состав гидролизата, рассчитывают  $R_f$  полученных пятен и сравнивают с  $R_f$  свидетелей.

**Электрофорез на бумаге.** Лист хроматографической бумаги помещают на стеклянную пластинку и вырезают вдоль волокон полосы (28×2,5 см), стараясь не трогать участки полос пальцами. На середине одной полосы микропипеткой наносят белковый гидролизат перпендикулярно длине, на других — растворы свидетелей (по 100 мг чистых аминокислот в 100 мл раствора — примечание 3). Растворы надо наносить так, чтобы по обоим концам от линии нанесения оставались сухими 3 мм.

Влажный след высушивают теплым воздухом от фена. Бумагу равномерно орошают ацетатным буфером с pH 3,8 (200 мл 1 н.  $\text{CH}_3\text{COONa}$  + 170 мл 1 н. HCl доводят до 1000 мл — примечание 4). Подготовленные полосы помещают в электрофоретическую камеру с тем же ацетатным буфером и проводят электрофорез в течение 17—17,5 ч; напряжение 270 в.

После разделения электрофорезом полоски бумаги высушивают при 90° в сушильном шкафу. Для окрашивания



приготавливают основной раствор нингидрина. Для этого 1 г перекристаллизованного нингидрина растворяют в 100 мл 96%-ного этилового спирта, прибавляют 1 г тонко растертого кристаллического хлористого олова, раствор перемешивают и отфильтровывают от нерастворившейся соли.

Проявитель наливают в чашку Петри, протягивают через него высушенные электрофореграммы и раскладывают их на чистый лист фильтровальной бумаги (чтобы впитался стекающий раствор проявителя). Затем электрофореграммы в горизонтальном положении нагревают 10 мин до 90° в сушильном шкафу в атмосфере, насыщенной парами воды; фиксируют положение проявившихся пятен. По полученным пятнам идентифицируют аминокислоты.

#### Примечания.

1. Долго хранящиеся семена содержат мало извлекаемого белка.  
2. Белок не диффундирует через клеточную стенку; извлекается только из механически вскрытых растительных клеток, поэтому выход его сильно зависит от качества помола.

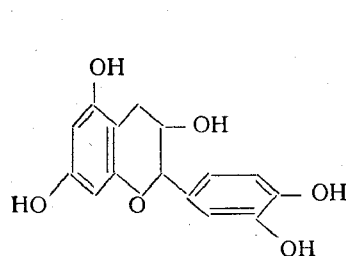
3. Раствор свидетелей готовят так, чтобы каждая из аминокислот содержалась в оптимальной концентрации. См. книгу «Аналитические методы белковой химии», ИЛ, М., 1963, стр. 472.

4. Можно рекомендовать и другой способ. Полосы хроматографической бумаги равномерно орошают ацетатным буфером и раскладывают на чистый сухой лист фильтровальной бумаги. На середину этих полос накладывают узенькие бумажные полоски (1,5 × 0,2 см), смоченные соответственно исследуемым раствором гидролизата белка и 1%-ными растворами свидетелей. Подготовленные полоски переносят в электрофоретическую камеру.

### 8. ПОЛИФЕНОЛЫ

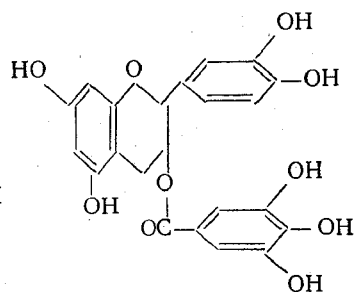
#### Катехины из чая

$C_{15}H_{14}O_6$   
Мол. в. 290,28



L-эпикатехин

$C_{21}H_{18}O_{10}$   
Мол. в. 430,38



L-эпикатехингаллат

Дубильные вещества чая представляют собой смесь нескольких катехинов и их галловых эфиров. Главные компоненты смеси: L-эпикатехин, L-галлокатехин, их эфиры с галловой кислотой. Например, таниды из листьев цейлонского чая содержат 6,5% L-эпикатехина, 24,2% галлокатехина, 9% эпикатехингаллата, 49% галлокатехингаллата. Содержание танидов в зеленом чайном листе 22—24%, в черном чае 14—17% от массы сухих веществ.

Катехины чая — негидролизующиеся дубильные вещества. От нагревания с разбавленными кислотами они превращаются в нерастворимые продукты уплотнения, так называемые флобафены. Обладают Р-витаминной активностью, т. е. являются капилляроукрепляющими препаратами, и вместе с тем способствуют накоплению аскорбиновой кислоты в организме.

#### Сырье и реактивы

Зеленый чай, г	100
Этилацетат, мл	60
Ацетат свинца, растворы хлорного железа, ванилина, серной кислоты	

Неферментированный (зеленый) чай загружают в коническую колбу емкостью 500 мл, заливают 300 мл горячей воды и нагревают 1 ч на кипящей водяной бане. Раствор отфильтровывают через полотняный фильтр на фарфоровой воронке, а остаток обрабатывают повторно водой. К объединенному экстракту добавляют ацетат свинца до полного осаждения таната свинца. Темный осадок отфильтровывают, промывают водой, обрабатывают 1%-ным раствором серной кислоты до кислой реакции.

Сульфат свинца отфильтровывают, раствор промывают три раза этилацетатом (порциями по 20 мл). Этилацетат отгоняют на водяной бане; остаток высушивают. Полученный танин измельчают в порошок и взвешивают. Выход 3—4 г.

Танин из зеленого чая представляет собой аморфный порошок, легко растворимый в воде и спирте.

**Качественные реакции.** Часть танина растворяют в воде, раствор разливают в три пробирки и проводят качественные реакции, доказывающие его принадлежность к дубильным веществам катехинового ряда.

1. С водным раствором хлорного железа — зелено-черное окрашивание.

2. С раствором ванилина в соляной кислоте — малиновое окрашивание.

3. Нагревание пробы с каплей концентрированной соляной кислоты — красный осадок флобафена.

Состав полученной смеси катехинов может быть определен двумерной хроматографией на бумаге. Для этого готовят два листа хроматографической быстрорастворимой бумаги размером  $30 \times 30$  см и наносят по капле спиртового раствора танина в левый нижний угол. Листы бумаги погружают нижним концом в 2%-ный раствор уксусной кислоты, налитой на дно квадратного сосуда, и хроматографируют по восходящему способу. Один из листов после высушивания опрыскивают 1%-ным раствором железоаммонийных квасцов и определяют  $R_f$  для отдельных катехинов. Другой лист бумаги поворачивают на  $90^\circ$  и хроматографируют в системе растворителей *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (40 : 12 : 29). После проявления обе хроматограммы сравнивают и определяют  $R_f$ .

Катехин и эпикатехин дают с солями трехвалентного железа на бумаге зеленое окрашивание, эпикатехингаллат — синее.

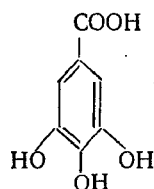
Ниже приведены значения  $R_f$  для катехинов по литературным данным.

	1-й растворитель	2-й растворитель
Катехин . . . . .	0,32	0,66
Эпикатехин . . . . .	0,30	0,56
Эпикатехингаллат . . . . .	0,25	0,78

#### Галловая кислота из щавеля конского\*

$C_7H_6O_6$

Мол. в. 170,05



\* Т. К. Чумбалов, М. М. Мухамедьярова. Сборник работ кафедры органической химии Казахского государственного университета. Казахиздат, Алма-Ата, 1962.

Галловая кислота часто встречается в дубильных растениях в свободном и связанном состоянии. В корнях щавеля конского (*Rumex confertus*) галловая кислота находится в виде глюкозида, который частично расщепляется на кислоту и глюкозу даже при стоянии. Полный гидролиз глюкозида можно осуществить нагреванием с серной кислотой.

#### Сырье и реактивы

Корни щавеля конского, г . . . . .	50
Эфир, мл . . . . .	200
Серная кислота (5%-ный раствор), водный раствор хлорного железа	

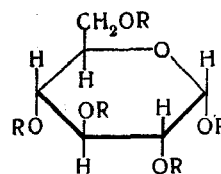
Измельченные корни в конической колбе емкостью 200 мл выщелачивают 100 мл дистиллированной воды, нагретой до  $60^\circ$ , в течение 24 ч. Раствор фильтруют через бумажный фильтр на фарфоровой воронке, промывают горячей водой и гидролизуют серной кислотой, добавленной в таком количестве, чтобы концентрация гидролизата была около 5%. Продолжительность гидролиза 6 ч. Для выделения галловой кислоты гидролизат многократно обрабатывают эфиром, эфир упаривают. Выход около 4 г. После двукратной перекристаллизации из горячей воды получают белые иглы; т. пл.  $220-222^\circ$ .

Идентификация галловой кислоты может быть проведена хроматографически.  $R_f$  0,71 на бумаге в растворителе *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (40 : 10 : 30). Проявитель 2%-ный раствор хлорного железа.

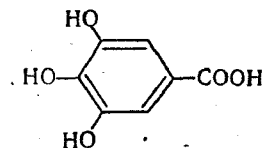
#### Танин и галловая кислота из скумпии

$C_7H_6O_6$

Мол. в. 170,05



Танин



Галловая кислота

R — остатки галловой, *m*-дигалловой кислот или водород

Танин скумпии — смесь соединений, в которых глюкоза частично или полностью этерифицирована галловой

и *m*-дигалловой кислотами. Танин встречается в растениях часто, но получают его обычно из галлов дуба, фисташки, а также из листьев скумпии или сумаха, где он содержится в значительных количествах. Гидролизуется танин только на глюкозу и галловую кислоту. Применяется в медицине, текстильной промышленности (как протрава) и виноделии.

Галловая кислота используется в качестве реактива, а также в производстве пирогаллола и некоторых красителей.

#### Сырье и реактивы

Листья скумпии, г . . . . .	100
Бутилацетат, мл . . . . .	150
<i>n</i> -Бутиловый спирт, мл . . . . .	50
Эфир, серная кислота, поваренная соль, прокаленный сульфат натрия	

**Получение танина.** Сухие измельченные листья скумпии (см. примечание) помещают в коническую колбу, заливают водой и нагревают 2 ч на водяной бане, поддерживая 60°. Экстракт сливают, а листья опять замачивают водой. После трехкратной обработки собирается около 500 мл водного раствора. Его переносят в делительную воронку, растворяют в нем 30 г поваренной соли и экстрагируют танин сначала 100 мл, а потом 50 мл смеси бутилацетата и бутилового спирта (3 : 1).

Экстракт танина в органических растворителях с равным объемом дистиллированной воды переливают в колбу Вюрца емкостью 500 мл, присоединяют к ней холодильник, соединенный в свою очередь алонжем с колбой Бунзена (см. рис. 34, стр. 96). Через тубус этой колбы в приборе создают вакуум от водоструйного насоса, а через капиллярную трубку, доходящую до дна колбы Вюрца, пропускают углекислый газ (из газометра или аппарата Киппа). Растворители отгоняют на кипящей водяной бане. С парами воды они отгоняются быстро, так что за это время в атмосфере углекислого газа танин не окисляется.

Вязкую массу переносят в фарфоровую чашку и ставят в вакуум-эксикатор. Высушенный танин измельчают в ступке.

Выход 10—15 г.

Танин — светло-серый порошок вяжущего вкуса; растворим в воде.

**Получение галловой кислоты.** На кипящей водяной бане 10 ч нагревают 4 г танина и 40 мл 50%-ной серной

кислоты. Остывший гидролизат переносят в делительную воронку и экстрагируют 3—4 раза небольшими порциями эфира. Эфирный экстракт сушат прокаленным сульфатом натрия и эфир отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из воды.

Выход галловой кислоты 1,2 г. Кристаллизуется с одной молекулой воды; т. пл. 220—222°.

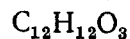
**Качественные реакции.** 1. К раствору галловой кислоты прибавляют несколько капель раствора хлорного железа. Появляется темно-синее окрашивание. Эта реакция позволяет открыть галловую кислоту в разбавлении 1 : 1 000 000.

2. От нагревания крупинки галловой кислоты с 1 мл концентрированной серной кислоты появляется рубиновое окрашивание.

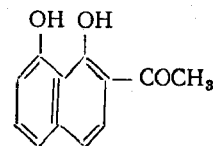
#### Примечание.

Скумпия произрастает в Молдавии, на Черноморском побережье, на Кавказе и в Средней Азии.

#### 1,8-Дιοкси-2-ацетилнафталин из коры крушины



Мол. в. 204,11



Найденные в растениях соединения ряда нафталина не отличаются многообразием строения. Наиболее часто встречаются в форме глюкозидов различные нафтолы — биогенетические предшественники нафтохинонов (юглон в зеленой кожуре грецкого ореха и др.).

В коре ломкой крушины (*Rhamnus frangula*), применяемой как слабительное, содержится в виде глюкозида 1,8-диокси-2-ацетилнафталин.

#### Сырье и реактивы

Кора крушины, г . . . . .	100
Серная кислота (5%-ная), мл . . . . .	150
Петролейный эфир, цинковая пыль, безводный хлорид цинка	

Перемолотую кору крушины замачивают в 1-л колбе 150 мл 5%-ной серной кислоты, тщательно перемешивают

и оставляют на несколько суток. Затем помещают колбу на горячую водяную баню, подключают к парообразователю и перегоняют 8—10 ч с перегретым водяным паром. Конденсат (3—4 л) охлаждают на льду, сливают большую часть воды с желтого осадка 1,8-диокси-2-ацетилнафталина. Последний отфильтровывают, отсасывая через небольшую воронку с плотным стеклянным фильтром.

Выход около 0,3 г.

Продукт не имеет четко выраженной температуры плавления. Чтобы очистить от примесей, его перекристаллизуют из петролейного эфира и возгоняют.

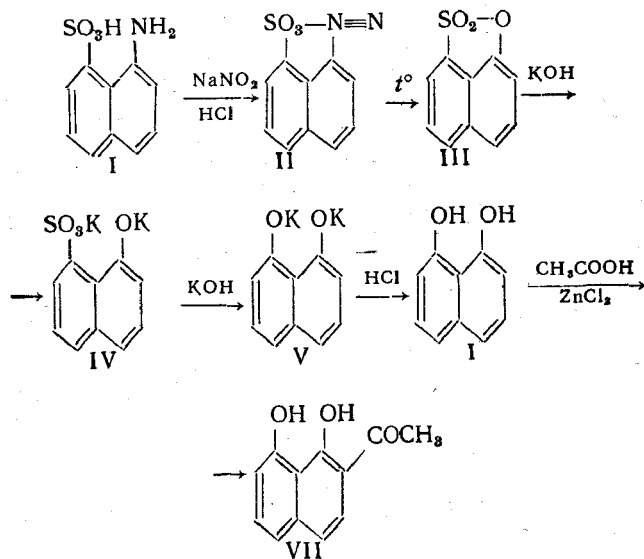
1,8-Диокси-2-ацетилнафталин — золотисто-желтые иглы; т. пл. 102—103°. Температура плавления диацетата 147°, семикарбазона 233°.

В тигле пробики нагревают до 300° 0,3 г 1,8-диокси-2-ацетилнафталина с 0,3 г цинковой пыли, 1,5 г безводного хлорида цинка и 0,3 г поваренной соли. Образуется сублимат нафталина.

Примечание.

Кору крушины приобретают в аптеке.

### 1,8-Диокси-2-ацетилнафталин



Синтез состоит из следующих стадий: промышленную 1,8-нафтиламинсульфокислоту («пери-кислота») (**I**) диазотируют и полученное диазосоединение (**II**) разлагают кипячением с образованием сульфтона (**III**). Калийной плавкой сульфтон через невыделяемые промежуточные соли (**IV**, **V**) превращают в 1,8-диоксинафталин (**VI**), который ацетируют в соединение (**VII**).

### Реактивы

1,8-Нафтиламинсульфокислота, г . . . . .	12
Азотистокислый натрий, г . . . . .	3,5
Уксусная кислота ледяная, мл . . . . .	3,5
Уксусный ангидрид, мл . . . . .	0,5
Петролейный эфир, мл . . . . .	20
Едкое кали, соляная кислота, иодкрахмальная бумага	

**Получение сульфтона (III).** В 300 мл воды растворяют 12 г 1,8-нафтиламинсульфокислоты и добавляют к раствору 8 мл концентрированного аммиака. Раствор фильтруют от нерастворимого осадка, фильтрат подкисляют 13 мл концентрированной соляной кислоты и диазотируют при 25°, постепенно приливая и перемешивая раствор, содержащий 3,5 г нитрита натрия в 25 мл воды. Конец реакции диазотирования устанавливают по исчезновению азотистой кислоты, контролируя среду иодкрахмальной бумажкой. На диазотирование требуется 5—8 мин.

Полученный диазораствор осторожно нагревают до кипения и после выделения пузырьков азота охлаждают. Выпавший серый осадок сульфтона отфильтровывают, промывают холодной водой и высушивают при 70—90°.

Т. пл. 152—153° (примечание 1). Выход около 9 г.

**Калийная плавка.** В серебряном или никелевом тигле (чашке) расплавляют 35 г едкого кали с 4 мл воды при 210—220° и вносят в расплав 8 г сульфтона при размешивании никелевым или стальным шпателем, к которому привязан проволочками палочный термометр; шарик термометра должен быть расположен на 5 мм выше нижнего конца шпателя (примечание 2); при этом сульфтон переходит в калийную соль 1,8-нафтолсульфокислоты и плав приобретает зеленовато-желтую окраску. Его выдерживают при 220—230° еще 20 мин, затем охлаждают, растворяют в 150 мл воды и по возможности точно нейтрализуют 16%-ной соляной кислотой (около 180 мл). Раствор по-

догревают и в горячем виде фильтруют через бумажный фильтр для отделения от смолистой примеси.

При охлаждении из фильтрата выкристаллизовывается 1,8-диоксинафталин в виде слабоокрашенных листочков.

После перекристаллизации из небольшого количества горячей воды с добавлением на кончике шпателя бисульфита натрия вещество имеет температуру плавления 139—140°.

Выход около 3 г.

**Ацетилирование 1,8-диоксинафталина.** В 3,5 мл ледяной уксусной кислоты и 0,5 мл уксусного ангидрида растворяют 2 г 1,8-диоксинафталина, вносят в раствор 2,5 г свежесплавленного хлористого цинка и смесь нагревают при 145—150° на масляной бане около 30 мин. Затем продукт реакции выливают в ледяную воду, осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из петролейного эфира или возгоняют.

1,8-Диокси-2-ацетилнафталин — золотисто-желтые иглы; т. пл. 102—103°.

#### Примечания.

1. Если сублимат плавится ниже этой температуры, то его рекомендуется перекристаллизовать из бензола; тогда получаются кристаллы с температурой плавления 155—156°.

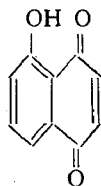
2. Эту операцию необходимо проводить в защитных очках. Закрепленный в штативе тигель подогревается пламенем газовой горелки.

#### Юглон

(5-окси-1,4-нафтохинон)

$C_{10}H_6O_3$

Мол. в. 174,15.



Юглон впервые был выделен из кожуры незрелых плодов грецкого ореха *Juglans regia*, где он содержится в восстановленном состоянии в форме α-гидроюглона (1,4,5-триоксинафталин) и β-гидроюглона (5-окси-1,4-дикето-1,2,3,4-тетрагидронафталин) в составе глюкозидов.

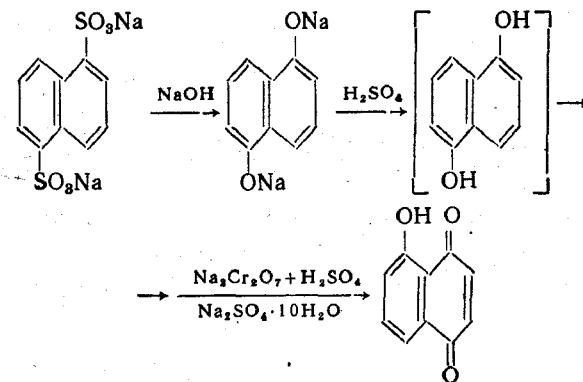
Выделение юглона заключается в кислотной экстракции сырья, сопровождаемой гидролизом глюкозидов,

с последующим извлечением из этих экстрактов гидроюглонов эфиром. Последние окисляют хлорным железом в юглон.

Юглон — химическое сырье для синтезов. Применяется в ветеринарии как средство для лечения стригущего лишая, а также туберкулеза кожи и других заболеваний в медицине. Получается окислением 1,5-диоксинафталина, чем и определяется его строение.

В предлагаемой работе \* юглон получают щелочной плавкой 1,5-нафталиндисульфокислоты с последующим окислением 1,5-диоксинафталина без выделения его из продуктов реакции.

Схема синтеза



#### Сырье и реактивы

1,5-Нафталиндисульфокислота (72%-ная), г	50,0
Едкий натр, г	25,0
Серная кислота (плотность 1,18), мл	93
Натрий двухромовокислый, г	36,0
Бензин Б-70, мл	100
Эфир петролейный, мл	100

**Щелочная плавка.** В щелочеупорный (стальной, медный или никелевый) тигель помещают 50 г дробленого едкого натра, нагревают его на электроплитке или газовой горелке до плавления и осторожно вносят 25 г технической (72%-ной) динатриевой соли 1,5-нафталиндисульфокислоты (предохранительные очки!). Температуру во время

\* Описание синтеза представлено Л. Н. Айзенберг и Р. С. Айзенберг.

плавления поддерживают в интервале 310—340°, смесь перемешивают медным или никелевым шпателем и продолжают нагревать ее в течение 30—40 мин (см. примечание). За это время готовый плав приобретает серый цвет с фиолетовым оттенком. Горячий плав быстро и равномерно разливают на медный или стальной противень и по охлаждении измельчают медной или никелевой лопаткой.

**Разложение плава (получение 1,5-диоксинафталина).** В фарфоровый или кварцевый стакан емкостью на 750 мл наливают раствор серной кислоты плотностью 1,18 (50 мл серной кислоты плотностью 1,84 и 250 мл воды) и вносят в него небольшими порциями весь ранее полученный щелочной плав (натриевый нафтолят). Образующуюся светло-серую массу, содержащую 1,5-диоксинафталин, оставляют стоять до следующего дня. В смеси образуются крупные прозрачные кристаллы  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

**Окисление 1,5-диоксинафталина в юглон.** В фарфоровом стакане на 750 мл готовят хромовую смесь растворением в 320 мл воды 36 г растертого двуххромовокислого натрия и 28 мл концентрированной серной кислоты (плотность 1,84). К ней добавляют частями ранее полученную смесь 1,5-диоксинафталина с глауберовой солью. Образуется продукт темно-фиолетового цвета, который оставляют на 2—3 ч. Затем смесь разбавляют 250 мл воды, хорошо перемешивают и фильтруют с отсасыванием на воронке Бюхнера. Светло-коричневый осадок сырого юглона промывают на фильтре водой до получения бесцветного фильтрата и предварительно высушивают при температуре не выше 50—60° (во избежание сублимации). Для очистки высушенный продукт измельчают в фарфоровой ступке и кристаллизуют из авиационного бензина (Б-70) или петролейного эфира. Кристаллы отфильтровывают и высушивают при комнатной температуре между листами фильтровальной бумаги. Выход полученного юглона 2,25—2,4 г.

Желтовато-оранжевые кристаллы; т. пл. 154—155°. В капилляре из стекла пирекс температура плавления 159—160°. Для получения химически чистого препарата его еще раз перекристаллизуют из петролейного эфира или сублимируют. Такой препарат юглона имеет температуру плавления 163° (капилляр из стекла пирекс).

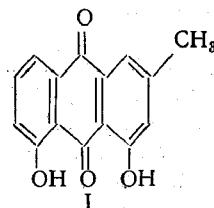
Юглон плохо растворим в воде, хорошо в спирте, эфире, ацетоне.

#### Примечание.

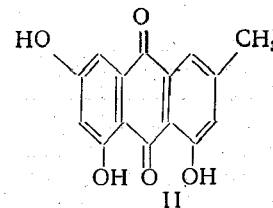
Температуру в процессе реакции контролируют при помощи ртутного термометра, оснащенного предохранительным футляром (см.: Л. Гаттерман, Г. Виланд. Практические работы по органической химии. Госхимиздат, М.—Л., 1948, стр. 277).

#### Хризофановая кислота и эмодин из корней ревеня татарского

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$   
Мол. в. 254,25



$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$   
Мол. в. 270,25



Хризофановая кислота (I) и эмодин (II) в свободном виде и в форме гликозидов широко распространены в дубильных растениях. Препараты этих веществ (аптечный хризаробин) применяются для лечения кожных заболеваний (лишаев и экзем). В последнее время эти вещества обнаружены в корнях ревеня татарского (*Reum tataricum*).

#### Сырье и реактивы

Корни ревеня, г . . . . .	200
Бензол, мл . . . . .	1000
Спирт, мл . . . . .	300
Карбонат магния, г . . . . .	150
Едкий натр (10%-ный водный раствор), сер- ная кислота (20%-ная)	

Мелко измельченное сырье (примечание 1) экстрагируют двукратным настаиванием в смеси бензола и спирта (10 : 1). Отфильтрованный объединенный экстракт переносят в делительную воронку и встряхивают три раза с 20 мл 10%-ного водного раствора едкого натра. При этом все фенольные соединения переходят в раствор. Щелочной раствор отделяют и подкисляют 20 %-ной серной кислотой до кислой реакции (примечание 2). При этом вишнево-красный цвет раствора изменяет окраску на желтую; полученный раствор обрабатывают бензолом три раза по 25 мл в делительной воронке. Для разделения и очистки хризофановой кислоты и эмодина бензольный раствор хроматографируют на колонке (диаметром 0,8,

высотой 50 см), наполненной сухим порошкообразным карбонатом магния (150 г). При наполнении колонки сорбентом последний тщательно уплотняют. После пропускания раствора через сорбент его промывают чистым бензолом до полного вымывания нижней зоны, окрашенной в ярко-оранжевый цвет хризофановой кислотой. Отогнав на водяной бане растворитель, остаток кристаллизуют из спирта.

Хризофановую кислоту получают в виде золотисто-желтых листочков с температурой плавления 194—196°. Выход 1,5 г.

Для выделения адсорбированного в верхней части колонки эмодина столбик карбоната магния выталкивают на стеклянную пластинку и отделяют зону, окрашенную в красный цвет. Полученный сорбент помещают в небольшую колонку и эмодин элюируют смесью бензола и спирта (1 : 1). После упаривания растворителя остаток кристаллизуют из спирта. Эмодин получают в виде оранжевых блестящих иголочек, собранных в пучки, с температурой плавления 254—256°. Выход 0,3 г.

**Качественные реакции.** 1. Хризофановая кислота не растворима в разбавленных растворах бикарбоната натрия и аммиака; эмодин растворим в растворах этих реагентов с окрашиванием их в розовый цвет.

2. При хроматографии на бумаге (растворитель — петролейный эфир, насыщенный метанолом; проявитель — раствор ацетата магния) хризофановая кислота дает пятно с  $R_f$  0,91, эмодин — с  $R_f$  0,51.

#### Примечания.

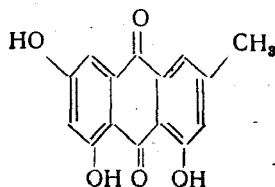
1. Корни щавеля и ревеня являются промышленным дубильным сырьем и для работы могут быть получены на кожевенных заводах.

2. После экстракции корней и отделения фенольной фракции бензол регенерируют отгонкой.

#### Эмодин из корней щавеля конского

$C_{15}H_{10}O_6$

Мол. в. 270,1



Эмодин, или 4,5,7-триокси-2-метилантрахинон, — красящее вещество, содержащееся в виде гликозидов в корнях ревеня, крушины и в других растениях. Обнаружен также в корнях щавеля конского (*Rumex confertus*) — ценного дубильного сырья для кожевенной промышленности. В этом растении краситель содержится в виде соединения с арабинозой.

Синтез эмодина осуществлен в 1923 г. Эдером и Видмером.

#### Сырье и реактивы

Воздушно-сухие корни щавеля конского, г (примечание 1)	40
Метанол, мл	200
Бензол, мл	50
Этиловый спирт, мл	20

**Получение арабинозоэмодина.** В коническую колбу емкостью 300 мл загружают измельченные корни, заливают их метанолом и настаивают в течение суток. Темно-коричневый экстракт сливают через воронку с ватным тампоном и повторно экстрагируют метанолом. Объединенный экстракт пропускают через колонку, заполненную капроновым порошком (примечание 2) с размером гранул 0,25 мм. Колонка диаметром 2 и длиной слоя сорбента 25 см заполняется мокрым способом (см. стр. 27).

После промывания колонки небольшим количеством чистого растворителя наблюдается четкое разделение зон. Сорбент выталкивают из колонки и отделяют зону лимонно-желтого цвета.

Гликозид элюируют нагретым метанолом и выделяют из сконцентрированного элюата в виде игольчатых оранжевых кристаллов. После перекристаллизации из метанола температура плавления 232—234°. Выход около 0,5 г. При хроматографировании на бумаге в системе растворителей *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (40 : 12 : 29)  $R_f$  0,8. Желтое пятно на бумаге окрашивается в парам-аммиака в темно-розовый цвет.

**Получение эмодина.** В 10 мл метанола и 20 мл 20%-ной серной кислоты нагревают 0,4 г арабинозоэмодина на кипящей водяной бане в течение 10 ч. Кислый гидролизат многократно обрабатывают в делительной воронке небольшими порциями бензола. Объединенные бензольные вытяжки упаривают досуха, а остаток перекристаллизовывают из спирта. Желтые кристаллы; т. пл. 256°. Выход 0,2 г. При

хроматографировании на бумаге петролевым эфиром, насыщенным метанолом,  $R_f$  0,4.

Кислый раствор после экстрагирования бензолом нейтрализуют баритовой водой, отфильтровывают осадок и каплю фильтрата наносят на бумагу. В качестве свидетеля используют арабинозу. В системе *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (40 : 12 : 29)  $R_f$  0,5. Проявляют хроматограмму аммиачным раствором азотнокислого серебра. Темные пятна образуются при высушивании бумаги в сушильном шкафу.

#### Примечания.

1. Исходный материал для работы может быть получен в лабораториях кожевенных заводов.

2. Капроновый порошок для хроматографии готовят следующим образом. Отходы (обрезки) капрона растворяют в десятикратном количестве ледяной уксусной кислоты при нагревании. Из охлажденного раствора выпадает осадок капрона, который переносят на фильтр, промывают водой до исчезновения кислой реакции и затем метанолом. После высушивания на воздухе порошок просеивают через набор сит и отбирают фракцию с размером гранул 0,2—0,3 мм.

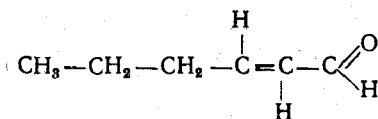
Приготавливают водную суспензию и равномерно и непрерывно заполняют ею колонку с такой скоростью, с какой вода вытекает через приоткрытый кран.

### 9. ВЕЩЕСТВА РАЗНЫХ КЛАССОВ

#### Листовой альдегид

$C_9H_{10}O$

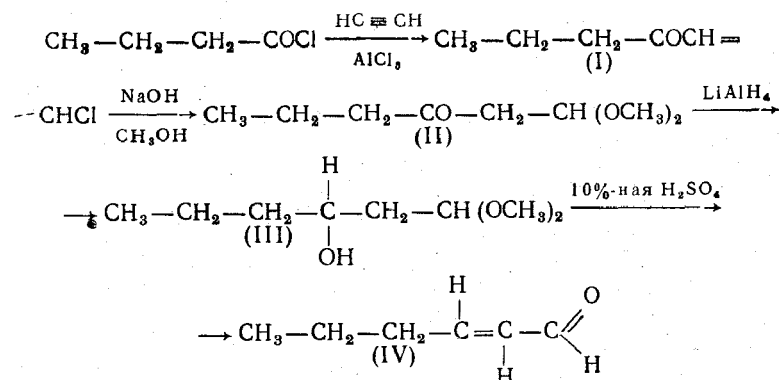
Мол. в. 98,14



Листовой альдегид (2-транс-гексен-1-аль) впервые был выделен из зеленых листьев граба (*Carpinus betulus*) перегонкой с водяным паром. Он широко распространен в растениях и обуславливает вместе с соответствующим ему спиртом  $CH_3-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2OH$  запах свежей зеленой листы. Замечено, что это вещество является аттрактантом (см. примечание) для некоторых видов насекомых.

Представляют интерес синтеза листового альдегида, а также синтеза на его основе.

Синтез листового альдегида осуществляют по схеме \*



#### Реактивы

<i>n</i> -Бутирил хлористый, г . . . . .	21,5
Алюминий хлористый (безводный), г . . . . .	23
Четыреххлористый углерод, мл . . . . .	80
Ацетилен, алюмогидрид лития, метанол абс., эфир абс.	

Пропил-β-хлорвинилкетон (I). В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой и холодильником, помещают 21,5 г хлорангидрида *n*-масляной кислоты в 80 мл четыреххлористого углерода и 3 г порошкообразного хлористого алюминия. Смесь охлаждают до 0° и при перемешивании пропускают через тубус по трубке сухой ацетилен. Затем в течение 1 ч добавляют в три приема еще 20 г хлористого алюминия; при этом каждый раз повышается температура. Ацетилен пропускают еще 3—4 ч при 4—5°. Затем реакцию смесь осторожно небольшими порциями сливают в ледяную воду (300 мл), насыщенную хлористым натрием. После расслаивания четыреххлористый углерод сливают, а водную фазу извлекают эфиром (четыре раза по 20 мл). Эфирную вытяжку после сушки сульфатом натрия концентрируют до небольшого объема и остаток добавляют к четыреххлористому углероду. Растворитель отгоняют и оставшийся в колбе пропил-β-хлорвинилкетон перегоняют в вакууме. Т. кип. 75° при

\* А. Н а т а н а к а, М. О х н о. Agric. and Biol. Chem., 1961, 25, 7.



31 мм рт. ст.;  $n_D^{15}$  1,4688. Выход 20—22 г (около 85 % от теоретического).

**Диметилацеталь β-оксо-н-гексаналя (II).** В 30 мл метанола растворяют 21 г пропи-л-β-хлорвинилкетона, охлаждают в охлаждающей смеси до —18° и при работающей мешалке добавляют по каплям в течение 1 ч 60 мл раствора едкого натра в метаноле (1,05 моль NaOH в 350 мл CH<sub>3</sub>OH). Температура не должна превышать —10°. После этого перемешивание продолжают еще 30 мин при той же температуре. Затем продукт реакции медленно вливают в 160 мл насыщенной хлористым натрием воды и встряхивают в делительной воронке с эфиром (4 раза по 20 мл), эфирный экстракт промывают водой и сушат над хлористым кальцием. Растворитель отгоняют на водяной бане, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 108—109,5° (43 мм рт. ст.);  $n_D^{15}$  1,4285. Выход диметилацетала β-оксо-н-гексаналя около 20 г.

**Диметилацеталь β-окси-н-гексаналя (III).** Раствор, содержащий 20 г диацетала (II) в 60 мл абсолютного эфира, медленно добавляют из капельной воронки при работающей мешалке к суспензии 1,5 г алюмогидрида лития в 80 мл сухого эфира. Суспензия должна быть приготовлена по меньшей мере за 30 мин до прибавления эфирного раствора диацетала. Когда весь раствор диацетала добавлен, реакционную смесь перемешивают еще около часа, слабо подогревая ее на водяной бане. Затем избыток алюмогидрида лития и алюминийорганические соединения осторожно разлагают, добавляя по каплям при встряхивании и внешнем охлаждении колбы 70 мл 3 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Верхний слой отделяют и промывают сначала водой, затем раствором бикарбоната натрия и просушивают сульфатом натрия.

Эфир испаряют на водяной бане, остаток — диметилацеталь β-окси-н-гексаналя перегоняют в вакууме. Т. кип. 110° (24 мм рт. ст.);  $n_D^{10}$  1,4405. Выход около 15 г (75 % теоретического).

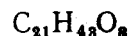
**2-транс-Гексен-1-аль (IV).** Для гидролиза к 10 г диметилацетала β-окси-н-гексаналя прибавляют 10 %-ный раствор серной кислоты и перегоняют с водяным паром. Из отгона листовой альдегид извлекают эфиром, эфирный экстракт сушат сульфатом натрия и после удаления растворителя альдегид перегоняют. Т. кип. 146—147°;  $n_D^{20}$  1,4480. Выход около 5 г (90 % от теоретического).

**2,4-Динитрофенилгидразон листового альдегида** кристаллизуется из метанола. Красивые красные иглы. Т. пл. 147°.

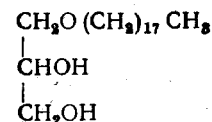
#### Примечание.

Аттрактанты — привлекающие вещества (приманки), в том числе половые, пищевые и др. Некоторые аттрактанты используются в борьбе с насекомыми-вредителями.

#### Батиловый спирт



Мол. в. 343,58



Батиловый спирт представляет собой монооктадециловый α-эфир глицерина. Выделен из неомыляемой фракции желтого костного мозга. Богатым источником батилового спирта служат кости акулы. Ценное средство для лечения некоторых заболеваний, возникающих в результате радиоактивных излучений.

Предлагаемый синтез батилового спирта состоит из трех стадий: 1) получения иодистого октадецила, 2) реакции иодистого октадецила с алкоголем аллилового спирта и 3) гидроксирования перекисью водорода в уксусной кислоте.

#### Реактивы

Иод кристаллический, г . . . . .	7,8
Фосфор красный, г . . . . .	1
Натрий металлический, г . . . . .	3
н-Октадециловый спирт, г . . . . .	15,6
Аллиловый спирт, мл . . . . .	45
Эфир, мл . . . . .	200
Этиловый спирт, мл . . . . .	500
Уксусная кислота (ледяная), мл . . . . .	140
Бензин (т. кип. 70—80°), мл . . . . .	200
Ацетон, мл . . . . .	50
Бензол, мл . . . . .	10
Едкое кали, аммиак	

**Октадецил иодистый.** В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой на конце, помещают 7,8 г иода, 1 г красного фосфора и нагревают на водяной бане. Затем добавляют в нее 15,6 г

*n*-октадеканол (примечание 1) и реакционную смесь нагревают 1 ч при 180° на масляной бане. Колбу охлаждают и продукт реакции извлекают тремя порциями легкого бензина (фракция с температурой кипения 70—80°), при этом фосфор, избыток трехиодистого фосфора и образовавшаяся в реакции фосфористая кислота в бензине не растворяются и остаются в колбе. Бензиновый раствор октадецилиодида осветляют нагреванием с небольшим количеством отбелной глины, фильтруют и растворитель отгоняют под вакуумом водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 194—197° при 2 мм рт. ст. Выход около 20 г.

После кристаллизации из ацетона получают белые кристаллы; т. пл. 33—34°.

**Аллил-*n*-октадециловый эфир.** В колбе с обратным холодильником растворяют 3 г металлического натрия в 45 мл аллилового спирта (примечание 2) и добавляют 15 г *n*-октадецилиодида. Смесь выдерживают 10—12 ч при 60—65°, затем охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют в делительной воронке эфиром (3 раза по 30 мл). После промывки эфирного экстракта водой отгоняют больше половины эфира и бензола вместе с влагой. Температура бани в конце отгонки не должна превышать 150°. Оставшееся желтое масло перегоняют в вакууме из колбочки с елочным дефлегматором. Выход 8—9 г (около 75%).

Бесцветная жидкость, т. кип. 150—152° (2 мм рт. ст.); т. пл. 28,5—29° (термометр в массе);  $n_D^{20}$  1,4441.

**Батилловый спирт.** Для гидроксирования готовят раствор, содержащий 6,5 г 30%-ной перекиси водорода в 80 мл ледяной уксусной кислоты, и нагревают его в колбе с обратным холодильником на водяной бане при 80—85° около 1 ч. При этой температуре добавляют в колбу 8 г аллилоктадецилового эфира, растворенного в 60 мл ледяной уксусной кислоты, и при 70—80° выдерживают реакционную смесь в течение 15—17 ч. После охлаждения содержимое колбы подщелачивают разбавленным аммиаком, экстрагируют эфиром и эфир отгоняют. Остаток обрабатывают при 60° в течение 5 ч раствором, содержащим 35 г едкого кали в 105 мл воды и 400 мл этилового спирта. Раствор концентрируют при 40° в вакууме водоструйного насоса примерно до 100—120 мл и охлаждают. Выпавший осадок перекристаллизуют из спирта.

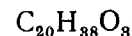
Бесцветные кристаллы; т. пл. 69—70°. Выход 4—5 г.

#### Примечания.

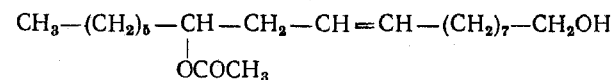
1. *n*-Октадеканол (октадециловый спирт) бывает в продаже в магазинах химреактивов. Его получают выделением из спермациста или гидрированием стеариновой кислоты.

2. Аллиловый спирт должен быть по крайней мере 99%-ным. Продажный аллиловый спирт кипятят в колбе с обратным холодильником над прокаленным поташом, время от времени заменяя порции поташа, до тех пор, пока он не перестает оказывать осушающего действия.

#### (+)-12-Ацетокси-*цис*-9-октадеценол-1 (гиплюр)

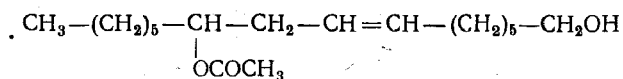


Мол. в. 327,52



Аттрактанты — вещества, привлекающие насекомых и используемые в борьбе с ними в сельском хозяйстве. Известны различные по характеру аттрактанты (пищевые, половые и т. п.). Половые аттрактанты выделяются особыми железами насекомых в атмосферу и привлекают насекомых определенного пола. Эффективность их действия фантастична: достаточно 10<sup>-13</sup> мг 10-ацетокси-*цис*-7-гексадеценла-1, выделяемого самкой непарного шелкопряда (*Porthetria dispar*), чтобы вызвать ответную реакцию самцов в радиусе 0,5—1 км.

Синтетический аттрактант — гиплюр — представляет собой гомолог природного аттрактанта непарного шелкопряда:

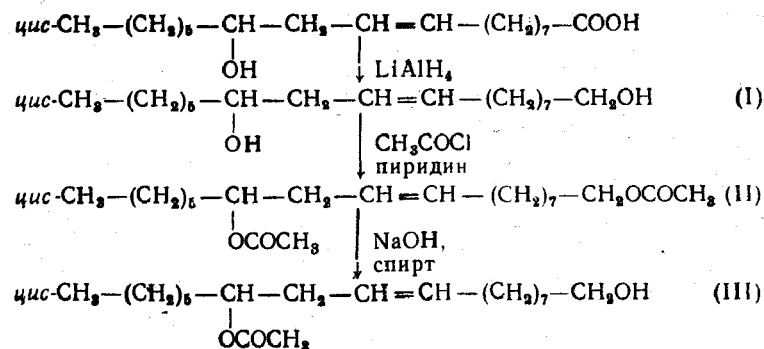


Гиплюр лишь незначительно уступает природному аттрактанту по эффекту привлечения самцов.

Исходным сырьем в синтезе гиплюра служит рицинолевая кислота, которую алюмогидридом лития восстанавливают в рицинолевый спирт, а затем ацетилизацией переводят в соответствующий диацетат. При обработке последнего спиртовым раствором щелочи избирательно омыляется только концевая ацетатная группа с образованием конечного продукта — гиплюра.\*

\* Синтез разработан М. Джекобсоном и А. Джонсом. J. Org. Chem., 1963, 27, 2523.

Синтез осуществляют по схеме



#### Реактивы

Рицинолевая кислота, г . . . . .	20
Алюмогидрид лития, г . . . . .	4,8
Эфир абсолютный, мл . . . . .	250
Бензол, мл . . . . .	125
Ацетил хлористый, г . . . . .	8
Пиридин, мл . . . . .	9
Спирт этиловый, мл . . . . .	30
Эфир, едкое кали	

**Рицинолевый спирт (I).** В 1-л трехгорловой колбе, снабженной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, растворяют 4,8 г алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира и при постоянном перемешивании вводят из капельной воронки раствор 20 г рицинолевой кислоты (см. примечание 1) в 80 мл эфира с такой скоростью, чтобы эфир энергично кипел в масле. После добавления всего количества эфирного раствора смесь кипятят на водяной бане 30 мин. Теперь при охлаждении льдом очень медленно разлагают образовавшийся комплекс добавлением по каплям 10%-ного раствора серной кислоты (см. примечание 2). Эфирный слой отделяют, водный — несколько раз экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промывают 2%-ным раствором едкого натра и сушат прокаленным сульфатом натрия в вакууме. Получают 13,3 г (около 70 %) рицинолевого спирта с температурой кипения 190—192° при 1 мм рт. ст.;  $n_D^{19}$  1,4720.

**1,12-Диацетокси-цис-9-октадецен (II).** К раствору, содержащему 13,3 г рицинолевого спирта и 9 мл сухого пиридина в 60 мл абсолютного бензола, при охлаждении льдом и энергичном перемешивании добавляют по каплям раствор 8 г хлористого ацетила в 25 мл абсолютного бензола. Затем реакционную смесь кипятят 2 ч на водяной бане, охлаждают, выпавший хлоргидрат пиридина отфильтровывают и промывают его на фильтре небольшим количеством бензола. Бензольный раствор промывают разбавленной соляной кислотой, затем 5%-ным раствором едкого натра и водой. После высушивания над прокаленным сульфатом натрия растворитель упаривают, оставшееся масло перегоняют в вакууме. Получают 14,2 г (60 %) бесцветной подвижной жидкости с температурой кипения 195—196° при 2 мм рт. ст.;  $n_D^{18}$  1,4545.

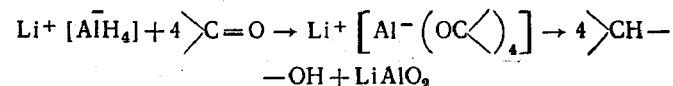
**(+)-12-Ацетокси-цис-9-октадецен-1 (III).** Раствор, содержащий 16 г диацетата (II), 2,4 г едкого кали в 30 мл этилового спирта, кипятят на водяной бане в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Затем добавляют 150 мл воды и исчерпывающе экстрагируют смесь эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат прокаленным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают полностью, остаток перегоняют в вакууме. Получают 10,4 г (76,4 %) продукта. Бесцветная, слегка вязкая жидкость с температурой кипения 190—194° при 1 мм рт. ст.;  $n_D^{19}$  1,4634;  $[\alpha]_D^{20} +7,4$  (с 1,0 в хлороформе).

В ультрафиолетовом свете гиппюр дает голубую флюоресценцию.

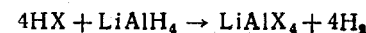
#### Примечания.

1. Рицинолевая кислота может быть приобретена в магазинах Союзреактива или получена омылением касторового масла.

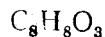
2. Для предотвращения воспламенения и взрыва обращение с  $\text{LiAlH}_4$  требует внимания и осторожности. При разложении литийалюминийалкоголятного комплекса, образующегося по схеме



идет также и разложение избытка гидрида:

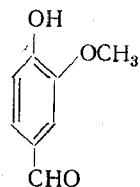


т. е. образуется водород.



# Ванилин из лигнина

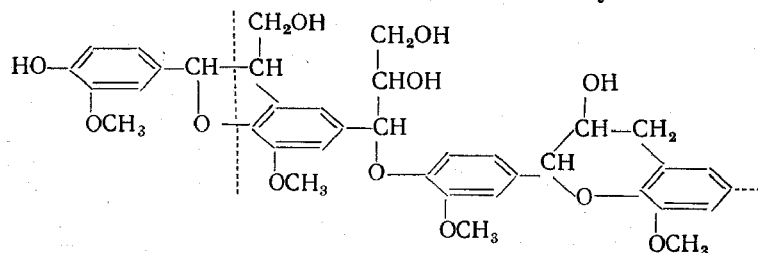
Мол. в. 152,15



Ванилин (3-метокси-4-оксибензальдегид) содержится в плодах ванили (до 3%). Применяется в кондитерском и парфюмерном производстве, а также как исходный материал для приготовления некоторых лекарственных препаратов (фтивазида и папаверина). В настоящее время получается синтетически из эвгенола и гваякола или окислением лигнина.

Лигнин — составная часть одревесневших растительных тканей. Накапливается как отход производства гидролизного спирта и дрожжей из древесины и другого растительного сырья. В растениях он связан с целлюлозой и пентозанами и при кипячении с бисульфитом кальция переходит в раствор (сульфитные щелока и барда).

Лигнин — высокомолекулярное соединение, состоящее из конденсированных по углеродным связям различных остатков, генетически связанных с конифероловым спиртом  $3,4-(\text{CH}_3\text{O}, \text{OH}) \text{C}_6\text{H}_3 - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2\text{OH}$ . Формула строения части молекулы елового лигнина, в которой последовательность отдельных звеньев еще точно не установлена:



## Сырье и реактивы

Подсолнечная лузга, г	50
Серная кислота (72%-ная), мл	60
Нитробензол, мл	40
Едкий натр, г	24
Бисульфит натрия (насыщенный раствор), спирт, бензол	

**Выделение лигнина.** Измельченную подсолнечную лузгу (примечание 1) настаивают в смеси спирта и бензола (1 : 1) в течение суток для удаления жирно-восковых примесей (примечание 2). Раствор отделяют на фильтре, слабо отсасывая, и промывают небольшим количеством чистого растворителя. Высушенный на воздухе остаток переносят в коническую колбу, заливают 50 мл 72%-ной серной кислоты и оставляют стоять 48 ч. Затем в колбу заливают 400 мл воды и кипятят около часа для завершения гидролиза полисахаридов. После охлаждения осадок лигнина отсасывают на фарфоровой воронке, промывают большим количеством воды и высушивают в сушильном шкафу.

Выход около 15 г. Лигнин — порошок бурого цвета.

**Получение ванилина.** В автоклав из нержавеющей стали загружают 10 г лигнина, добавляют 300 мл 2 н. NaOH и 40 мл нитробензола. Автоклав нагревают 3 ч, поддерживая температуру 170°.

После охлаждения содержимое автоклава переносят в фарфоровую чашку и упаривают на водяной бане до половины объема. Раствор ванилата натрия отфильтровывают от примесей и нейтрализуют слегка разбавленной серной кислотой до pH 4,5—5 (бумажка с универсальным индикатором). Чтобы отделить коллоидные примеси, способствующие образованию эмульсии, нейтрализованный раствор центрифугируют (или отстаивают 10—12 ч). Затем ванилин извлекают бензолом. Для этого в колбу наливают 25 мл бензола; присоединяют обратный холодильник и нагревают на водяной бане. Слегка охлажденную смесь переносят в делительную воронку и после встряхивания и отслаивания нижний водный слой сливают. Этот слой повторно обрабатывают бензолом.

Объединенную после трех обработок бензольную вытяжку отгоняют досуха (под конец в вакууме водоструйного насоса), а остаток, содержащий загрязненный ванилин, смешивают с насыщенным раствором бисульфита натрия. Ванилин дает хорошо растворимое в воде бисульфитное соединение; смолообразные примеси отделяют центрифугированием. Далее раствор подкисляют 10%-ной серной кислотой и удаляют сернистый газ продуванием воздуха. Ванилин выпадает в осадок, который после подсушивания перегоняют в воротничковой колбочке при 13 мм рт. ст. (т. кип. 163—166°).

Чтобы окончательно очистить ванилин, его растворяют в минимальном количестве воды, нагревая до 50°. По охлаждении выпадают кристаллы.

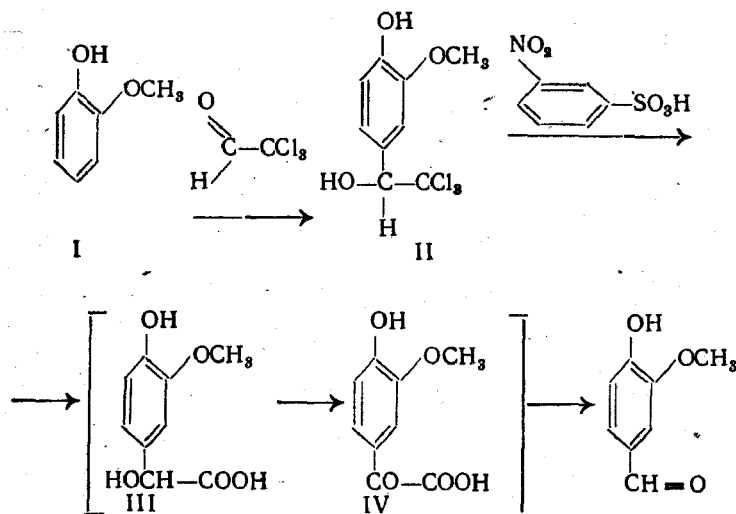
Выход около 1 г, или 10% от взятого лигнина; т. пл. 82°.

**Примечания.**

1. Вместо подсолнечной лузги можно взять древесные опилки.
2. Отделение от жиро-восковых примесей ускоряют нагреванием смеси в колбе с обратным холодильником.

**Ванилин из гваякола\***

Известно несколько способов получения ванилина из гваякола. Предлагается его синтез по хлоральному методу. Гваякол (I) конденсируют с хлоральгидратом (или хлоралем) в 3-метокси-4-оксифенилтрихлорметилкарбинол (II). Окислительным гидролизом в присутствии натриевой соли *м*-нитробензолсульфокислоты его превращают в ванилин (V). Последняя стадия проходит через невыделяемые продукты (III и IV).



\* В. А. Засосов, Е. И. Метельников, В. С. Оноприенко. «Медицинская промышленность СССР», 1959, № 3, 22.

**Реактивы**

Гваякол, г . . . . .	12
Хлоральгидрат, г . . . . .	14,5
Толуол, мл . . . . .	5
Натриевая соль <i>м</i> -нитробензолсульфо- кислоты, г . . . . .	19
Сода безводная, едкий натр	

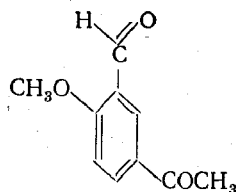
**3-Метокси-4-оксифенилтрихлорметилкарбинол (II).** В тубулированную колбу на 200 мл, снабженную мешалкой, вносят 10 г свежеперегнанного гваякола, 14,5 г хлоралгидрата и 3 мл толуола (разбавитель). Конденсацию проводят при температуре не выше 20—25°. Затем постепенно, поддерживая указанную температуру, при работающей мешалке добавляют шпателем через тубус небольшими порциями 0,6 г безводной соды, после чего смесь перемешивают до тех пор, пока она не загустеет (10—20 ч). Загустевшую массу оставляют на сутки, потом прибавляют к ней 20 мл воды и расплавляют на кипящей водяной бане. Отгоняют из той же колбы толуол и не вступивший в реакцию гваякол с водяным паром. Оставшуюся эмульсию охлаждают при перемешивании, пока продукт реакции не затвердеет. Его отсасывают на фарфоровой воронке, многократно промывают водой и сушат при 60° в сушильном шкафу. Выход 20—22 г. Полученный 3-метокси-4-оксифенилтрихлорметилкарбинол представляет собой технический продукт, и перекристаллизация его для следующей стадии необязательна.

**Выделение ванилина.** В 0,5-л колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 18,8 г натриевой соли *м*-нитробензолсульфокислоты, 55 мл 42%-ного раствора едкого натра и 270 мл воды. Нагревают смесь до кипения и при перемешивании прибавляют порциями в течение часа 20,2 г 3-метокси-4-оксифенилтрихлорметилкарбинола. Смесь продолжают кипятить еще 6—7 ч. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и подкисляют 50%-ной серной кислотой (по конго). Полученный ванилин экстрагируют пять-шесть раз по 10 мл бензола, раствор фильтруют через вату и растворитель отгоняют. В остатке получают 7—7,5 г (около 65%) ванилина-сырца. Для очистки его перегоняют в вакууме. При 130—135° (3 мм рт. ст.) выделяют около 6,5 г ванилина с температурой плавления 78—79°. Для окончательной очистки его перекристаллизовывают из пятнадцатикратного количества воды. Выход ванилина около 6 г (50% по гваяколу). Т. пл. 81,5—82,5°.

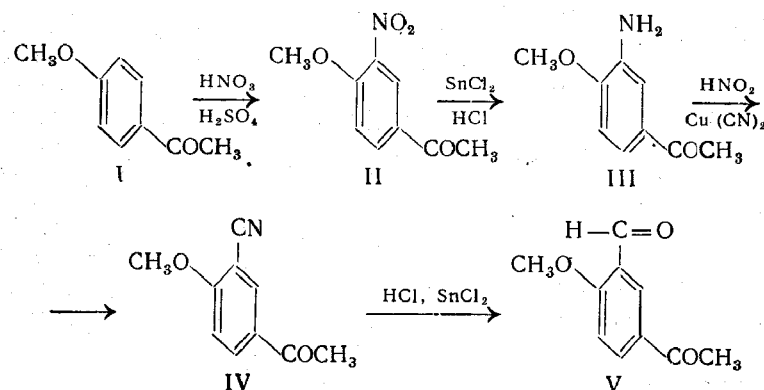
## 2-Метокси-5-ацетилбензальдегид

$C_{10}H_{10}O_3$

Мол. в. 178,18



Ингибитор роста растений 2-метокси-5-ацетилбензальдегид был выделен эфирной экстракцией листьев кустарника *Encelia farinosa*\*. Это вещество относится к группе природных регуляторов роста. Уже при концентрации  $5 \cdot 10^{-3}$  % оказывает тормозящее действие на развитие томатов, перца, кукурузы и других растений. Строение 2-метокси-5-ацетилбензальдегида подтверждено синтезом по следующей схеме:



Синтетический препарат равноценен по физиологической активности натуральному.

### Реактивы

<i>n</i> -Метоксиацетофенон, г . . . . .	25
Цианистый натрий, г . . . . .	15
Хлористое олово, г . . . . .	100

\* J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 1949.

Азотистокислый натрий, г . . . . .	5—6
Одноклористая медь, г . . . . .	10
Азотная кислота (плотность 1,4), мл . . . . .	250
Серная кислота (конц.), мл . . . . .	500
Соляная кислота (конц.), мл . . . . .	100
Бензол, мл . . . . .	200
Бисульфит натрия (насыщенный раствор), спирт, абсолютный эфир, едкий натр, иодкрахмальная бумага	

**3-Нитро-4-метоксиацетофенон.** В 250 мл концентрированной серной кислоты растворяют 20 г *n*-метоксиацетофенона (примечание 1) при комнатной температуре и раствор охлаждают до 0° во льду. Затем постепенно в течение 2 ч при работающей мешалке приливают к нему из капельной воронки 500 мл охлажденной льдом смеси равных объемов концентрированных серной и азотной кислот. Перемешивание заканчивают через 15 мин после прибавления нитрующей смеси и затем раствор выливают в колбу с 2 л воды со льдом. Через час осадок нитропроизводного отфильтровывают, промывают водой и после сушки на воздухе кристаллизуют из спирта.

Желтоватые иглы; т. пл. 99°. Выход около 23 г (90 %).

**3-Амино-4-метоксиацетофенон (III).** В конической колбе емкостью 500 мл растворяют 90 г хлористого олова (дигидрата) в 90 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор охлаждают до 0° во льду с солью и добавляют к нему частями 20 г 3-нитро-4-метоксиацетофенона при постоянном перемешивании. Ледяную баню попеременно убирают или вновь подставляют под колбу, с тем чтобы температура реакции не поднималась выше 85°. Нитрокетон постепенно растворяется. Во время перемешивания выпадают светло-желтые кристаллы двойной соли амина и хлористого олова, которые отфильтровывают. Добавляют к этой соли избыток 40%-ного раствора едкого натра и получают 3-амино-4-метоксиацетофенон в свободном состоянии. Его отсасывают на фильтре, промывают холодной водой и кристаллизуют из спирта. Слабоокрашенные пластинки; т. пл. 100—101°. Выход около 12,5 г (75 %).

**3-Ацетил-6-метоксибензонитрил (IV).** К суспензии из 10 г хлористой меди в 40 мл воды прибавляют раствор, содержащий 15 г цианистого натрия в 25 мл воды, и после

охлаждения фильтруют. Полученный раствор цианида меди разбавляют 80 мл воды и ставят в холодильник. Тем временем готовят диазораствор.

Смешивают 9 г 3-амино-4-метоксиацетофенона с 50 мл воды и добавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты. После растворения амина добавляют еще 9 мл соляной кислоты и раствор охлаждают до 0°; при этом выпадают тонкие кристаллы хлористоводородной соли амина. Охлажденный раствор затем диазотируют, прибавляя по каплям холодный раствор 5,5 г нитрита натрия в 25 мл воды, пока не обнаружат избытка азотистой кислоты по иодкрахмальной бумажке. Во время диазотирования температуру реакции поддерживают 0°. Затем раствор диазония, энергично перемешивая механической мешалкой, сливают в охлажденный до 0° раствор цианида меди, находящийся в 1-л колбе. Образуется желто-коричневый осадок. Размешивают еще около 2 ч, пока температура не достигнет комнатной. Затем смесь (под тягой!) нагревают 30 мин на водяной бане и заканчивают кипячением на горелке (примечание 2). Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и осадок высушивают на воздухе. Затем его экстрагируют несколько раз горячим бензолом. При этом медная соль остается в виде нерастворимого осадка. Бензольный раствор концентрируют и получают при охлаждении светло-желтые кристаллы нитрила (IV).

Т. пл. 157—158°. Выход около 15 г (65—68 %).

2-Метокси-5-ацетилбензальдегид (V). В заключительной стадии синтеза применяют реакцию Стефена (примечание 3).

Трехгорлую колбу снабжают обратным холодильником, ртутным затвором и газоприводной трубкой (через тубус). В колбу помещают 10 г безводного хлористого олова (примечание 4) и 150 мл абсолютного эфира. Затем при действующей мешалке пропускают по трубке ток сухого хлористого водорода, просушенного в двух склянках Тищенко концентрированной серной кислотой. Через 3 ч реакционная смесь становится однородной и тогда газопроводную трубку заменяют капельной воронкой. Теперь в колбу через капельную воронку при постоянном перемешивании небольшими порциями приливают раствор 6,4 г 3-ацетил-6-метоксибензонитрила в 60 мл теплого хлороформа. Через несколько минут выпадают кристаллы

комплекса иминхлорида с хлорным оловом (примечание 5). Затем снова пропускают в смесь в течение часа сухой хлористый водород, после чего перемешивают еще 30 мин и оставляют на ночь. Выпавший желтый осадок альдеимины —  $\text{SnCl}_2$  отфильтровывают и промывают на фильтре 40 мл абсолютного эфира. Для гидролиза всю соль альдеимины нагревают с 50 мл воды, фильтруют, затем и фильтрат и остаток на фильтре обрабатывают горячим бензолом. Бензольные растворы объединяют и извлекают альдегид 20%-ным водным раствором бисульфита натрия. Для выделения свободного альдегида бисульфитное соединение подкисляют серной кислотой и нагревают. По охлаждении выпавший 2-метокси-5-ацетилбензальдегид отфильтровывают и кристаллизуют из спирта. Т. пл. 141—143°. После перекристаллизации из эфира температура плавления 143—144°. Выход около 5 г (около 39%).

При обычной температуре, вследствие низкого давления паров, не имеет запаха, но при нагревании издает приятный запах.

2,4-Динитрофенилгидразон имеет температуру плавления 258—260° (из спирта). Альдегид дает цветную реакцию с реактивом Шиффа и положительную реакцию на метилкетоны с нитропруссидом натрия.

#### Примечания.

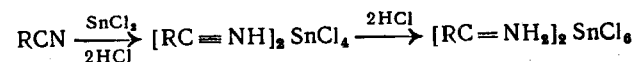
1. При отсутствии *п*-метоксиацетофенона его можно получить нагреванием анизола с избытком 30—50% уксусного ангидрида и небольшого количества безводного хлористого цинка (0,05 моль на 1 моль анизола) в течение 15—30 мин в колбе с обратным холодильником. Темно-коричневую вязкую смесь после охлаждения обрабатывают водой, водную фазу отделяют, остаток растворяют в эфире, сушат и фракционируют в вакууме.

2. Реакция идет с выделением HCN и ее проводят под тягой.

3. Реакция Стефена — это превращение жирных или ароматических нитрилов в альдегиды в присутствии хлористого водорода и хлористого олова в абсолютном эфире.

4. Безводный хлорид олова получают нагреванием дигидрата  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  с уксусным ангидридом. Осадок отфильтровывают и промывают абсолютным спиртом и эфиром.

5. Комплекс образуется по схеме

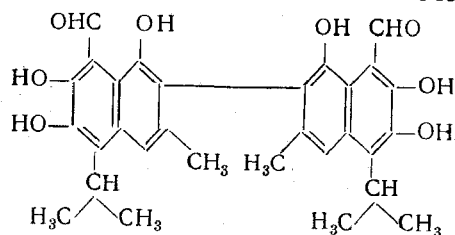


Его выделяют и гидролизуют до альдегида.

# Госсипол из хлопчатника

$C_{30}H_{30}O_8$

Мол. в. 518,57



Госсипол, или 2,2-бис-1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-альдегидонафтил, — один из главных пигментов хлопчатника (*Gossypium*). Он известен в трех таутомерных формах. Как многофункциональное соединение проявляет высокую реакционную способность. Обладает свойствами антиоксиданта. Щелочные растворы госсипола поглощают свободный кислород воздуха. Ядовит.

Содержится госсипол (в среднем 1%) в ядрах семян и других частях хлопчатника. В процессе производства хлопкового масла он превращается в вещества неядовитые, но глубоко окрашенные, затрудняющие рафинацию масла.

В настоящее время за рубежом госсипол применяют для получения полимерных материалов, преимущественно лаков.

## Сырье и реактивы

Кора корней хлопчатника, г . . . . .	250
Эфир, л . . . . .	1
Ледяная уксусная кислота, мл . . . . .	25
Петroleumный эфир, гидросульфит натрия, пиридин, спирт, анилин, хлористоводородный гидроксилламин	

**Выделение госсипола в виде госсиполацетата** (примечание 1). Грубоизмельченную воздушно-сухую кору корней хлопчатника (примечание 2) перколируют на холоду 1 л эфира, освобожденного от перекиси (примечание 3). Эфирный экстракт концентрируют при небольшом разрежении до 40—50 мл. Добавляют 15 мл ледяной уксусной кислоты, хорошо перемешивают и, не закрывая колбочки, оставляют в холодильнике для кристаллизации. При медленном испарении эфира выпадает госсиполацетат. Пер-

вую порцию зеленовато-желтых кристаллов отфильтровывают на стеклянном фильтре и промывают 10 мл смеси эфира и уксусной кислоты (3 : 1).

Фильтрат и промывную смесь объединяют и оставляют в стакане при комнатной температуре, пока не испарится половина объема. В это время выделяется вторая порция кристаллов госсиполацетата. Соединив вместе полученные осадки, их растворяют в 50 мл эфира, добавляют 5 мл уксусной кислоты и оставляют на сутки. Выпадает чистый госсиполацетат.

Выход около 3 г.

**Получение свободного госсипола.** В 50 мл эфира, освобожденного от перекиси, растворяют на холоду 3 г госсиполацетата, и выливают в коническую колбочку, содержащую равный объем 0,4%-ного водного раствора гидросульфита натрия. Эфир отгоняют (температура бани около 60°) под умеренным вакуумом. По мере испарения эфира на поверхности воды образуется свободный госсипол в виде корочки. Для полноты гидролиза госсиполацетата эту операцию повторяют еще раз, т. е. отфильтрованный осадок снова растворяют в эфире, добавляют равный объем воды, эфир отгоняют. Полученный таким образом госсипол высушивают на воздухе.

Выход около 2 г.

Чтобы очистить продукт окончательно, всю порцию госсипола растворяют в 20 мл эфира и добавляют petroleumный эфир (до помутнения). Смесь ставят на кристаллизацию. Кристаллический госсипол — желтый порошок. Его отфильтровывают и сохраняют в пробирке из темного стекла.

Выход 1—1,2 г; т. пл. 180—181°.

Госсипол растворим в спирте, эфире, ацетоне, хлороформе, пиридине и не растворим в воде.

**Качественная реакция.** Кристаллик госсипола с каплей концентрированной серной кислоты на часовом стекле дает пурпурно-красное окрашивание.

**Дианилиногоссипол**  $C_{30}H_{30}O_8 (NC_6H_5)_2$ . Конденсация госсипола с анилином происходит по обеим альдегидным группам. Небольшое количество госсипола (на кончике шпателя), нагревая, растворяют в 2—3 мл анилина. Через некоторое время выпадает осадок. Его отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из анилина. Т. пл. 302—303°.



Д и о к с и м  $C_{30}H_{32}O_8N_2$ . Госсипол (0,5 г), 1 г хлористоводородного гидроксилamina, 5 мл пиридина и 5 мл абсолютного спирта нагревают 1 ч в маленькой колбочке с обратным холодильником на водяной бане. Растворитель упаривают под тягой, к остатку прибавляют спирт. Выпадают кристаллы; их отделяют и перекристаллизовывают из спирта. Т. пл.  $312^\circ$ .

#### Примечания.

1. Госсиполацетат — молекулярное соединение состава  $C_{30}H_{30}O_8 \cdot CH_3COOH$ , легко гидролизуемое горячей водой.

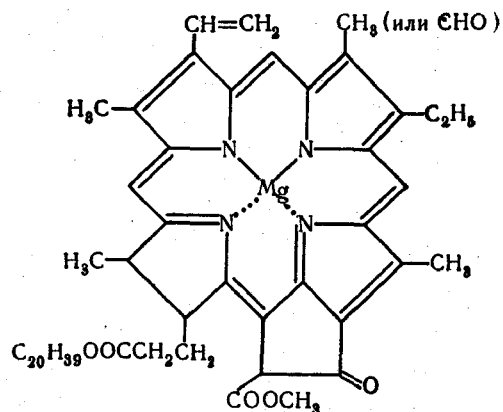
2. В коре корней хлопчатника содержится больше госсипола, чем в других частях растения. Отсутствие в коре жира облегчает выделение и очистку госсипола.

3. Для обнаружения перекисей растворяют кристалл бихромата натрия в 1 мл воды, добавляют каплю разбавленной серной кислоты, 2 мл эфира и встряхивают. Синее окрашивание эфирного слоя (перхромат) указывает на присутствие в нем перекисей. Чтобы удалить перекиси, эфир встряхивают с 5%-ным раствором сернокислого (закисного) железа, подкисленного серной кислотой. После промывки водой такой эфир пригоден для экстракции.

#### Хлорофилл из листьев крапивы

$C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$   
хлорофилл а  
Мол. в. 893,49

$C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$   
хлорофилл б\*  
Мол. в. 907,47



Хлорофилл — зеленый пигмент всех высших растений и водорослей. Содержание его в листьях колеблется от

\* В хлорофилле б метильная группа заменена альдегидной.

0,5 до 1,2% (на сухую массу). Хлорофилл имеет важное биологическое значение.

В растениях всегда находится смесь двух хлорофиллов: сине-зеленый хлорофилл а и светло-зеленый хлорофилл б (примерное соотношение 3 : 1). Хлорофиллу обычно сопутствуют желтые пигменты растений: ксантофилл и каротин.

Хлорофилл в сравнительно небольших количествах выделяют из растений и применяют как дезодорант и для получения фитола.

Последний используют в синтезе витаминов Е и К. В 1959 г. хлорофилл был синтезирован.

Разделение пигментов на колонке.

#### Сырье и реактивы

Свежие листья крапивы, г	10
Петролейный эфир (т. кип. $60-80^\circ$ ), мл	150
Бензол, мл	40
Метиловый спирт, мл	30
Оксид алюминия для хроматографии, г	8
Карбонат кальция, г	5,3
Сахарная пудра, г	7
Эфир, мл	50
н-Бутиловый спирт	

Листья крапивы высушивают в темноте при  $40^\circ$  (примечание 1). Затем 1 г листьев измельчают и заливают 130 мл смеси петролейного эфира, бензола и метилового спирта (9 : 1 : 3). После настаивания в течение 1 ч экстракт фильтруют через воронку Бюхнера, переливают в делительную воронку и промывают несколько раз водой для удаления метилового спирта. Во избежание образования эмульсии не следует воронку сильно встряхивать. Раствор, высушенный сульфатом натрия, концентрируют на водяной бане до небольшого объема. Остаток хроматографируют на колонке (длина 25—30, диаметр 1,5 см), для заполнения которой готовят три адсорбента: оксид алюминия 2-й степени активности (см. стр. 24); карбонат кальция, высушенный при  $100^\circ$  и просеянный через сито 80—100 меш.; сахарную пудру, высушенную и просеянную через то же сито.

В колонку, залитую петролейным эфиром, насыпают 8 г окиси алюминия, 5,3 г карбоната кальция и 7 г сахарозы. Между слоями адсорбентов помещают кружочки фильтровальной бумаги (примечание 2).

Сконцентрированный экстракт пигментов переносят в колонку и проявляют смесью петролейного эфира и бензола (4 : 1). Если жидкость из колонки через открытый кран стекает слишком медленно, применяют давление. Для этого колонку закрывают пробкой, в которую вставлен отрезок стеклянной трубочки. Трубочку соединяют длинным резиновым шлангом с надутой камерой футбольного мяча. Положив на камеру соответствующий груз, создают в колонке слегка повышенное давление.

Проявление заканчивают после того, как на хроматограмме четко выявятся четыре окрашенные зоны: оливково-зеленая на сахарозе — хлорофилл *б*; голубовато-зеленая на сахарозе или на карбонате кальция — хлорофилл *а*; желтая на карбонате кальция — ксантофилл; оранжевая на окиси алюминия — каротин.

Когда растворитель перестанет стекать через открытый кран, колонку снимают со штатива и давлением воздуха снизу выталкивают столбик адсорбентов на чистый лист бумаги или стекло. Окрашенные зоны отбирают шпателем и после высушивания на воздухе переносят в колбочки для экстракции эфиром, содержащим 2% *n*-бутилового спирта. Профильтрованные растворы исследуют на визуальном спектрофотометре (или на спектрофотометре СФ-4) и отмечают максимумы поглощения различных фракций.

Хлорофилл характеризуется следующими главными максимумами поглощения (в эфире): хлорофилл *а* 660 и 427 *мк*, хлорофилл *б* 642 и 452 *мк*;  $\beta$ -каротин и ксантофилл 449 *мк*.

#### *Получение смеси хлорофиллов.*

##### *Сырье и реактивы*

Свежие листья крапивы, г . . . . .	300
Ацетон (80%-ный), мл . . . . .	100
Метиловый спирт (85%-ный), мл . . . . .	100
Петролейный эфир, мл . . . . .	100

Свежие листья крапивы высушивают в темноте при температуре не выше 50° и измельчают в тонкий порошок. В высокую воронку со стеклянным фильтром помещают 100 г полученного материала и заливают петролейным эфиром (для удаления каротина). После непродолжительного настаивания раствор отсасывают в вакууме водо-

струйного насоса. Отключив вакуум, порошок снова заливают растворителем, настаивают несколько минут и отсасывают раствор.

Промывают несколько раз до тех пор, пока стекающий растворитель не станет слабо окрашенным (примечание 3). Затем порошок высушивают просасыванием воздуха. Отключив вакуум, заливают 80%-ный ацетон. После настаивания (15—20 мин) экстракт отсасывают. Такую обработку повторяют до полного извлечения пигментов (5—6 раз).

Ярко окрашенный ацетоновый экстракт переносят в делительную воронку, добавляют равный объем петролейного эфира и столько воды, чтобы наступило четкое расслаивание жидкостей (примечание 4).

Во время разбавления ацетона водой хлорофилл переходит в петролейный эфир. Слабо окрашенный водно-ацетоновый слой сливают и продолжают промывать водой до полного удаления ацетона. Верхний слой мутнеет от выделяющегося ксантофилла. Последний удаляют многократным промыванием 85%-ным метиловым спиртом.

Оставшийся в воронке петролейный эфир осторожно промывают водой до тех пор, пока не исчезнет флуоресценция и не станет выпадать смесь хлорофиллов. Суспензию после тщательного отделения от воды переносят в холодильник. Когда осядет сине-зеленый порошок, растворитель отделяют сначала декантацией, а затем фильтрованием через маленький фильтр (отсасывание).

Чтобы очистить хлорофилл, его растворяют в минимальном количестве эфира и осаждают петролейным эфиром.

Выход около 0,5 г.

##### *Примечания.*

1. Сырьем могут служить свежесорванные листья различных растений.

2. Под кружками бумаги и в адсорбентах не должно оставаться пузырьков воздуха. Чтобы этого не было, адсорбенты нужно постоянно держать под слоем петролейного эфира. Сливаемый при заполнении колонки петролейный эфир используют как чистый растворитель. (Общие приемы заполнения колонок см. стр. 26.)

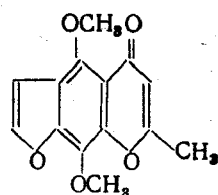
3. Из раствора, содержащего каротины, петролейный эфир отгоняют на водяной бане и используют в дальнейших операциях.

4. Во избежание образования эмульсии следует ограничиться лишь осторожным перемешиванием жидкостей. Это нужно делать и в последующих операциях (отмывание водой ацетона и метилового спирта).

# Келлин из плодов амми\*

$C_{14}H_{12}O_8$

Мол. в. 260,25



Келлин (2-метил-5,8-диметокси-6,7-фуранохромон) — новое спазмолитическое средство, применяемое главным образом для лечения недостаточности коронарного кровообращения, бронхиальной астмы и коклюша. Добывается из плодов травянистого растения — зубной амми (*Ammi visnaga*, семейство зонтичных), культивируемой в СССР на значительных площадях. Наряду с келлином в плодах амми есть и другие производные фуранохромона: виснагин, келлоглюкозид, келлинол и аммиол.

Келлин получен и синтетически.

## Сырье и реактивы

Плоды зубной амми, г . . . . .	100
Хлороформ или дихлорэтан, мл . . . . .	300
Петролейный эфир, этиловый спирт	

Неизмельченные плоды амми замачивают в колбе или стакане 250 мл кипящей воды, перемешивают и оставляют на 2—3 ч. К набухшим плодам приливают 800 мл горячей воды и кипятят 2 ч. Горячий водный экстракт сливают через воронку Бюхнера (без фильтра). Экстрагируют еще раз таким же количеством кипящей воды (см. примечание).

Обе порции экстракта объединяют и охлаждают; если необходимо, фильтруют и извлекают в делительной воронке два-три раза хлороформом или дихлорэтаном (по 100 мл каждый раз). Объединенный экстракт просушивают прокаленным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют на водяной бане. Остаток обрабатывают небольшим количеством петролейного эфира или авиационного бензина (для удаления следов жира и других загрязнений). Раствори-

\* А. П. Прокопенко, Д. Г. Колесников. «Медицинская промышленность», 1959, № 1, 28.

тель сливают. После сушки на воздухе кристаллизуют келлин из пятнадцатикратного количества спирта.

Выход около 0,3 г; т. пл. 152—153°.

Келлин — бесцветные, горькие, игольчатые кристаллы, хорошо растворимые в хлороформе (1 : 5), дихлорэтане (1 : 20), хуже в спирте (1 : 130) и очень плохо в воде.

С концентрированными минеральными кислотами келлин дает оранжевую окраску, объясняемую образованием устойчивых оксониевых солей.

## Примечание.

Свежие плоды содержат 0,40—0,45% келлина. После повторного извлечения его остается всего 0,004—0,005%. Второе водное извлечение можно использовать для экстракции свежей порции сырья.

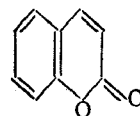
## Кумарин и мелилотовая кислота из донника

$C_9H_6O_2$

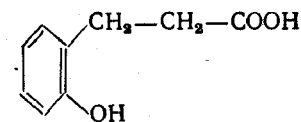
Мол. в. 146,15

$C_9H_8O_4$

Мол. в. 166,18



кумарин



мелилотовая кислота

Кумарин представляет собой лактон *цис*-формы о-оксикоричной кислоты. В виде гликозидов встречается во многих растениях. Особенно много его в бобах тонка (*Cumaria odorata*) и в листьях ясменника (*Asperula odorata*). Своеобразный запах свежескошенных луговых трав, по-видимому, обусловлен появлением свободного кумарина в результате гидролиза кумаринсодержащих гликозидов. В растительном мире известны многочисленные его производные, в том числе фурукумарины. Многие из них обладают высокой физиологической активностью.

Кумарин удобно получать вместе с мелилотовой кислотой (о-оксигидрокумариновой) из различных видов донника (*Melilotus*). Легко получаемый синтетический кумарин широко используется как душистое вещество в пищевой, табачной и парфюмерной промышленности.

## Сырье и реактивы

Сухие листья донника, г . . . . .	20
Эфир, мл . . . . .	500
Едкий натр, серная кислота, сода, резорцин, раствор хлорного железа	

Растертые в порошок воздушно-сухие листья донника (примечание 1) экстрагируют 10 ч эфиром в аппарате Сокслета. При этом удаляются воскообразные вещества и пигменты. Растворитель отгоняют. К густой темно-зеленой массе прибавляют 25 мл воды и нагревают до кипения. Раствор фильтруют через маленький смоченный водой фильтр, следя за тем, чтобы твердые частички оставались в колбе. Извлечение водой повторяют четыре раза.

Водные вытяжки светло-зеленого цвета, в которых содержится кумарин, мелилотовая кислота и небольшое количество красящих веществ, нагревают до кипения и обрабатывают 20 мл кипящего 10%-ного раствора едкого натра (примечание 2). Охлажденный щелочной раствор экстрагируют три-четыре раза эфиром (каждый раз по 50 мл). Водный раствор остается почти бесцветным, а эфир окрашивается в зеленый цвет. Щелочной раствор подкисляют 20%-ным раствором серной кислоты до кислой реакции по конго. Выделившуюся смесь кумарина и мелилотовой кислоты отфильтровывают.

Чтобы отделить кумарин от мелилотовой кислоты, кислый раствор обрабатывают содой до щелочной реакции; мелилотовая кислота превращается в натриевую соль. Затем раствор обрабатывают четыре-пять раз небольшими порциями эфира. Эфирные вытяжки фильтруют через небольшой складчатый фильтр (содовый раствор сохраняют для выделения мелилотовой кислоты). Из объединенного раствора отгоняют эфир, а остаток перекристаллизовывают из горячей воды.

Выход кумарина около 0,2 г; т. пл. 70°.

Кумарин — бесцветные кристаллы с пряным запахом и горьким вкусом. Сублимируется, отгоняется с водяным паром. Кумарин очень плохо растворяется в холодной воде, лучше — в горячей. Легко растворяется в спирте, эфире, хлороформе, ацетоне, петролейном эфире. При нагревании с концентрированным раствором едкого кали дает о-кумаровую (*транс*) кислоту с температурой плавления 207°.

Содовый раствор после извлечения кумарина подкисляют 20%-ной серной кислотой. Выделившуюся мелилотовую кислоту снова экстрагируют несколькими порциями эфира. Эфирную вытяжку фильтруют, растворитель отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из горячей воды; т. пл. 82—83°.

Мелилотовая кислота имеет характерный медовый запах. С хлорным железом дает синее окрашивание. Температура плавления ацетата мелилотовой кислоты 68—70° (из воды).

#### Примечания.

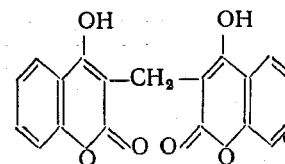
1. Донник произрастает главным образом в лесостепной зоне и возделывается в качестве кормовой культуры. Более богат кумарином донник желтый (*Melilotus officinalis*).

2. При щелочной обработке лактонное кольцо кумарина разрывается и образуется натриевая соль кумариновой кислоты. Вместе с мелилотовокислым натрием она остается в водном растворе, не переходя в эфир. В кислом растворе вновь образуется кумарин.

#### Дикумарин

$C_{19}H_{12}O_6$

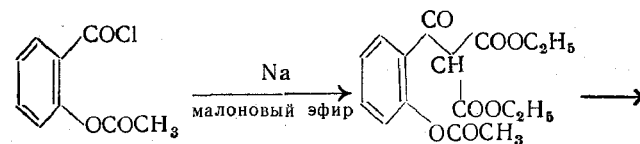
Мол. в. 336,28

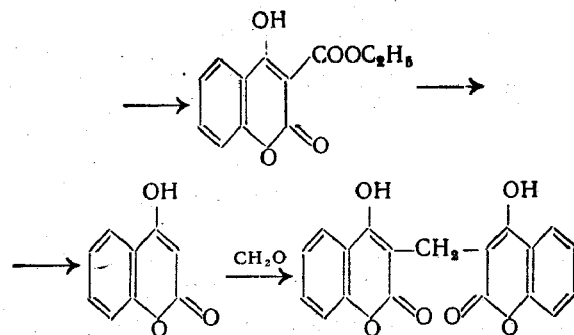


Дикумарин, или 3,3'-метилен-бис-(4-оксикумарин), был выделен впервые Линком (1940) из донника (*Melilotus albus*), где он содержится всего 0,02%. Это вещество препятствует свертыванию крови и является причиной кровотечений (геморрагии) у крупного рогатого скота, известной как «болезнь сладкого клевера».

Дикумарин получают синтетически и применяют в медицине как антикоагулянт для лечения и профилактики тромбозов. За рубежом называется он дикумаролом.

Синтез дикумарина проводят конденсацией двух молекул 4-оксидикумарина с формальдегидом. 4-Оксикумарин получают при взаимодействии ацетилсалицилхлорида с Na-производным малонового эфира. В образовавшемся при этом 3-карбэтоксиди-4-оксикумарине карбэтоксигруппу —  $COOC_2H_5$  отщепляют щелочью





#### Реактивы

Ацетилсалициловая кислота, г . . . . .	20
Хлористый тионил, г . . . . .	27
Малоновый эфир, г . . . . .	30
Бензол (абс.), мл . . . . .	60
Эфир (абс.), мл . . . . .	200
Циклогексанол, мл . . . . .	50
Натрий металлический, г . . . . .	5
Поташ, концентрированная соляная кислота	

**Хлорангидрид ацетилсалициловой кислоты.** В раствор, содержащий 27 г хлористого тионила в 60 мл сухого бензола, вносят 20 г ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Нагревают в колбе, снабженной обратным холодильником, 3 ч и образовавшиеся летучие продукты (сернистый ангидрид, хлористый водород) удаляют отгонкой в небольшом вакууме водоструйного насоса. В заключение при нагревании до 110° при 15 мм рт. ст. отгоняют растворитель. При охлаждении оставшееся в колбе масло кристаллизуется. Получают таким образом 18—20 г продукта, который необходимо перегнать. Т. кип. 135° при 12 мм рт. ст.; т. пл. 43°.

**3-Карбэтоксн-4-оксикумарин.** В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой, защищенными от влаги воздуха хлоркальциевыми трубками, наливают 200 мл абсолютного эфира и добавляют 30 г малонового эфира. К смеси добавляют кусочками 5 г металлического натрия. Когда весь натрий прореагирует, постепенно добавляют 14,5 г хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты. Смесь, которая после добавления хлорида из желтой становится оранжево-желтой, нагревают в течение 8 ч в колбе с обратным холодиль-

ником. Затем растворитель отгоняют, смесь охлаждают, фильтруют, осадок с фильтра растворяют в небольшом количестве воды и при слабом нагревании. Фильтрат (избыток малонового эфира) промывают водой, промывную воду соединяют с водным раствором осадка и осаждают 3-карбэтоксн-4-оксикумарин добавлением концентрированной соляной кислоты.

Получают 10—12 г продукта, который кристаллизуют из спирта. Призматические иглы; т. пл. 101°.

**4-Оксикумарин.** В колбе с обратным холодильником нагревают 10 г карбэтокснпроизводного в течение 4—6 ч в 50 мл воды, содержащей 8 г поташа. Получают, таким образом, прозрачный, слегка окрашенный раствор, в который осторожно частями добавляют соляную кислоту. После выделения углекислого газа осаждается 4-оксикумарин. Его кристаллизуют из кипящей воды и получают блестящие иглы с температурой плавления 200—206°. После повторной кристаллизации температура плавления 213—215°.

**Дикумарин.** В 1,5 л кипящей воды растворяют 5 г 4-оксикумарина и добавляют (под тягой!) избыток 38%-ного формалина. Продукт конденсации (дикумарин) фильтруют и тщательно промывают на фильтре водой. После сушки его кристаллизуют из циклогексанола.

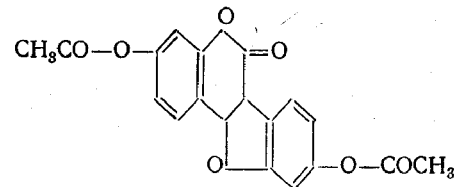
Температура плавления дикумарина 288—289°, дицетата 250—252°.

Выход 4,5—4,7 г (около 90% от теоретического).

#### Кумэстролдиацетат

$C_{19}H_{14}O_7$

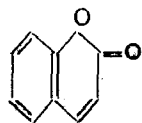
Мол. в. 354,32



Кумэстрол относится к новой группе открытых в растениях эстрогенов (фитоэстрогенов). Помимо эстрогенных свойств, вызывает эструс и влияет на половой цикл женских особей; он служит стимулятором роста сельскохозяйственных животных.

Кумэстрол был выделен противоточной экстракцией из клеверной муки и люцерны Е. Быковым (США, 1957) и вскоре им же синтезирован.

Кумэстрол сочетает в своей молекуле структуру кумарина с кумароном и содержит два фенольных гидроксида.

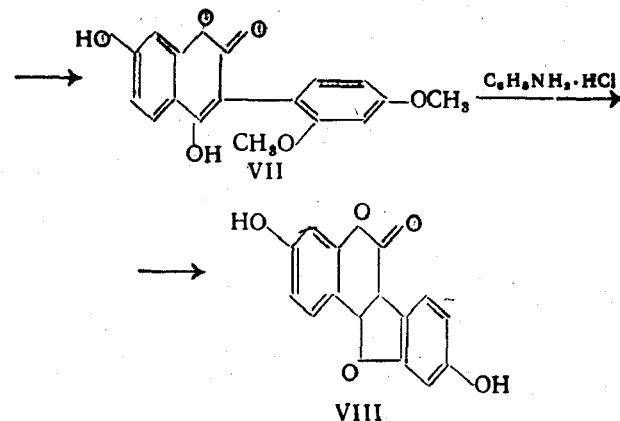
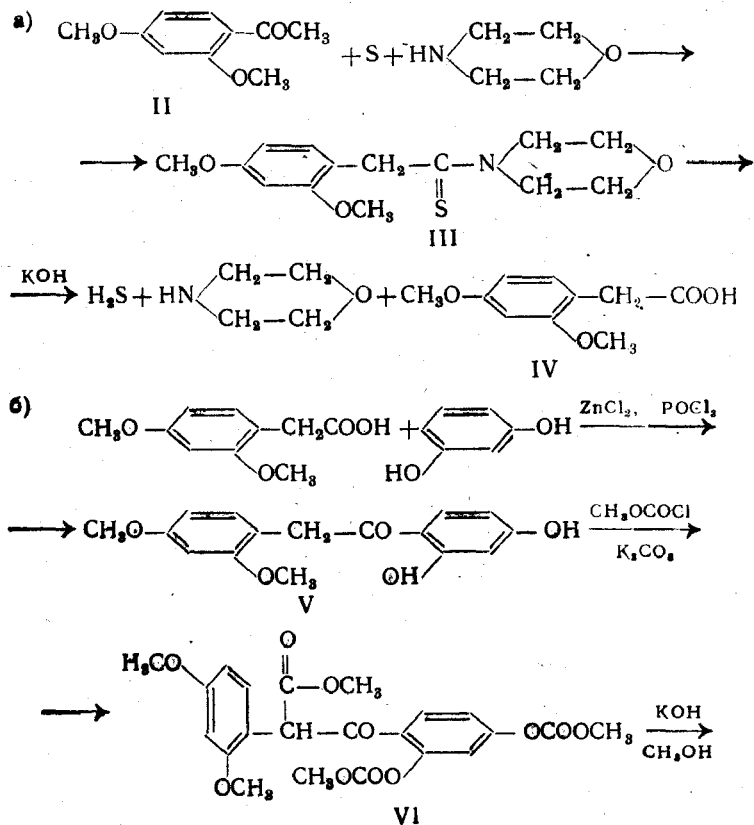


**кумарин**



**кумарон**

Синтез кумэстролдиацетата осуществляют на схеме



Важнейшим полупродуктом в синтезе кумэстрола служит  $\alpha$ -(2,4-диметоксифенил)-резацетофенон (V). Его получают из 2,4-диметоксиацетофенона (II), который по реакции Вильгеродта—Киндлера, при участии серы и морфолина, превращают через невыделяемый тиоморфолид (III) в 2,4-диметоксифенилуксусную кислоту (IV). Последнюю конденсируют с резорцином в кетон (V). Кетон (V) обрабатывают метилхлоругольным эфиром и продукт (VI) циклизуют спиртовой щелочью в 3-(2,4-диметоксифенил)-4,7-диоксикумарин (VII); при этом метилхлоругольный эфир служит источником углеродного звена в образовании лактонного цикла в кумарине (VII). В заключительной стадии образование фуранового цикла и окончательное деметилирование достигается действием на кумарин (VII) хлоргидрата анилина. Получаемый кумэстрол (VIII) выделяют в виде диацетата (I).

## Реактивы и материалы

Резацетофенон, г . . . . .	9
Резорцин, г . . . . .	1,4
Диметилсульфат, мл . . . . .	20
Морфолин, г . . . . .	1,8
Сера, г . . . . .	0,7
Хлористый цинк (плавленный), г . . . . .	3,7
Хлорокись фосфора, мл . . . . .	6
Метилхлоругольный эфир, г . . . . .	0,94

Ацетат натрия (плавленный), г . . . . .	1
Уксусный ангидрид, мл . . . . .	10
Уксусная кислота, мл . . . . .	15
Анилинхлоргидрат, г . . . . .	1,6
Этилацетат, мл . . . . .	10
Эфир, мл . . . . .	200
Метанол, этанол, толуол, ацетон, поташ, едкое кали	

**2,4-Диметоксиацетофенон (II).** К смеси из 9 г рез-ацетофенона (примечание 1), 20 мл диметилсульфата и 25 мл метанола постепенно, энергично перемешивая, прибавляют раствор, содержащий 20 г едкого кали в 30 мл воды, и смесь кипятят в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником. Спирт отгоняют, добавляют к остатку небольшое количество воды и экстрагируют два-три раза эфиром. Эфирную вытяжку промывают 10%-ным раствором едкого кали, водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Оставшееся масло перегоняют в вакууме. Выход 3—4 г. Т. кип. 150° при 15 мм рт. ст.; 138° при 3 мм рт. ст.

**2,4-Диметоксифенилуксусная кислота (IV).** В течение 10 ч при 180° кипятят 2,4 г 2,4-диметоксиацетофенона (II), 0,7 г серы и 1,8 г морфолина. По охлаждении к сырому продукту добавляют раствор, содержащий 3,6 г гидроокиси калия в 36 мл воды, и кипятят реакционную массу еще в течение 12 ч для гидролиза. Колбу хорошо охлаждают и содержимое ее подкисляют соляной кислотой. Выпавшую в осадок сырую кислоту отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают 1,4 г 2,4-диметоксифенилуксусной кислоты с температурой плавления 107—107,5°.

**$\alpha$ -(2,4-Диметоксифенил)-резацетофенон (V).** На водяной бане нагревают при 50° в течение 3 ч 1,4 г полученной кислоты (IV), 1,4 г резорцина, 3,7 г свежеплавленного хлористого цинка и 6 мл хлорокиси фосфора и оставляют на ночь. Затем реакционную массу выливают на измельченный лед, все время энергично перемешивая. Образовавшуюся водную суспензию три раза экстрагируют эфиром порциями по 50 мл. Эфирный слой промывают раствором соды, разбавленной кислотой и водой, высушивают над хлористым кальцием и эфир отгоняют. Оставшееся масло, которое через ночь затвердевает, перекристаллизовывают

из толуола. Получают 1,24 г кетона с температурой плавления 149—150°.

**3-(2,4-Диметоксифенил)-4,7-диоксикумарин (VII).** В колбу с обратным холодильником, защищенным хлоркальциевой трубкой, помещают 1,24 г кетона (V), 0,94 г метилхлоругольного эфира, 3,16 г поташа и 28 мл сухого ацетона и кипятят в течение 4 ч. После остывания разбавляют двумя объемами воды и при охлаждении подкисляют разбавленной соляной кислотой. Выпавшее сначала масло в холодильнике затвердевает в белое вещество, которое отфильтровывают. Фильтрат упаривают и из него выделяют фильтрованием еще некоторое количество вещества. Объединенный осадок (1,35 г) высушивают, растворяют в 25 мл метанола, добавляют небольшое количество ализарина желтого, нагревают до кипения в атмосфере азота и добавляют по каплям 20%-ный метанольный раствор гидроокиси калия до тех пор, пока цвет раствора не станет ярко-оранжевым. После этого реакционную массу кипятят еще 10 мин, охлаждают, разбавляют двумя объемами воды и подкисляют соляной кислотой. Выпавшее твердое вещество отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 0,8 г 3-(2,4-диметоксифенил)-4,7-диоксикумарина с температурой плавления 250—251°.

**Кумэстролдиацетат (I).** Тщательно смешивают 0,8 г кумарина и 1,6 г перекристаллизованного (из спирта) солянокислого анилина и нагревают на масляной бане в токе углекислого газа при 210—220° в течение 2,5 ч. По охлаждении реакционную массу извлекают из колбочки, промывают на фильтре водой, затем 10 мл этилацетата и высушивают на воздухе (примечание 2). Продукт смешивают с 1 г плавленого ацетата натрия и 10 мл уксусного ангидрида, кипятят 5 мин и выливают в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из уксусной кислоты. Получают 0,11 г ацетата кумэстрола с температурой плавления 220—221°.

#### Примечания.

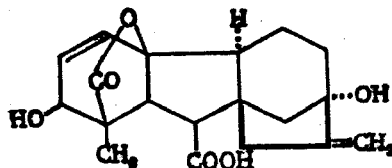
1. Резацетофенон бывает в продаже. Однако его легко можно получить, если к смеси из 10 г резорцина и 9 мл уксусного ангидрида добавить 5—6 капель концентрированной серной кислоты и нагревать 15—20 мин до кипения, затем вылить в воду. Резацетофенон получают с 72—75%-ным выходом. Т. пл. 141—142° (из спирта).

2. Ввиду трудности очистки получаемого в реакции кумэстрола его удобнее выделять в виде диацетата. Эстрогенные свойства диацетата сохраняются.

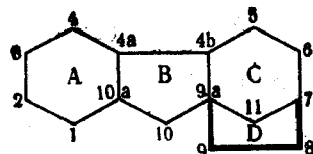
Гиббереллин  $A_3$ \*  
(гибберелловая кислота)

$C_{19}H_{33}O_6$

Мол. в. 347,39



Гиббереллины — особая группа близких полициклических кислот, резко стимулирующих рост растений. Они образуются почвенными грибами из группы фузариумов — *Gibberella*. Позже отдельные гиббереллины были обнаружены и в высших растениях. По мере открытия они получали названия гиббереллинов  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ , ...,  $A_9$ . Важнейший из них — гиббереллин  $A_3$ , или гибберелловая кислота. Систематическое название ее 1,4а-лактон 2,4а,7-триокси-1-метил-8-метилена- $\Delta^3$ -гипбен-1,10-дикарбоновой кислоты, которое производится от основного скелета — гипбана.



(1)

Гипбан

Гиббереллин  $A_3$  — наиболее активный стимулятор роста растений — применяется в сельском хозяйстве.

В СССР и за рубежом гиббереллин  $A_3$  получают биосинтезом на ферментационных заводах, подобно многим антибиотикам.

Сырье и реактивы

Ферментационная (культуральная) жидкость, кг . . . 3  
Соляная кислота, 10%-ный раствор, уголь, осветляющий, древесный, щелочной, марки «А»  
ацетон, этилацетат, натрий сернокислый, 2М  
HCl

\* Описание метода представлено Р. Л. Крутовой (центральная лаборатория Курганского завода медпрепаратов).

Метод выделения гиббереллина состоит из следующих стадий:

1. Фильтрация культуральной жидкости и адсорбция гиббереллина на уголь.
2. Десорбция гиббереллина с угля ацетоном.
3. Упарка ацетонового элюата до водного остатка.
4. Экстракция гиббереллина этилацетатом из водного остатка и сушка этилацетатного экстракта.
5. Упарка этилацетатного экстракта и кристаллизация гиббереллина.

*Фильтрация культуральной жидкости и адсорбция гиббереллина углем.* Ферментационную жидкость (примечание 1) в количестве 3 кг, доставленную в лабораторию с указанным содержанием в ней гиббереллина, отфильтровывают от мицелия на воронке Бюхнера через плотный фильтр в колбу Эрленмейера. Мицелий промывают 300 мл водопроводной воды, хорошо отжимают и выбрасывают. Промывные воды присоединяют к нативному раствору.

Нативный раствор подкисляют 10%-ным раствором соляной кислоты до pH 2,5—2,8 по потенциометру или универсальной индикаторной бумажке.

В подкисленный нативный раствор засыпают 30 г осветляющего древесного угля марки «А», перемешивают в течение 40 мин и отфильтровывают на воронке Бюхнера через два слоя фильтровальной бумаги.

Уголь на воронке промывают 60 мл воды, подкисленной до pH 2,5—2,8. Маточник отбрасывают.

*Десорбция гиббереллина с угля.* Уголь с фильтра переносят в колбу, оборудованную мешалкой, и на первую десорбцию добавляют 270 мл 90%-ного ацетона. Продолжительность десорбции 10 ч при непрерывном перемешивании.

Ацетоновый элюат отделяют от угля на воронке Бюхнера. Отжатый уголь переносят с фильтра в ту же колбу и проводят вторую десорбцию, для чего заливают 60 мл 90%-ного ацетона и перемешивают в течение 2 ч. Суспензию отфильтровывают на воронке Бюхнера, уголь хорошо отжимают и выбрасывают, а водно-ацетоновый элюат присоединяют к основному элюату, полученному от первой десорбции.

Водно-ацетоновый элюат переливают в колбу Вюрца и отгоняют ацетон при температуре водяной бани 50° и вакууме 600—700 мм рт. ст. В колбе остается водный концентрат плотностью 1,0 (примечание 2).



**Экстракция гиббереллина.** Водный концентрат из колбы переносят в мерный цилиндр, измеряют объем и переливают в делительную воронку. Подкисляют его 2 М НСl до pH 2,0—2,5 и четырехкратно экстрагируют гиббереллин этилацетатом, добавляемым по 0,25 объема от объема водного концентрата. Перед каждой экстракцией проверяют pH водного концентрата (pH 2,0—2,5) и при необходимости подкисляют его.

Во время экстракции верхний слой — этилацетатный, нижний слой — водный. Отработанный водный концентрат после последней экстракции отбрасывают.

Этилацетатный экстракт заливают в делительную воронку, отстаивают 5—10 мин и отделяют еще отстоявший — водный слой.

**Сушка этилацетатного экстракта и кристаллизация гиббереллина.** Этилацетатный экстракт сушат до полного обезвоживания над свежeproкаленным сернокислым натрием (на 100 мл этилацетатного экстракта 17 г  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).

После 2—3 ч сушки этилацетатный экстракт проверяют на безводность прокаленной сернокислой медью, которая в присутствии влаги становится голубой или синей, или вымораживанием пробы. При этом пробу этилацетатного экстракта помещают в испаритель холодильника, при наличии влаги через некоторое время в пробе появляются кристаллы льда.

По окончании сушки этилацетатный экстракт отфильтровывают от сульфата натрия, промывные воды присоединяют к основному экстракту. Этилацетатный экстракт упаривают при температуре водяной бани 40—45° и вакууме 730—750 мм рт. ст. до начала появления кристаллов на стенках колбы, после чего содержимое колбы сливают в стакан, колбу смывают небольшим количеством сухого этилацетата, промывные воды присоединяют к содержимому стакана и оставляют на кристаллизацию.

Кристаллизация продолжается в течение 24 ч, сначала около 4 ч при комнатной температуре и затем при 2—4°. По окончании кристаллизации кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают смесью сухого этилацетата и этилового эфира (1 : 1) с температурой не выше 4°. Кристаллы высушивают в вакуум-эксикаторе над пятиокисью фосфора, взвешивают и анализируют. Гиббереллин получается в виде сыпучего кристаллического порошка светло-желтого или белого цвета. Выход 25—30 %

от содержания гиббереллина в ферментационной жидкости.

Маточник вновь упаривают, если при этом кристаллы выпадают, то его ставят в холодильник, после чего отфильтровывают, промывают, кристаллы сушат и присоединяют к основной порции (примечание 3).

Во время упаривания основной этилацетатный экстракт может осмоляться и в результате получается смола, а не кристаллы гиббереллина. Чтобы выделить гиббереллин в кристаллическом виде, смолу обрабатывают соответствующим способом.

**Обработка смолы.** Берут 1 г смолы, добавляют 3 объема фосфатного буфера с pH 6,5 (примечание 4).

Гиббереллин переходит в буферный раствор (нижний слой). Верхний слой отбрасывают или обрабатывают повторно. К нижнему слою добавляют насыщенный раствор хлористого кальция в количестве 25 % от массы взятого буферного раствора, перемешивают и фильтруют на воронке Бюхнера. Фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 2,0—2,5 и из него экстрагируют гиббереллин этилацетатом четыре раза по 0,25 объема.

Этилацетатный экстракт сушат над прокаленным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме при 45° до выпадения кристаллов. Содержимое колбы переносят в стакан и ставят на кристаллизацию. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат в вакуум-эксикаторе.

Почти бесцветные кристаллы, т. пл. 233—235°;  $[\alpha]_D^{+92}$ . Гиббереллин  $A_3$  хорошо растворяется в спиртах, ацетоне, плохо — в бензоле и воде. Натриевая и калиевая соли его в воде хорошо растворимы.

**Цветная реакция.** В солянокислой среде разведенные растворы гиббереллина  $A_3$  дают характерное зеленое окрашивание с фосфорновольфрамовомолибденовым комплексом (примечание 5).

#### Примечания.

1. Готовую ферментационную жидкость получают из соответствующих лабораторий научно-исследовательских институтов или с заводов, где производят гиббереллин.

2. Если количество водного концентрата такое, что невозможно определить его плотность, то об окончании упаривания судят по отсутствию запаха ацетона в водном концентрате.

3. Упаривать маточник можно несколько раз, пока не получится смола.

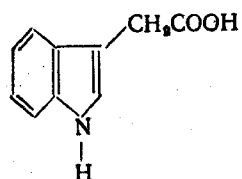
4. Фосфатный буфер готовят растворением в 1 л воды 24 г едкого кали и 136 г однозамещенного фосфорнокислого калия; pH должен быть 6,5. Смесь разливают и отстаивают до разделения слоев.

5. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации гибберелловой кислоты (гиббереллина  $A_3$ ), что позволяет количественно определять ее фотоколориметром.

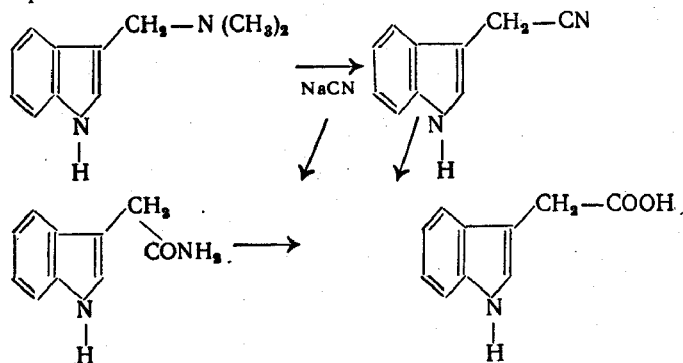
### Гетероауксин

$C_{10}H_9O_2N$

Мол. в. 175,19



Гетероауксин, 3-индолилуксусная кислота, широко применяется в качестве стимулятора роста растений. Известны многочисленные синтезы этого вещества. Один из наиболее простых состоит в алкилировании цианистого натрия грамином:



#### Реактивы

Грамин*, г	17,5
Цианистый калий, г	24,5
Спирт, мл	200
Эфир, активированный уголь, соляная кислота, сода	

В вытяжном шкафу в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, кипятят в течение 18 ч смесь

\* См. стр. 194.

17,5 г грамина с 24,5 г цианистого натрия в 200 мл спирта и 50 мл воды. Охлажденную смесь разбавляют 250 мл воды, обрабатывают активированным углем, фильтруют и затем отгоняют спирт под уменьшенным давлением. Свободный от спирта раствор охлаждают до 5°, выпавший осадок 3-индолилацетамида отсасывают и тщательно отжимают на фильтре. Выход 5 г; т. пл. 145—150°. После двукратной кристаллизации из смеси спирта с эфиром температура плавления 150—151°.

Маточный раствор концентрируют под уменьшенным давлением приблизительно до 200 мл, охлаждают до 10° и при перемешивании осаждают гетероауксин, приливая по каплям концентрированную соляную кислоту. Выпавший продукт слегка окрашен. Его отфильтровывают и сушат при 70°. Выход 14 г; т. пл. 158—161°. Перекристаллизованный из дихлорэтана, содержащего небольшое количество спирта, гетероауксин имеет температуру плавления 167—168°.

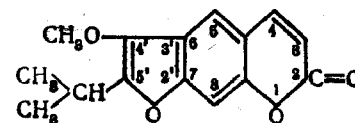
3-Индолилацетамид также можно перевести в 3-индолилуксусную кислоту. Для этого амид кипятят в течение 15 мин с содой (на 1 г амида 1,2 г соды, 8 мл воды). Гидролизат охлаждают до 5°, обрабатывают углем, фильтруют и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 1,5. Выпавшую кислоту отсасывают и сушат при 70°. Перекристаллизовывают, как описано выше.

Общий выход гетероауксина на исходный грамин 88%.

### Пейцеданин из корней горчичника\*

$C_{15}H_{14}O_4$

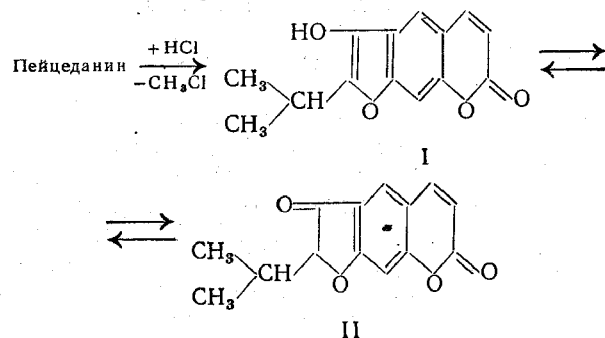
Мол. в. 258,28



Пейцеданин относится к группе природных фурокумаринов, в которых кумариновый цикл сочленяется с ядром фурана. По структуре представляет собой 4'-метокси-5'-изопропилфура-2',3',6,7-кумарин. Выделен из корней и семян нескольких видов горчичника (*Peucedanum*) семейства зонтичных. Пейцеданин, как и другие вещества этой группы (псоралены), повышает чувствительность

\* Метод выделения разработан Г. К. Никоновым.

кожи к ультрафиолетовому и рентгеновскому облучению и применяется в медицине в качестве сенсibilизатора. При действии минеральных кислот на пейцеданин отщепляется метильная группа и образуется энол (I), изомерирующий в кетон ореозелон (II):



В СССР часто встречаются горичник русский и Морисона (*Peucedanum ruthenicum*, *P. tauricum* и *P. morisonii*) с содержанием 3—5% пейцеданина.

#### Сырье и реактивы

Корни горичника, г . . . . .	100
Спирт (96%-ный), л . . . . .	1
Петролейный эфир (т. кип. 70—90°), мл . . . . .	600
Эфир, соляная кислота, уксусный ангидрид, солянокислый гидроксиламин	

**Получение пейцеданина.** Всушенные и измельченные корни горичника помещают в колбу на 2 л, заливают 600 мл спирта и, время от времени взбалтывая, оставляют на сутки при комнатной температуре. Экстракт (около 200 мл) сливают, отфильтровывают, а сырье повторно заливают 400 мл спирта. Экстракты объединяют и спирт отгоняют в вакууме в роторном испарителе до 40—50 мл. К упаренному экстракту добавляют двойной объем воды и смесь оставляют на холоду в течение ночи. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают, высушивают, переносят в коническую колбу на 250—300 мл, снабженную обратным холодильником, и экстрагируют двумя порциями кипящего петролейного эфира по 100 мл на водяной бане. Горячие петролейные экстракты сливают через слой ваты в коническую колбу на 500 мл и оставляют стоять на 6—8 ч. Выделившийся желтый кристаллический

осадок отсасывают на нутче и дважды перекристаллизовывают из петролейного эфира по 100 мл. Получают слегка желтоватые игольчатые кристаллы пейцеданина с температурой плавления 102—102,5° (см. примечание). Пейцеданин хорошо растворим в хлороформе, спирте, жирных маслах, не растворим в воде.

Выход составляет 2—3 г.

**Получение ореозелона.** В колбу на 100 мл помещают 1 г пейцеданина, добавляют 50 мл спирта и смесь осторожно нагревают на водяной бане до растворения осадка. Полученный раствор охлаждают, добавляют 5 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают на водяной бане 5 мин. При этом выделяется хлористый метил и выпадает плохо растворимый в спирте осадок ореозелона. По окончании реакции жидкость охлаждают и через 30 мин отфильтровывают осадок на стеклянном пористом фильтре № 3. Осадок промывают спиртом и перекристаллизовывают из того же растворителя. Получают бесцветные игольчатые кристаллы с температурой плавления 177°, хорошо растворимые в хлороформе и эфире.

Выход около 0,8 г.

**Получение оксима ореозелона.** В 5 мл спирта растворяют при нагревании 0,25 г ореозелона, добавляют раствор солянокислого гидроксиламина (0,3 г в 0,5 мл воды) и смесь нагревают в колбочке с обратным холодильником в течение 1,5 ч. В процессе кипячения к жидкости добавляют небольшими порциями 10%-ный раствор едкого натра с таким расчетом, чтобы реакция смеси оставалась слабокислой по лакмусу. По окончании оксимирования жидкость разбавляют 10 мл воды и оксим дважды извлекают в делительной воронке порциями эфира по 25 мл. Эфирное извлечение высушивают безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и отгоняют досуха. Полученный желто-зеленый остаток перекристаллизовывают из спирта. Бесцветные кристаллы с температурой плавления 200—202° (с разложением); хорошо растворимы в органических растворителях, не растворимы в воде.

Выход около 0,2 г.

**Получение ацетата ореозелона.** В 2 мл уксусного ангидрида растворяют 0,3 г ореозелона, добавляют 0,3 г плавленого ацетата калия и смесь нагревают в колбочке с обратным холодильником 2 ч на водяной бане. Жидкость охлаждают, добавляют 10 мл воды и через 2 ч взбалтыва-

вают в делительной воронке с порциями эфира (20 и 10 мл). Эфирные экстракты объединяют, промывают водой (2 раза по 10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из спирта. Бесцветные кристаллы, не растворимые в воде.

Выход около 0,3 г.

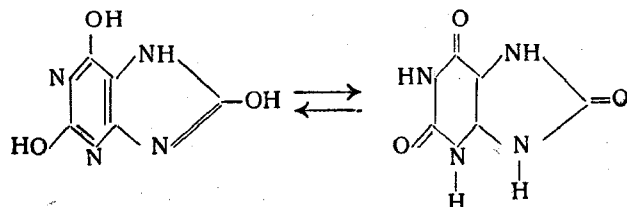
**Примечание.**

Если получается не чистый продукт, то перекристаллизацию необходимо провести из четыреххлористого углерода.

**Мочевая кислота из птичьего помета**



Мол. в. 168,12



Мочевая кислота (2,6,8-триоксипуриин) существует в двух таутомерных формах. Несмотря на три енольных гидроксильных, эта кислота двусосновная: в ней только два атома водорода замещаются металлами. Мочевая кислота образуется в организме в процессе белкового обмена. В небольшом количестве (0,5%) она содержится в моче человека, больше (до 3%) — в птичьих экскрементах.

**Сырье и реактивы**

Сухой куриный помет, г . . . . .	100
Едкий натр (0,5%-ный раствор), л . . . . .	1
Оксид кальция, г . . . . .	6
Соляная кислота (10%-ная)	

Куриный помет и порошок окиси кальция помещают в 1,5-л стакан или в широкогорлую колбу. Наливают туда 1 л 0,5%-ного раствора едкого натра. Смесь нагревают почти до кипения, механически перемешивая в течение часа.

Среду контролируют универсальной индикаторной бумагой, pH поддерживают в пределах 10—11. При снижении pH добавляют едкий натр. Смесь центрифугируют. Прозрачный раствор подкисляют 10%-ной соляной кислотой. Зеленовато-коричневый осадок мочевой кислоты отфильтровывают, отсасывая. Для очистки ее многократно

кипятят в большом объеме воды. Выпавшую после охлаждения мочевую кислоту отделяют и сушат при 100°.

Выход около 2 г.

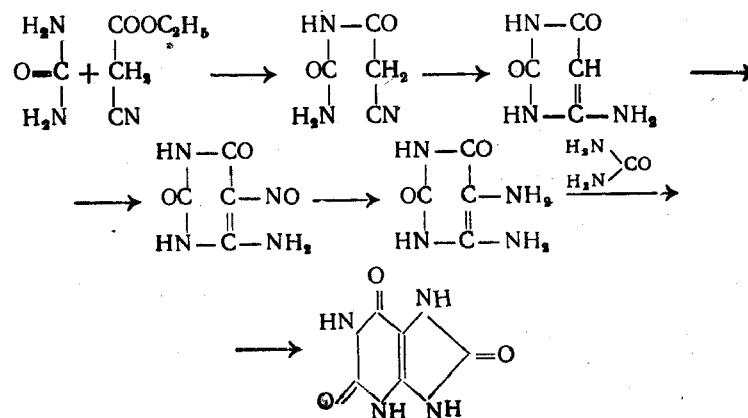
Мочевая кислота кристаллизуется в микроскопических чешуйках. От нагревания выше 400° она разлагается, не плавясь. Растворимость мочевой кислоты в холодной воде 1 : 10000, в кипящей 1 : 1900. В спирте она не растворима. Мочевая кислота восстанавливает аммиачный раствор окиси серебра на холоду, а жидкость Фелинга — при нагревании.

**Мурексидная реакция.** К нескольким миллиграммам мочевой кислоты в маленькой фарфоровой чашке прибавляют каплю концентрированной азотной кислоты. Смесь выпаривают досуха на водяной бане. Если к остатку добавить аммиак, то вследствие образования мурексида появится интенсивная пурпурная окраска, переходящая под действием едкого натра в синюю.

**Мочевая кислота из мочевины**

Известно несколько способов синтеза мочевой кислоты. Из них наиболее широко применяется и используется для синтеза различных соединений пуриновой группы метод Траубе.

По этому методу мочевины конденсируют с циануксусным эфиром, образуя цианацетилмочевину изомеризуют в 4-аминоурацил и нитрозированием превращают в 4,5-диаминоурацил. Мочевая кислота получается сплавлением 4,5-диаминоурацила с мочевиной.



## Реактивы

Мочевина, г . . . . .	10
Этиловый эфир циануксусной кислоты, г . . . . .	11,3
Натрий металлический, г . . . . .	4,6
Спирт абсолютный, мл . . . . .	75
Нитрит натрия, г . . . . .	8
Уксусная кислота, мл . . . . .	24
Гидросульфит натрия (технический), г . . . . .	40
Серная кислота, соляная кислота, едкий натр, едкое кали, хлористый аммоний, пиперидин (0,5 н. раствор)	

**4,5-Диаминоурацил.** В круглодонной колбе растворяют в 75 мл абсолютного спирта 4,6 г металлического натрия, к полученному раствору этилата добавляют 6 г мочевины и 11,3 г этилового эфира циануксусной кислоты. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Отфильтровывают из горячего раствора натриевую соль 4-аминоурацила, промывают ее спиртом и сушат на воздухе. Затем полученную соль растворяют в 100 мл воды, добавляют 50 г льда и 8 г нитрита натрия. Эту смесь приливают постепенно при перемешивании к раствору, содержащему 24 мл уксусной кислоты в 25 мл воды с 75 г льда. Затем реакционную массу подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака и отфильтровывают выпавшую соль 4-амино-5-нитрозоурацила. Ее суспендируют в 250 мл горячей воды, добавляют 40 г технического гидросульфита натрия и при энергичном перемешивании нагревают смесь до кипения, при этом первоначально окрашенная в розовый цвет соль превращается в нерастворимую сернокислую соль 4,5-диаминоурацила темно-желтого цвета. Из охлажденного раствора продукт отфильтровывают. Для очистки его растворяют в 100 мл 6%-ного раствора едкого натра, содержащего небольшое количество сульфита, раствор фильтруют и приливают фильтрат к кипящему раствору, содержащему 10 мл концентрированной серной кислоты в 100 мл воды. При охлаждении выпадает соль, которую отфильтровывают, промывают водой и сушат при 120°. Выход 62%.

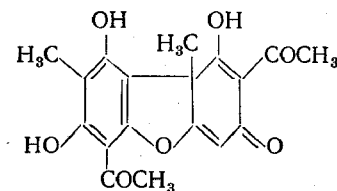
Чтобы выделить из сернокислой соли свободное пиримидиновое основание, соль растирают в порошок и готовят водную пасту, которую нейтрализуют рассчитанным количеством 1 н. NaOH, продукт отфильтровывают, промывают последовательно водой, спиртом, эфиром и сушат при 75°.

**Мочевая кислота.** Тонкорастертую смесь 4 г 4,5-диаминоурацила и 4 г мочевины нагревают в течение 1 ч на масляной бане при 160°. Смесь вначале разжижается, а затем снова затвердевает. Твердое вещество растворяют в 0,5 н. KOH, раствор фильтруют и осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выпавший продукт отфильтровывают и растворяют в 0,5 н. растворе пиперидина. Полученный раствор обрабатывают избытком хлористого аммония и выдерживают в течение суток при 2°. Образовавшуюся аммонийную соль мочевой кислоты отделяют и нагревают с 2 н. HCl при 70°. Затем все еще загрязненный продукт растворяют в концентрированной серной кислоте, фильтруют через стеклянный фильтр и к фильтрату (осторожно!) добавляют воду для осаждения. В заключение вещество перекристаллизовывают из большого количества кипящей воды.

## Усниновая кислота из лишайника

$C_{15}H_{16}O_7$

Мол. в. 344,33



Усниновая кислота — кислородсодержащее гетероциклическое соединение. Встречается в различных лишайниках, относящихся к семейству *Usneaceae*. Существует в лево- и правовращающей форме. Усниновая кислота обладает сильным антимикробным действием; активна против возбудителей дифтерии и туберкулеза. Препараты, полученные на ее основе, рекомендуются для лечения гнойных процессов.

Строение усниновой кислоты недавно подтверждено синтезом.

## Сырье и реактивы

Лишайник ( <i>Usnea hirta</i> ), г . . . . .	200
Эфир, мл . . . . .	300
Хлороформ, мл . . . . .	100
Спирт, мл . . . . .	25
Бензол, мл . . . . .	25

Высушенный измельченный лишайник (см. примечание) экстрагируют эфиром в аппарате Сокслета. Эфир отгоняют. Остаток растворяют и отфильтровывают от случайно попавших загрязнений. Кислоту извлекают из хлороформного раствора несколькими порциями 20%-ного раствора поташа. Экстрагирование продолжают до тех пор, пока проба щелочного раствора перестанет мутнеть от соляной кислоты. Объединенные вытяжки осторожно обрабатывают концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и высушивают на воздухе.

Чтобы очистить усниновую кислоту, ее растворяют в минимальном количестве хлороформа и высаживают трехкратным объемом спирта. Осадок перекристаллизовывают из хлороформа или бензола. Выпадают кристаллы ярко-желтого цвета.

Выход 5 г; т. пл. 200—201°;  $[\alpha]_D^{20}$  от +490 до +500°.

Усниновая кислота не растворима в воде, плохо растворима в спирте, хорошо — в горячем бензоле и хлороформе.

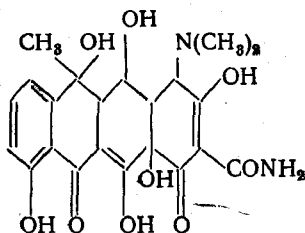
#### Примечание.

Лишайник *Usnia hirta* встречается преимущественно на сосне в северной и средней полосе Советского Союза.

#### Террамицин\*

$C_{22}H_{24}O_9N_2$

Мол. в. 460,45



Антибиотики представляют обширную группу природных соединений, отличающихся большим разнообразием строения. Они являются продуктами нормального обмена некоторых организмов и способны подавлять жизнедеятельность бактерий, грибов, вирусов и др. Число

\* Описание выделения антибиотика представлено Э. И. Элькиной.

открываемых антибиотиков быстро растет; некоторые из них приобрели исключительное значение как лекарственные препараты в медицине и ветеринарии, другие оказались первыми представителями новых типов структур органических соединений. Почти все практически важные антибиотики (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин и др.) получают в промышленности микробиологическим путем; в отдельных случаях (левомицетин, циклосерин) антибиотики синтезируют.

Основной характеристикой антибиотиков является удельная биологическая активность, выражаемая в единицах действия на миллиграмм антибиотика. Она определяется главным образом микробиологически (на тест-микробах), а отчасти и химическими методами. Концентрация антибиотиков в растворах рассчитывается в единицах на миллилитр.

Террамицин, или окситетрациклин, впервые был описан в 1950 г. Получается в процессе ферментации лучистым грибом *Actinomyces rimosus*. Относится к группе тетрациклиновых антибиотиков, куда входят тетрациклин и его производные — хлортетрациклин и окситетрациклин. Структурная формула была установлена М. М. Шемякиным и Л. А. Шукиной. Террамицин используется при лечении различных инфекционных заболеваний, против которых другие антибиотики неэффективны (бруцеллез, коклюш и т. п.).

В последнее время он стал широко применяться в животноводстве, в качестве добавки в кормовые рационы для стимуляции роста скота.

#### Сырье и реактивы

Ферментационная (культурная) жидкость, г 750  
Цетазол, г 3  
Метанол, желтая кровяная соль, концентрированная соляная кислота, 20%-ный раствор едкого натра, активированный уголь, кристаллический солянокислый террамицин для затравки

Метод выделения террамицина состоит из четырех стадий: подготовки ферментационной жидкости; осаждения террамицина в виде комплекса; разложения комплекса; очистки и кристаллизации антибиотика в виде солянокислой соли.

Для подготовки ферментационной жидкости 750 г ее (примечание 1), доставленной в лабораторию с указанием активности (примечание 2), переливают в 1-л колбу, при перемешивании механической мешалкой добавляют 0,2 г желтой кровяной соли (примечание 3) и затем подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 1,5—2,0, контролируя среду универсальным индикатором. Через несколько минут жидкость отфильтровывают от мицелия (грибной массы) и осадка берлинской лазури через полотняный фильтр на воронке Бюхнера и получают фильтрат, содержащий солянокислый тетрациклин.

**Осаждение комплекса тетрациклина с цетазолом.** Фильтрат переносят в колбу Эрленмейера и при работающей мешалке добавляют к нему 3 г хорошо растертого в ступке цетазола (примечание 4). Смесь перемешивают 1 ч, затем подщелачивают ее 20%-ным раствором едкого натра до pH 9,8—10 (универсальный индикатор) и дают отстояться выпавшему осадку комплекса тетрациклина с цетазолом. Осадок отсасывают или отделяют на лабораторной центрифуге. После промывки водой до исчезновения запаха пиридина осадок измельчают, высушивают в вакуумном сушильном шкафу при 50—60° и взвешивают.

Выход около 80% (от исходного содержания тетрациклина в ферментационной жидкости).

**Разложение комплекса тетрациклина с цетазолом.** Осадок комплекса тетрациклина с цетазолом переносят в оборудованную мешалкой колбу, добавляют 2,5 вес. ч. метанола и перемешивают в течение 2 ч. К полученной суспензии добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 3—4, вносят 1 г активированного угля и перемешивают еще около часа, затем смесь фильтруют на фарфоровой воронке и промывают осадок метанолом (1 мл на 1 г комплекса). Промывные порции спирта соединяют с основной спиртовой частью раствора и получают метанольный концентрат основания тетрациклина (примечание 5).

**Выделение кристаллического хлоргидрата тетрациклина.** К метанольному концентрату свободного тетрациклина прибавляют 1—1,2 мл концентрированной соляной кислоты из расчета примерно 1 мл кислоты на 1 млн. единиц тетрациклина и для затравки вносят несколько кристалликов солянокислого тетрациклина (примечание 6). Затем оставляют раствор на несколько часов для кристал-

лизации. Выпавший кристаллический осадок соли отфильтровывают на «гвоздик», промывают несколькими миллилитрами охлажденного метанола, высушивают на фильтровальной бумаге и взвешивают.

Выход хлоргидрата тетрациклина составляет около 70% от исходного содержания антибиотика в ферментационной жидкости.

Кристаллогидрат — лимонно-желтые кристаллы. Безводное основание — светло-желтые кристаллы. Т. пл. 185° (из толуола).  $[\alpha]_D^{25}$  от —196 до —197° (в 0,1 н. HCl).

Основание кристаллизуется из воды в виде дигидрата и теряет воду при 100° в вакууме.

Тетрациклин относится к амфотерным соединениям, образующим соли с кислотами и щелочами; дает также комплексные соли.

**Качественное открытие тетрациклина флуоресцентным методом.** К нескольким миллиграммам препарата тетрациклина в 5 мл воды добавляют 1 мл 2 н. NaOH. В присутствии тетрациклина раствор окрашивается в желто-оранжевый цвет с интенсивной зеленой флуоресценцией в ультрафиолетовом свете. При нагревании раствор остается желто-оранжевым, но флуоресценция изменяется в темно-голубую.

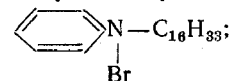
#### Примечания.

1. Готовую ферментационную (культуральную) жидкость можно получить на заводах, производящих антибиотики, а также в соответствующих научно-исследовательских институтах и микробиологических лабораториях страны.

2. Активность для стандартного препарата тетрациклина 1000 ед/мг.

3. Присутствие в ферментационной жидкости не более 10—12 γ/мл ионов железа благоприятствует выделению тетрациклина; повышенное содержание ионов железа действует отрицательно. Избыток их удаляется добавлением желтой кровяной соли.

4. Цетазол представляет собой N-цетилпиридинбромид, порошок серого цвета, пахнущий пиридином.



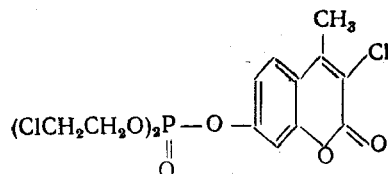
5. Если исходная ферментационная жидкость имела условную активность, например, 2000 ед/мл, т. е. 1,5 млн. единиц действия во взятом объеме (750 мл), то активность полученного метанольного концентрата тетрациклина (около 15 мл) может составить в среднем 70 000 ед/мл.

6. Препарат солянокислого тетрациклина можно приобрести в аптеке.

**О, О-Ди-(β-хлорэтил)-О-(3-хлор-4-метилкумаринил-7)-фосфат (галоксон)**

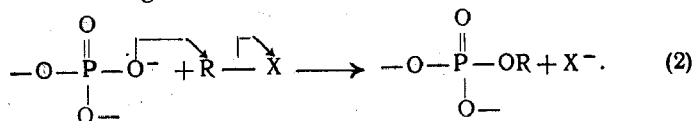
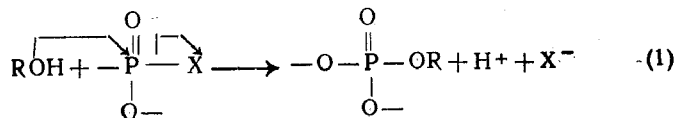
$C_{14}H_{12}O_6ClP$

Мол. в. 413,59



К эфирам фосфорной кислоты относятся биологически активные вещества, играющие исключительно важную роль в жизненных процессах клетки (фосфорные эфиры сахаров, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты и т. п.) и синтетические соединения, например инсектициды. Физиологическое действие последних как нервных ядов связано с их вмешательством в процесс передачи нервного возбуждения. Они подавляют активность фермента холинэстеразы, которая гидролизует ацетилхолин, образующийся в очень малых количествах при передаче нервных импульсов. Накопление ацетилхолина в тканях поражает организм в целом.

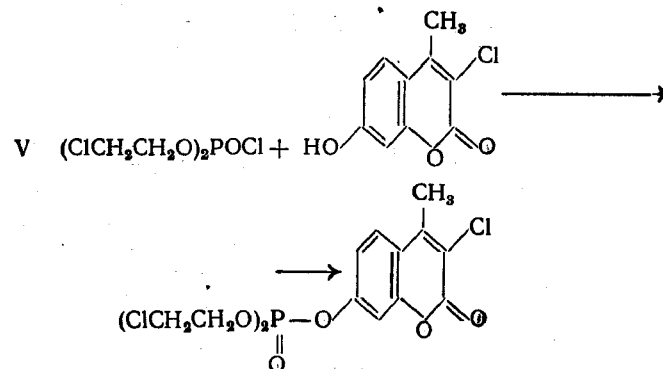
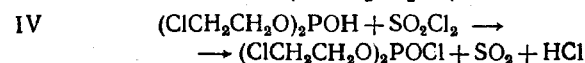
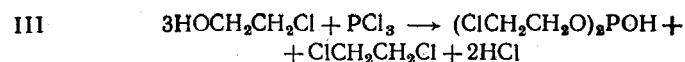
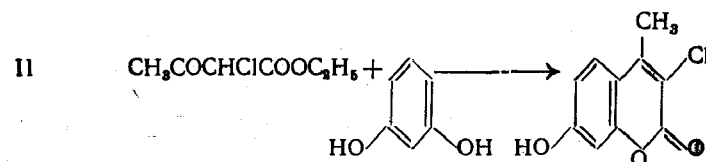
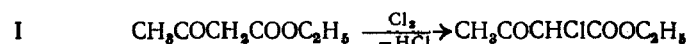
Общая реакция образования эфиров фосфорной кислоты называется реакцией фосфорилирования. Химическое фосфорилирование, по аналогии с реакцией этерификации карбоновых кислот, можно рассматривать или как электрофильную атаку гидроксила со стороны активированной фосфорильной группы, или как нуклеофильную атаку углерода алкилгалогенида фосфат-ионом:



Обычно фосфорилирование осуществляют по уравнению (2), используя в качестве фосфорилирующих агентов активированные производные фосфорной кислоты или ее моно- и диэфиры, например хлорфосфаты.

Среди различных фосфорных эфиров кумаринов известны ценные инсектициды, нематоциды и антигельминтные препараты (потазан, корал, короксон, галоксон).

Синтез антигельминтного препарата галоксона протекает по схеме



**Реактивы**

Ацетоуксусный эфир, г	85
Метилэтилкетон, мл	200
Резорцин, г	15
Сульфурил хлористый, г	20
Этиленхлоргидрин, г	45
Фосфор треххлористый, г	25
Хлор (баллон), метанол, пропанол	

**Этиловый эфир α-хлорацетоуксусной кислоты.** В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную механической мешалкой, барботером для поступления хлора и обратным



Холодильником, соединенным с ловушкой для поглощения газов, помещают 35 г ацетоуксусного эфира. При комнатной температуре и перемешивании медленно пропускают хлор, причем реакционная смесь разогревается. После поглощения 12—13 г хлора (через 2—3 ч) реакционную смесь охлаждают и промывают водой. Затем продукт реакции сушат над безводным хлористым кальцием и перегоняют в вакууме. Собирают фракцию, кипящую при 58—61° и 3 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,4436. Выход около 30 г.

**3-Хлор-4-метилумбеллиферон.** Продукт получают конденсацией по реакции Пехмана. В плоскодонной колбе на 0,5 л, помещенной в ледяную баню, растворяют 15 г резорцина в 22 г этилового эфира  $\alpha$ -хлорацетоуксусной кислоты и постепенно добавляют 150 мл концентрированной серной кислоты. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, затем выливают на дробленый лед. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают от кислоты и перекристаллизовывают из пропилового спирта. Т. пл. 234—236°. Выход около 24 г.

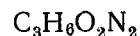
**Ди- $\beta$ , $\beta'$ -хлорэтилфосфит.** К 45 г этиленхлоргидрина при 10—20° в течение 45 мин прибавляют из капельной воронки 25 г треххлористого фосфора. Полученный продукт затем перегоняют в вакууме, отбирая фракцию с температурой кипения 116—118° при 3 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,4700. Выход 22—26 г.

**Хлорангидрид ди- $\beta$ , $\beta'$ -хлорэтилфосфорной кислоты (ди- $\beta$ , $\beta'$ -хлорэтилхлорфосфат).** К раствору, содержащему 25 г ди- $\beta$ , $\beta'$ -хлорэтилфосфита в 60 мл сухого бензола, при 20—30° и постоянном перемешивании постепенно приливают из капельной воронки 20 г хлористого сульфурила. По окончании хлорирования содержимое колбы быстро переносят в перегонную колбу, оборудованную для перегонки в вакууме. Растворитель и газообразные продукты отгоняют в вакууме водоструйного насоса на водяной бане. Остаток — сырой ди- $\beta$ , $\beta'$ -хлорэтилхлорфосфат — перегоняют при 124—125° и 4 мм рт. ст.;  $n_D^{20}$  1,4742. Выход около 28 г.

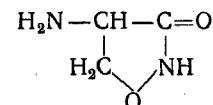
**О,О-Ди-( $\beta$ -хлорэтил)-О-(3-хлор-4-метилкумаринил-7)-фосфат (галоксон).** Берут 27,2 г хлорангидрида ди- $\beta$ , $\beta'$ -хлорэтилфосфорной кислоты, прибавляют к 18,8 г 3-хлор-4-метилумбеллиферона, 200 мл сухого метилэтил-

кетона и 0,1 г медной бронзы. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником на водяной бане 8—10 ч. Затем еще горячую смесь фильтруют и отгоняют растворитель. Полученный остаток промывают 5%-ным раствором едкого натра, водой и кристаллизуют его из метилового спирта. Получают 12—13 г продукта с температурой плавления 88—89°.

### Циклосерин (D-4-аминоизоксазолидон-3)



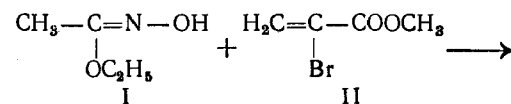
Мол. в. 102,09



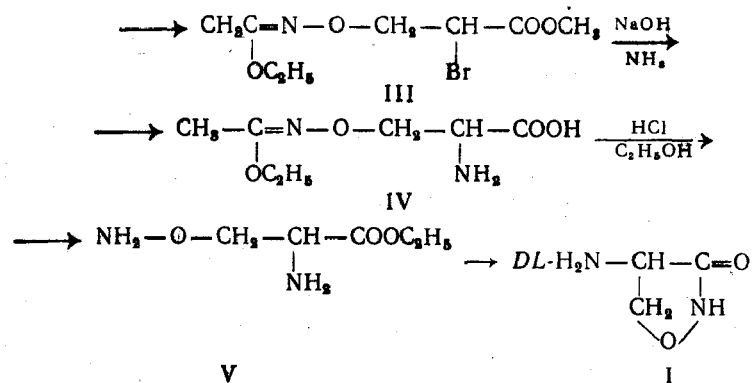
Антибиотик циклосерин был выделен из *Streptomyces orcidaceus* (1955). Он обладает широким антимикробным спектром и особенно эффективен против микробактерий туберкулеза. Циклосерин является производным изоксазолидона с сравнительно простым химическим строением. Известно несколько вариантов его синтеза. Циклосерин, как и левомецетин, — единственные антибиотики, полный синтез которых осуществляется заводским способом. Синтетический циклосерин представляет собой рацемат, который однако превосходит природный D-стереоизомер по антимикробной активности.

В предлагаемом методе синтеза\* основным полупродуктом служит эфир  $\beta$ -аминоксисаланина, который в заключительной стадии циклизуют в изоксазолидоновое кольцо.

Этиловый эфир  $\beta$ -аминоксисаланина (V) получают присоединением оксииминоуксусного эфира (I) в присутствии основного катализатора к метилому эфиру  $\alpha$ -бромакриловой кислоты (II). Последующие стадии и весь синтез циклосерина проводят по схеме



\* Р. М. Хомутов, М. Я. Карпейский, Е. С. Северин. Авторское свидетельство № 142644 (1961).



Рацемат обрабатывают в водном растворе при строго определенных условиях концентрации и температуры *D*-винной кислотой. Количественно выделяющийся *D*-тартрат *D*-4-аминоизоксалидона-3 переводят в дихлоргидрат этилового эфира *D*-(β-аминоокси)-аланина нагреванием со спиртовым раствором хлористого водорода. Полученный дихлоргидрат циклизуют обычным способом в *D*-4-аминоизоксазолидон-3, который по свойствам идентичен природному антибиотику.

#### Реактивы

Оксиминоуксусный эфир, г . . . . .	15
Метиловый эфир α-бромакриловой кислоты, г . . . . .	16,5
Аммиак жидкий, г . . . . .	50
<i>D</i> -Винная кислота, г . . . . .	7
Натрий металлический, г . . . . .	0,1
Спирты (абсолютные)—метанол, этанол, изопропанол; бензол, этилацетат . . . . .	

Метиловый эфир β-(этиленокси)-аминоокси-α-бромпропионовой кислоты (III). В круглодонной колбе на 250 мл, снабженной механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, смешивают 15 г (0,15 моль) оксиминоуксусного эфира (см. примечание 1) и 25 мл абсолютного изопропилового спирта, содержащего 0,1 г металлического натрия. К реакционной смеси при охлаждении и перемешивании прибавляют из капельной воронки 16,5 г (0,1 моль) метилового эфира α-бромакриловой кислоты (см. примечание 2) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была 5—0°.

Затем реакционную смесь продолжают перемешивать 1—2 ч при 0° и 24 ч при 5—8°, разбавляют водой, извлекают бензолом и бензольный экстракт сушат хлористым кальцием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме и собирают фракцию в виде бесцветного подвижного масла с температурой кипения 96—98° при 3 мм рт. ст. Выход 21,5 г;  $n_D^{20}$  1,4652;  $d_4^{20}$  1,3315.

β-(Этиленэтокси)-аминооксиаланин (IV). Метиловый эфир β-(этиленэтокси)-аминооксиаланина в количестве 27 г (0,1 моль) омыляют прибавлением к нему при 30—35° и постоянном перемешивании раствор 4,1 г едкого натра в 10 мл воды. Полученный гомогенный раствор соли аминируют добавлением 50 г жидкого аммиака и нагреванием при 30—35° в течение 48 ч. После испарения аммиака получают 13 г продукта (IV) с температурой плавления 170° (с разложением).

Этиловый эфир β-аминооксиаланина (V). Одновременную этерификацию и гидролиз полученного продукта проводят следующим образом. К 13 г (этиленэтокси)-аминооксиаланина прибавляют 15 мл абсолютного этанола, содержащего 15 г сухого хлористого водорода, и реакционную смесь нагревают 2—3 ч при 100°. Затем смесь фильтруют, фильтрат упаривают досуха, полученный остаток растворяют в 50 мл абсолютного спирта и прибавляют сухой этилацетат до начала кристаллизации. Выход дихлоргидрата продукта (V) составляет около 10 г. Т. пл. 152—153°.

*DL*-Аминоизоксазолидон-3-(рацемат циклосерина). Растворяют 10 г этилового эфира β-аминооксиаланина (дихлоргидрата) в 15 мл теплого метанола и к полученному раствору постепенно при перемешивании добавляют 90 мл 2 н. КОН в метаноле. Затем реакционную смесь охлаждают, отделяют выпавший хлористый калий фильтрованием, фильтрат кипятят в течение 10 мин, осветляют его активированным углем и охлаждают. К охлажденному раствору прибавляют раствор уксусной кислоты в метаноле до pH 5,5—6. После часового стояния выделившийся рацемат циклосерина отфильтровывают на стеклянном фильтре и промывают небольшим количеством холодного метанола. Выход чистого *DL*-циклосерина около 3,5 г; т. пл. 138—141° (с разложением).

Расщепление рацемата циклосерина. 1. К раствору, содержащему 4 г *DL*-циклосерина в 15 мл воды, прибавляют

частями при перемешивании 7 г *D*-винной кислоты (температура не выше 25°). Смесь выдерживают 24 ч при 0—5°, отделяют кристаллический осадок, промывают дважды 2 мл холодной воды, 50 %-ным водным спиртом, затем абсолютным спиртом и сушат в вакууме над фосфорным ангидридом. Выход *D*-тартрата *D*-циклосерина 5 г. Т. пл. 162°,  $[\alpha]_D^{20} + 40^\circ$  (с 0,7 в воде).

2. Суспендируют 1 г *D*-тартрата *D*-циклосерина в 30—50 мл безводного спирта и кипятят с насыщением сухим хлористым водородом до растворения соли. После стояния в течение 48 ч при комнатной температуре нагревают смесь до кипения и фильтруют. Фильтрат упаривают до суха и кристаллизуют остаток из безводного спирта. Выход дихлоргидрата этилового эфира *D*-аминооксиаланина 0,5 г; т. пл. 159—161°;  $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ .

3. Растворяют 0,44 г полученного дихлоргидрата этилового эфира *D*-аминооксиаланина в минимальном количестве абсолютного метанола, прибавляют 4 мл 2 н. спиртового раствора едкого кали, фильтруют и кипятят 10 мин. По охлаждении нейтрализуют ледяной уксусной кислотой до pH 6—5 и оставляют стоять на 2 ч при 0°. Кристаллический осадок отделяют, промывают абсолютным метанолом и сушат. Выход *D*-4-аминоизооксазолидона-3 составляет 0,17 г; т. пл. 153—155°,  $[\alpha]_D^{20} + 106$  (с 1,17 в воде).

Циклосерин представляет собой бесцветное кристаллическое вещество слабокислого вкуса, хорошо растворимое в воде, плохо — в метиловом спирте и не растворимое в обычных органических растворителях.

**Качественные реакции.** Циклосерин с азотнокислым серебром дает бесцветный осадок серебряной соли, быстро темнеющей при стоянии. С водным раствором хлорного железа образует вишневую окраску, с раствором нитропруссиды натрия — голубую. С пикриновой кислотой циклосерин дает пикрат с температурой плавления 176—177°.

#### Примечания.

1. Оксиминоуксусный эфир получается из ацетиминоэтилового эфира и хлоргидрата гидроксиламина. Ацетиминоэтиловый эфир является полупродуктом производства витамина В<sub>1</sub>.

2. Метиловый эфир  $\alpha$ -бромакриловой кислоты легко получается бромированием и дегидробромированием метилакрилата. Имеется в продаже.

## Глава V

### ГРУППОВЫЕ КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРИРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА

В поисковых исследованиях при выделении и разделении природных соединений часто приходится выявлять присутствие тех или иных веществ в самом сырье, в полученных экстрактах или в отходах. Ниже описаны легко выполнимые качественные реакции на белки и аминокислоты, сахара, гликозиды, алкалоиды, дубильные вещества, сапонины, флаваноиды и производные кумарина.

#### Реакции на белки и аминокислоты

Реакций, которые определенно доказывали бы наличие белка, не существует. Однако, сопоставляя результаты нескольких различных испытаний, можно сделать достоверное заключение о его присутствии.

При всем многообразии химического строения белков им присущи некоторые общие или близкие свойства.

**Свертывание.** Большинство белков образует коллоидные растворы в водных растворах солей и спирте. От нагревания этих растворов белок свертывается и выделяется в виде осадка (общее свойство всех растворимых белков).

**Высаливание.** Если к белковым растворам добавить соли щелочных или щелочноземельных металлов, то белки выпадают в осадок — высаливаются. Часто применяют сульфат аммония, при помощи которого в определенных условиях можно осуществить дробное осаждение белков.

**Осаждение.** Соли тяжелых металлов (свинца, меди, ртути и др.) осаждают белки из их растворов (необратимая денатурация белка). Белки осаждают трихлоруксусная, сульфосалициловая, пикриновая и лимонная кислоты, а также спирт и танин.

**Цветные реакции.** Известно много цветных реакций, большинство из которых обусловлено наличием в белке какой-либо определенной аминокислоты.

1. **Нингидринная проба.** В пробирке 1—2 г испытуемого продукта нагревают несколько минут с 5 мл 20%-ной соляной кислоты. После отстаивания раствор (гидролизат) отбирают пипеткой и наносят каплями на листок фильтровальной бумаги. Высушенную бумагу опрыскивают 0,1%-ным раствором нингидрина в спирте или в бутаноле и помещают на 15 мин в сушильный шкаф. Если в испытуемом продукте есть белки, то образующиеся при их гидролизе аминокислоты дадут на бумаге пятна, окрашенные в красно-фиолетовый цвет. Реакцию можно проводить и непосредственно с растворимыми белками.

2. **Биуретовая реакция.** К раствору белка в пробирке приливают равный объем 20%-ного водного раствора щелочи и 2—3 капли водного раствора медного купороса. Появляется фиолетовая окраска, иногда с красноватым оттенком. Эту реакцию дают все белки и другие соединения, содержащие пептидную связь (пептоны, полипептиды, биурет и гистидин).

3. **Реакция Миллона.** К 5 мл раствора белка или белкового гидролизата добавляют 1 мл реактива Миллона. Через 20 мин, а при нагревании еще быстрее, образовавшийся осадок окрашивается в красный цвет. Эта реакция на тирозин — аминокислоту, присутствующую в большинстве белковых веществ. Реактив Миллона готовят растворением капли ртути в концентрированной азотной кислоте и разбавляют вдвое водой. К раствору добавляют несколько кристалликов нитрита натрия.

4. **Ксантопротеиновая реакция.** Раствор белка нагревают с концентрированной азотной кислотой; появляется бледно-желтая окраска. Добавляя к охлажденному раствору концентрированный раствор аммиака, отмечают переход окраски в оранжевую. Реакцию дают практически все белки. Она характерна также для триптофана и тирозина.

## Реакции на сахара

Растворимые сахара содержатся в большем или меньшем количестве в любом растении, поэтому качественное их определение не имеет смысла. Тем не менее в процессе исследования и разделения природных соединений может возникнуть необходимость определения сахаров в отдельных фракциях. Надежной реакцией является реакция Бертрана. В пробирке 8—10 мл испытуемого раствора смешивают с равным объемом реактива Фелинга и кипятят 2—3 мин. Оранжево-красный осадок закиси меди указывает на присутствие редуцирующих сахаров. Если результат отрицательный, то в другую пробу раствора, нагретого до кипения, вносят каплю концентрированной соляной кислоты и после этого добавляют фелингову жидкость. Появление осадка указывает на наличие связанных простых сахаров, которые образовались в результате гидролиза дисахаридов, крахмала и гликозидов.

Следует иметь в виду, что эта реакция не является специфичной только на сахара — она свойственна всем соединениям, содержащим альдегидные группы. Однако в водорастворимых фракциях природных соединений присутствие последних маловероятно.

Чтобы получить реактив Фелинга, смешивают равные объемы двух растворов: 4 г сульфата меди в 100 мл воды и 15 г едкого натра с 20 г сегнетовой соли в 100 мл воды.

Щелочной раствор 3,5-динитросалицилата — общий реактив на сахара. Если опрыскать этим реактивом бумажку, на которую нанесена капля испытуемого раствора и нагреть 5 мин до 100°, то появится коричневое пятно. Реактив содержит 0,5 г 3,5-динитросалициловой кислоты и 4 г едкого натра в 100 мл воды.

## Реакция на крахмал

Крахмал (в водных растворах и срезах) дает со спиртовым раствором иода или с раствором иода в иодистом калии темно-синее окрашивание.

## Реакция на алкалоиды

Алкалоиды и их соли можно выделить из водных растворов многими реагентами. Очень характерны осадки, образующиеся под действием таких гетерополикислот, как

фосфорномолибденовая, фосфорновольфрамовая, кремневольфрамовая и др. Чувствительность реакций очень велика (1 : 15 000—1 : 50 000, а иногда и выше).

Кремневольфрамовая кислота используется наиболее часто. При помощи ее обнаруживают алкалоиды в растениях и следят за ходом экстракций в процессах выделения алкалоидов.

Чтобы обнаружить алкалоиды в растительном сырье, 5 г измельченного сухого растения помещают в колбочку, вливают 60 мл дихлорэтана и через 10—15 мин 2,5 мл 20—25%-ного аммиака. Содержимое колбы тщательно перемешивают и оставляют на сутки, время от времени встряхивая. Дихлорэтановый экстракт сливают в мерный цилиндр через воронку (в конусе кусочек ваты). Замерив объем, вытяжку переносят в делительную воронку. Туда же приливают 10%-ный раствор соляной кислоты (0,1 объема дихлорэтанового экстракта). Смесь тщательно взбалтывают несколько минут и дают отстояться или центрифугируют. Дихлорэтан отделяют, а кислотный слой отфильтровывают в пробирку.

К кисломu экстракту прибавляют по каплям 2%-ный водный раствор кремневольфрамовой кислоты. Если в исследуемом растворе присутствуют органические основания, то он мутнеет или отделяется осадок. По интенсивности помутнения, выпадению осадка и его количеству судят о примерном количественном содержании алкалоидов в растении. Приняты следующие обозначения:

— отсутствие; раствор не мутнеет от прибавления кремневольфрамовой кислоты

«следы» — раствор мутнеет от одной капли кислоты

+ наличие; осадок выпадает от одной капли кремневольфрамовой кислоты

++ значительное количество; выпадает осадок и появляется муть в отстоявшемся растворе от прибавления второй капли кремневольфрамовой кислоты

+++ много, появляется обильный осадок

Для алкалоидов характерно также образование нерастворимых осадков с кислыми растворами хлорной платины и хлорного золота (хлорплатинатов и хлорауратов). Соединения имеют постоянный состав и могут быть использованы для идентификации.

Обнаружить алкалоиды можно и при помощи растворов некоторых двойных солей: ртутноиодистого калия

(реактив Майера), висмутоиодистого калия (реактив Драгендорфа, см. стр. 172).

Из органических реактивов большое значение имеют пикриновая и пикролоновая (1-*n*-нитрофенил-3-метил-4-нитропиразолон-5). Пикраты готовят, смешивая подкисленные серной кислотой водные растворы алкалоидов с насыщенным водным раствором пикриновой кислоты. Часто пикраты получают в спиртовых растворах (см. стр. 172). Приготавливая пикролонаты, применяют 0,1 н. спиртовой раствор пикролоновой кислоты.

Чтобы обнаружить алкалоиды в сыром растительном материале, можно применить ускоренный метод. Пробу (листья, корни и т. п.) грубо нарезают ножом и растирают в ступке сначала с несколькими каплями раствора аммиака, а затем с 10—20 мл дихлорэтана. Экстракт осторожно сливают в пробирку и далее поступают так, как описано выше. В данном случае имеет значение лишь положительный результат. Отрицательная реакция с кремневольфрамовой кислотой не может считаться убедительным указанием на отсутствие алкалоидов.

#### Определение гликозидов сердечного действия в растениях

Присутствие сердечных гликозидов в растениях устанавливается биологическим путем. Химические методы их определения не разработаны. В некоторых случаях могут быть получены ориентировочные данные.

Для этого 10 г измельченного воздушно-сухого растительного сырья помещают в коническую колбу, заливают 100 мл 25—30%-ного спирта и оставляют до следующего дня, изредка перемешивая. На другой день водно-спиртовой экстракт отфильтровывают через складчатый бумажный фильтр (лучше на воронке Бюхнера, создавая слабый вакуум).

Чтобы осадить балластные вещества, к экстракту (75—85 мл) добавляют 2—3 мл насыщенного раствора ацетата свинца. Раствор хорошо взбалтывают; берут пробу (2—3 мл), фильтруют ее через бумажный складчатый фильтр в две пробирки. В одну из этих пробирок добавляют 2—3 капли насыщенного раствора ацетата свинца, в другую — 2—3 капли насыщенного раствора сульфата натрия. Появление мути от прибавления ацетата свинца

свидетельствует о неполноте осаждения балластных веществ. Тогда приливают 1—3 мл раствора ацетата свинца ко всему экстракту и снова проверяют полноту осаждения.

Появление муты в пробе от прибавления раствора сульфата натрия свидетельствует об избытке ионов свинца и, следовательно, о полноте осаждения балластных веществ. Чтобы осадить избыток ионов свинца, к экстракту добавляют 15—20 мл насыщенного раствора сульфата натрия и снова проверяют полноту осаждения.

Из раствора, профильтрованного и освобожденного от балластных веществ, гликозиды извлекают четыре раза смесью хлороформа и спирта (3 : 1) порциями по 20 мл. Хлороформно-спиртовой экстракт гликозидов сушат безводным сульфатом натрия и фильтруют в круглодонную колбу (150 мл). Растворитель отгоняют досуха на водяной бане.

С полученной таким образом смесью гликозидов проводят качественные реакции Келлер—Килиани и Легаля.

**1. Реакция Легаля.** К раствору, содержащему 1—2 мг гликозидов в 1 мл пиридина, приливают 1 мл 0,3—0,5%-ного раствора нитропруссиды натрия в воде; тут же добавляют 1—2 капли 10—15%-ного раствора щелочи. Возникает постепенно исчезающее красное окрашивание (общая реакция на сердечные гликозиды).

**2. Реакция Келлер—Килиани.** В 2 мл ледяной уксусной кислоты, содержащей окисное железо (на 99 мл ледяной уксусной кислоты 1 мл 5%-ного водного раствора хлорного железа), растворяют 1—2 мг гликозидов. Раствор переливают (наслаивают) осторожно по стенке пробирки в другую пробирку, в которую предварительно налито 2 мл концентрированной серной кислоты. На границе двух слоев появляется бурое или темно-бурое окрашивание, сверху окрашенной полосы постепенно возникает сине-зеленый или синий слой.

#### Реакции на сапонины

Чтобы предварительно определить сапонины в растительном материале, достаточно несколько граммов нарезанных мелкими кусочками листьев (корней, клубней и т. п.) энергично встряхнуть с 5—10 мл воды.

Первый признак сапонинов — появление устойчивой пены. Приняты следующие условные обозначения интенсивности и устойчивости пенообразования:

+ пена сохраняется 15 мин  
++ пена сохраняется 30 мин  
+++ пена сохраняется более 60 мин

Окончательно решают вопрос, проводя гемолитическую пробу. Смешивают водный экстракт сапонинов с мутным раствором свежей крови в физиологическом растворе. Если есть сапонины, то раствор осветляется (растворяются эритроциты).

Ориентировочно стероидные и тритерпеновые сапонины распознают следующим образом. Около 0,5 г размолотого воздушно-сухого сырья заливают 5 мл дистиллированной воды. Смесью нагревают 10 мин в пробирке на кипящей водяной бане. Остывший отвар отфильтровывают.

Для определения присутствия и природы сапонинов берут две пробирки. В одну пробирку наливают 5 мл 0,1 н. HCl (pH 1), в другую 5 мл 0,1 н. NaOH (pH 13). В обе пробирки добавляют по две-три капли отвара и энергично их встряхивают в течение 1 мин. Если в обеих пробирках образуется примерно равной величины и стойкости пена, то сырье содержит тритерпеновые сапонины. Если при pH 13 пена в несколько раз больше по величине и стойкости, то сырье содержит стероидные сапонины.

В качестве стандарта стероидных сапонинов используются корневища диоскореи кавказской, тритерпеновых — корни синюхи лазурной.

#### Реакция на флавоноиды

В колбочку на 25—30 мл помещают 1 г высушенного и измельченного сырья и 10 мл 95%-ного спирта и нагревают на водяной бане до кипения. Колбочку встряхивают несколько раз, закрывают пробкой и оставляют на 3—4 ч (можно на ночь), время от времени перемешивая ее содержимое. Спиртовой экстракт сливают (если необходимо отсасывают) и концентрируют до 2 мл. Упаренный экстракт делят пополам и переносят в пробирки.

В каждую пробирку прибавляют по три капли концентрированной соляной кислоты, в одну из пробирок — небольшое количество (30—50 мг) цинковой пыли. Обе

пробирки нагревают на водяной бане до кипения и оставляют на 5—10 мин. Если есть флавоноиды, то в пробирке с цинковой пылью жидкость окрашивается в красный или оранжево-красный цвет (антоцианидолы). Окрашивание отчетливо заметно в сравнении с цветом жидкости в пробирке, где не было цинковой пыли.

Интенсивность реакции условно выражают по трехбалльной системе:

+ слабое окрашивание, появляющееся после 5—10 мин восстановления

++ слабое окрашивание, появляющееся немедленно после нагревания на водяной бане

+++ интенсивное вишнево-красное окрашивание, появляющееся немедленно после нагревания на водяной бане. При стоянии в течение 10 мин окраска еще более усиливается.

### Обнаружение производных кумарина в растительном сырье

В колбу помещают 5 г сырья, заливают 50 мл 95%-ного спирта, нагревают на водяной бане до кипения и оставляют на 3—4 ч, часто помешивая. Спиртовой экстракт сливают, отфильтровывают и отгоняют до 5—10 мл. Проводят следующие реакции.

1. Реакция на лактоны. В две пробирки наливают по 2 мл спиртового экстракта. В одну из них добавляют 0,5 мл 10%-ного раствора едкого натра. После этого обе пробирки нагревают на водяной бане до кипения и охлаждают. В каждую пробирку наливают 4 мл дистиллированной воды. Если жидкость в пробирке, куда добавлялась щелочь и вода, осталась прозрачной или более прозрачной в сравнении с жидкостью, к которой щелочь не добавлялась, реакция на лактоны считается положительной. При подкислении несколькими каплями концентрированной соляной кислоты эта прозрачная жидкость теряет желтую окраску, мутнеет или выделяет хлопьевидный (иногда кристаллический) осадок.

2. Диазореакция. В пробирку наливают 1—2 мл спиртового экстракта и 3—4 мл 2%-ного раствора соды. Жидкость нагревают на водяной бане до кипения и охлаждают. К раствору добавляют две-три капли свежеприготовленного диазотированного *n*-нитроанилина. Вишнево-красное или интенсивное буро-красное окрашивание свидетельствует о положительной реакции.

О наличии кумаринов заключают на основании положительных первой и второй реакций и при условии, что в исследуемом сырье отсутствуют флавоноиды и производные антрахинона.

Реактив для проведения диазореакции: 3,5 г *n*-нитроанилина растворяют в 45 мл 37%-ной соляной кислоты. Раствор разбавляют водой до 500 мл. Одновременно готовят 10%-ный раствор нитрита натрия. Непосредственно перед проведением анализов смешивают на холоду равные объемы первого и второго реактивов. Полученный раствор используют для определений.

## Литература

- Аминокислоты и белки. Сб. статей под ред. проф. А. Г. Пасынского. М., ИЛ, 1952.
- Аникин А. Г., Дугачева Г. М. Определение чистоты органических веществ. Изд-во МГУ, 1963.
- Аронов С. Изотопные методы в биохимии. М., ИЛ, 1959.
- Асатиани В. С. Биохимический анализ. Ч. III. Электрофоретические и хроматографические методы. Тбилиси, Цодна, 1959.
- Ахрем А. А., Кузнецова А. И. Тонкослойная хроматография. М., «Наука», 1964.
- Бауэр, Карл Гуго. Анализ органических соединений. М., ИЛ, 1953.
- Бейнон Дж. Масс-спектрометрия и ее применение в органической химии. М., «Мир», 1964.
- Березовский В. М. Химия витаминов. М., Пищепромиздат, 1959.
- Берлин А. Я. Техника лабораторной работы в органической химии. М., Госхимиздат, 1963.
- Биологические свойства химических соединений. Сб. статей под редакцией А. Л. Мниджояна. Ереван, изд-во Акад. наук Армянской ССР, 1962.
- Блок Р., Лестранж Р., Цвейг Г. Хроматография на бумаге. М., ИЛ, 1954.
- Браунс Ф. Э., Браунс Д. А. Химия лигнина. «Лесная промышленность», 1964.
- Вайбель С. Идентификация органических соединений. М., ИЛ, 1957.
- Гаттерман Л., Виланд Г. Практические работы по органической химии. М.—Л., Госхимиздат, 1948.

- Горяев М., Плива И. Методы исследования эфирных масел. Алма-Ата, изд-во Акад. наук Казахской ССР, 1962.
- Губен-Вейль. Методы органической химии. Т. 1, 2. М.—Л., Госхимиздат, 1963.
- Джонсон В., Шеннан Р., Рид Р. Органические реактивы для органического анализа. М., ИЛ, 1948.
- Ермаков А. И., Арасимович В. В., Смирнова-Иконникова М. И., Мурри И. К. Методы биохимического исследования растений. Сельхозгиз, 1952.
- Запрометов М. Н. Биохимия катехинов. М., «Наука», 1964.
- Жданов Ю. А., Дорофеев Г. Н., Корольченко Г. А., Богданова Г. В. Практикум по химии углеводов. М., Росвузиздат, 1963.
- Калинин Ф. Л., Мережинский Ю. Г. Регуляторы роста растений. Киев, «Наукова думка», 1965.
- Karrer W. Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exclusive Alkaloide). Basel—Stuttgart, 1958.
- Кацнельсон М. М. Приготовление синтетических химико-фармацевтических препаратов. М.—Л., Госхимтехиздат, 1933.
- Кочетков Н. К., Торгов И. В., Ботвини М. М. Химия природных соединений. М., изд-во АН СССР, 1961.
- Ледерер М. Введение в электрофорез на бумаге и родственные методы. М., ИЛ, 1965.
- Линстед Р., Элвидж Дж., Волли М., Вилкинсон Дж. Современные методы исследования в органической химии. М., ИЛ, 1959.
- Майер Ф. Естественные органические красящие вещества. ГОНТИ, 1940.
- Де Майо П. Терпеноиды. М., ИЛ, 1963.
- Мэррей А., Уильямс Д. Л. Синтезы органических соединений с изотопами углерода. Ч. 1, 2. М., ИЛ, 1961—1962.
- Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М., «Мир», 1965.
- Орехов А. П. Химия алкалоидов. Изд-во АН СССР, 1955.
- Ортнер Л., Рейхель Л. Практикум по органической химии. ГОНТИ, 1931.
- Перспективы развития органической химии. М., ИЛ, 1959.
- Преображенский Н. А., Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. М.—Л., Госхимиздат, 1953.
- Препаративная органическая химия. М.—Л., «Химия», 1964.
- Розенгарт М. И. Техника лабораторной перегонки и ректификации. М.—Л. Госхимиздат, 1951.



- Синтезы душистых веществ. М.—Л., Пищепромиздат, 1939.
- Современные методы эксперимента в органической химии. Госхимиздат, 1960.
- Толленс-Эльснер. Краткий справочник по химии углеводов. ГОНТИ, 1938.
- Физер Л., Физер М. Стероиды. М., «Мир», 1964.
- Черонис. Микро- и полумикрометоды органической химии. М., ИЛ, 1960.
- Шемякин М. М., Хохлов А. С. и др. Химия антибиотиков. Т. I и II. М., изд-во АН СССР, 1961.
- Юрьев Ю. К. Практические работы по органической химии. Вып. II. Изд-во МГУ, 1957.
- Haas J. M., Masek K. Papirova chromatografie. Makladatelstvi. Ceskoslovenske Akademie ved, Praha, 1959.
- Langenbeck W. Eihfuhrung in d. organisch-technische Chemie. Dresden—Leipzig, 1949.
- Winterfeld K. Praktikum d. organisch-präparativen pharmazeutischen Chemie. Dresden—Leipzig, 1965.
- Zechmeister L. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. Springer-Verlag Wien, XIV—XXII.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агликоны 113
- DL-Азидокапролактан 229
- L-Аланил-L-аланин 220, 224
- L-Аланин 210
- β-Аланин 213, 216
- Аллил иодистый 116
- Аллилгорчичное масло 116
- Аллил-н-октадециловый эфир 226
- Алкалоиды 170
- Амигдалин 115
- Аминокислоты 245
- 3-Амино-4-метоксиацетофенон 275
- DL-α-Аминокапролактан 23
- Аморфин 117, 118
- Аморфигенин 119
- Анабазин 175
- Аниониты 32, 34
- L-Арабиноза 52
- Арабинозэмодин 261
- Арбутин 113
- Ацетил-6-метоксибензонитрил 275
- 17-β-Ацетоксандростано-(3,2b)-6'-фенилпирилий перхлорат 136
- (+)-12-Ацетокси-цис-9-октадеценал-1 (гиплюр) 267
- Батилловый спирт 265
- Белки гороха 245
- Бетанин 207
- Бетанинхлоргидрат 208
- Борнеол 149
- Бревиколлин 197
- Ванилин
- из гваякола 272
- из лигнина 270
- D-Галактоза 74
- Галоксон 310
- Гарман 196, 197
- Гетероауксин 298
- Гиббереллин A<sub>8</sub> 294
- Гидролиз
- белков 266
- инулина 68
- крахмала 79
- метилированных сахаров 81
- олигосахаридов 130
- пектина 87
- шелка 233
- Гиплюр 267
- Гликозиды 113
- Глюкоза 63
- D-Глюкозамин 88
- Глюкозамин-основание 90
- солянокислый 89
- Гомовератриламмин 190
- Гомовератрилнитрил 190
- Гомовератриол-гомовератриламмин 190
- Госипол 278
- Грамин 194
- 4,5-Диаминоурацил 304
- Дигидропапаверин 191
- Дигитонин 135
- Дикумарин 287
- Диметилат резорцина 243

2,4-Диметоксиацетофенон 292  
 2,4-Диметоксифенилрезацето-  
 фенон 292  
 Диметиланилина метилтолу-  
 олсульфонат 193, 215  
 2,6-Диметоксибензоилпеницил-  
 лин (метициллин) 241  
 α-(2,4-Диметоксифенил)-4,7-ди-  
 оксикумарин 293  
 1,8-Диокси-2-ацетилнафталин  
 253, 254  
 α, β-Дипиридил 178  
 α, α-Дихлоркапролактан 228  
 N-Диэтиламиноэтилабнетат 159  
 160  
 N-Диэтиламиноэтилхлорид 159,  
 Диэтилмид тетраацетилслизе-  
 вой кислоты 109, 110  
 О, О-Ди-(β-хлорэтил)-О-(3-  
 хлор-4-метилкумарил-7)-  
 фосфат (галохсон) 310

Жиры 95  
 — выделение 95  
 — омыление 96, 100

Идентификация индивидуаль-  
 ных соединений 46  
 Изотиоциановой кислоты алли-  
 ловый эфир 117  
 Иониты 32, 33, 34  
 3-Индолилacetонитрил 240  
 Инулин 68

Казеин 235  
 Камфора 148, 149  
 3-Карбэтокси-4-оксикумарин  
 288  
 Каротин 167  
 Катехины 249  
 Катиониты 32, 34  
 Кверцетин 120, 122  
 Келлин 284  
 Кислота  
 — абиетиновая 157  
 — β-аминоэтилсерная 110  
 — L-аскорбиновая 69  
 — брассидиновая 100, 101  
 — D-винная 105  
 — D-галактуронозная 86  
 — галловая 250, 251  
 — гибберелловая 294  
 — глицирризиновая 122  
 — глицирретиновая 124

— глутаминовая 224  
 — гомовератровая 190  
 — 2,4-диметоксифенилуксу-  
 сная 292  
 — лимонная 111  
 — мелилотовая 285  
 — мочева 302, 303  
 — муравьиная 93  
 — никотиновая 173  
 — D-пантотеновая 216  
 — L-пирролидонкарбоновая 230  
 — склареоловая 155  
 — сорбиновая 102  
 — слизевая 107  
 — тетраацетилслизевая 109  
 — триоксиглутаровая 55  
 — уксусная 93  
 — урсоловая 161  
 — усниновая 305  
 — фумаровая 104  
 — холевая 125  
 — хризофановая 259  
 — шавелевая 99  
 — эруковая 100  
 — яблочная 103

Кодеин 192  
 Кориандровое масло 141  
 Кофеин 202  
 — из мочевиной кислоты 203  
 — из чая 202  
 Коэффициент подвижности 36  
 Ксантин 205  
 Ксилоза 53  
 Крахмал  
 — выделение 76  
 — гидролиз 76  
 Кумарин 285  
 Кумэстрол-диацетат 289

D-Лактоза 73  
 Лизин 226, 231  
 Ликопин 164  
 Листовой альдегид 262  
 Лупикаин 179  
 Лупинин 175, 176, 177  
 Лупинат натрия 180

Мальтоза 76  
 D-Манноза 58, 60  
 Масло из семян подсолнечника  
 95  
 Мезоинозит 91  
 L-Ментол 138  
 Метициллин 241

## Методы

— включения с мочевиной 43,  
 97  
 — возгонки 43  
 — выделения органических  
 соединений из природных  
 продуктов 11  
 — группового разделения 20  
 — идентификации 46  
 — кристаллизации 43  
 — перегонки с водяным паром  
 11, 93, 138, 151, 171  
 — последовательной обработ-  
 ки растворителями 20  
 — предварительного хромато-  
 графирования 26  
 — противоточного распределе-  
 ния 22  
 — разделения стереоизомеров  
 66, 212, 218, 231, 315  
 — ректификации 41, 145  
 — сепарации 208  
 — спектрального анализа 49,  
 167, 282  
 — хроматографии 22, 80, 93,  
 106, 162, 167, 170, 172, 176,  
 247, 281  
 — экстракции 95, 114, 118,  
 151, 165, 182, 183, 198, 202,  
 249, 259, 278, 281  
 — электрофореза 39, 247  
 2-Метокси-5-ацетилбензальде-  
 гид 274, 276  
 DL-α-Монохлоркапролактан  
 229

Никотин 170  
 n-Нитробензоиллупинин 180  
 3-Нитро-4-метоксиацетофенон  
 275

Окись алюминия для хромато-  
 графии 24  
 — — определение активности  
 24  
 β-Окси-n-гексаналя диметила-  
 цеталь 264  
 β-Окси-n-гексаналя диметил-  
 ацеталь 264  
 4-Оксикумарин 289  
 5-Оксиметилфурфурол 82  
 Октадецил иодистый 265  
 Октаметилсахароза 79  
 Омыление

— масла 96, 100  
 — глицирризиновой кислоты  
 124  
 Олиторизид 129  
 Определение  
 — оптической активности 48  
 — плотности 48  
 — показателя преломления 48  
 — температуры плавления  
 47  
 Ореозелон 301  
 — ацетат 301  
 — оксим 301

Папаверин 188  
 Пейседиан 299  
 Пектин 84, 87  
 β-Пентаацетил-D-глюкоза 65  
 Пинен 144  
 Полифенолы 248  
 Пропил-β-хлорвинилкетон 263

Реакции  
 — биуретовая 318  
 — Келлер — Килиани 119,  
 322  
 — ксантопротеиновая 318  
 — Легала 322  
 — Миллона 318  
 — мурексидная 303  
 — на алкалоиды 319  
 — на белки и аминокислоты  
 317  
 — на крахмал 319  
 — на лактоны 324  
 — на сапонины 322  
 — на сахара 319  
 — на флавоноиды 323  
 — нингидринная 318  
 Рутин 120

Сальсолидин 185, 186  
 Сальсолин 185, 187  
 Сантонин 152  
 Сахароза 77  
 Силикагель для хроматографии  
 23  
 Склареол 153  
 Скларолактон 156  
 Соласодин 132  
 Сорбенты 23  
 Сорбит 57  
 Стероиды 125

Строфантин 130  
 Строфантидол 131  
 Танин 251  
 Теобромин 200  
 Терпеноиды 138  
 Террамицин 306  
 Тетраацетилглюкоза 64  
 Тирозин 233, 234  
 Триацетилдиаминоурацил 204  
 Триптамин 239  
 Триптофан 236, 238  
 Уваол 163  
 Фруктоза 67  
 Хамазулен 150  
 Хинин 183  
 Хитин 88  
 Хлорангидрид тетраацетилсли-  
 зевой кислоты 109  
 4-Хлорметилвератрол 189  
 Хлорофилл 280  
 Хроматография 22  
 — адсорбционная 30, 167, 170,  
 176, 260, 281  
 — газовая 39, 146  
 — ионообменная 32, 106

— на бумаге 34, 97, 122, 172,  
 250, 262  
 — распределительная 34, 93,  
 261  
 — тонкослойная 37, 80, 138,  
 162, 247

Циклосерин (*D*-4-аминоизоокс-  
 азолидон-3) 313  
 Циклоцитраль 142  
 Цистин 232  
 Цитизин 181  
 Цитраль 140

Число  
 — орошения 42  
 — теоретических тарелок 42  
 — флегмовое 42

Эмодин 259, 260  
 Эргостерин 127  
 Этиленмин 110  
*L*-Эфедрин 206  
 Эфирные масла 11, 138, 140,  
 144, 150, 153

Юглон 256

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к первому изданию . . . . .	3
Предисловие ко второму изданию . . . . .	5
Введение . . . . .	7
Глава I. Выделение органических соединений из природ- ных продуктов . . . . .	11
Глава II. Разделение смесей на индивидуальные соедине- ния . . . . .	20
Глава III. Идентификация индивидуальных соединений . . . . .	46
Глава IV. Препараты из природного сырья. Синтезы . . . . .	52
1. Углеводороды и примыкающие к ним вещества . . . . .	52

*L*-Арабиноза из камеди (52). *D*-Ксилоза из кукурузных  
 кочерыжек (53). Триоксиглутаровая кислота из ксилозы  
 (55). Сорбит из ягод рябины (57). *D*-Манноза из бобов  
 рожкового дерева (58). *D*-Манноза из *D*-арабинозы (60).  
*D*-Глюкоза из целлюлозы (63). 2, 3, 4, 6-Тетраацетил-  
*D*-глюкоза (64). *D*-Фруктоза из клубней георгина (67).  
*L*-Аскорбиновая кислота (69). *D*-Лактоза из молока (73).  
*D*-Галактоза из лактозы (74). Мальтоза из крахмала (76).  
 Сахароза из сахарной свеклы (77). Октаметилсахароза  
 (79). 5-Оксиметилфурфурол из сахарозы (82). Пектин из  
 плодов цитрусовых (84). *D*-Галактуроновая кислота из  
 пектина (86). Хитин и *D*-глюкозамин из панцирей раков  
 (88). Мезоинозит из фитина (91).

## 2. Органические кислоты и их производные . . . . . 93

Муравьиная и уксусная кислоты из солода (93). Масло  
 из семян подсолнечника. Жирные кислоты (95). Щавеле-  
 вая кислота из древесины (99). Эруковая и брассидиновая  
 кислоты из рапсового масла (100). Сорбиновая кислота  
 (102). *DL*-Яблочная кислота (103). *D*-Винная кислота  
 из винограда (105). Слизевая кислота из свекловичного  
 жома (107). Диэтилимид тетраацетилслизевой кислоты  
 (109). Лимонная кислота из листьев хлопчатника (111).

### 3. Гликозиды и агликоны . . . . . 113

Арбутин из листьев бадана (113). Амигдалин из плодов миндаля (115). Аллилгорчичное масло (116). Аморфин из плодов аморфы (117). Рутин и кверцетин из листьев гречихи (120). Глицирризиновая кислота из солодки (122).

### 4. Стероиды . . . . . 125

Холевая кислота из желчи (125). Эргостерин из дрожжей (127). Олиторизид из семян джута (129). Стрфангидол (131). Соласодин из птичьего паслена (132). Дагитонин из наперстянки (135). Перхлорат 17- $\beta$ -ацетоксандростано (2.3-*b*)-6'-Фенилпирилия (136).

### 5. Терпеноиды . . . . . 138

L-Ментол из перечной мяты (138). Цитраль из кориандрового масла (140).  $\beta$ -Циклоцитраль (142).  $\alpha$ -Пинен из скипидара (144). Камфора (148). Хамазулен из горькой полыни (150). Сантонин из цитварной полыни (152). Сclareол из шалфея (153). Сclareоловая кислота (155). Сclareолактон (156). Абиетиновая кислота из канифоли (157). N-Диэтиламиноэтилабиетат (159). Урсоловая кислота из лаванды (161). Уваол (163). Ликопин из томатной пасты (164). Каротин из моркови (167).

### 6. Алкалоиды . . . . . 170

Никотин из табака (170). Никогиновая кислота (173). Анабазин и лупинин из анабазинсульфата (175).  $\alpha$ ,  $\beta$ -Дипиридил (178). Лупикаин (179). Цитизин из терпсиса (181). Хинин из хинной коры (183). Сальсолин и сальсолидин из солянки Рихтера (185). Папаверин из вератрола (188). Кодеин из морфина (192). Грамин (194). Гарман (195). Бrevиколлин из осоки парвской (197). Теобромин из какао (200). Кофеин из чая (202). Кофеин из мочевой кислоты (203). L-Эфедрин из кузмицевой травы (206).

### 7. Аминокислоты . . . . . 207

Бетаин из патоки (207). L-Аланин (210).  $\beta$ -Аланин (213). D-Пантотеновая кислота из  $\alpha$ -окси- $\beta$ ,  $\beta$ -диметил- $\gamma$ -бутиролактона и  $\beta$ -аланина (216). L-Аланил-L-аланин (220). L-Глутаминовая кислота из клейковины муки (224). L-Лизин (226). Получение L-пирролидонкарбоновой кислоты из L-глутаминовой (230). Цистин из шерсти (232). Тирозин из шелка (233). Казеин и тирозин из молока (234). Триптофан (236). Триптамиин из индола (239). Метициллин (241). Аминокислоты из белковых веществ гороха (245).

### 8. Полифенолы . . . . . 248

Катехины из чая (248). Галловая кислота из щавеля конского (250). Танин и галловая кислота из скумпии (251). 1,8-Диокси-2-ацетилнафталин из коры крушины (253). 1,8-Диокси-2-ацетилнафталин (254). Юглон (256). Хризфановая кислота и эмодин из корней ревеня татарского (259). Эмодин из корней щавеля конского (260).

### 9. Вещества разных классов . . . . . 262

Листовой альдегид (262). Батилловый спирт (265). (+)-12-Ацетокси-*cis*-9-октадеценол-1 (гиплюр) (267). Ванилин из лигнина (270). Ванилин из гваякола (272). 2-Метокси-

5-апетилбензальдегид (274). Госсипол из хлопчатника (278). Хлорофилл из листьев крапивы (280). Келлин из плодов амми (284). Кумарин и мелилотовая кислота из донника (285). Дикумарин (287). Кумэстролдиацетат (289). Гиббереллин A<sub>3</sub> (294). Гетероауксин (298). Пейцеданин из корней горчичника (299). Мочевая кислота из птичьего помета (302). Мочевая кислота из мочевины (303). Усниновая кислота из лишайника (305). Террамицин (306). О, О-Ди-( $\beta$ -хлорэтил)-О-(3-хлор-4-метилкумаринил-7)-фосфат (310). Циклосерин (313).

Глава V. Групповые качественные реакции на важнейшие природные вещества . . . . .	317
Литература . . . . .	326
Предметный указатель . . . . .	328